

MALIGNE NASOFARYNGEALE NEOPLASMATA

MALIGNE NASOFARYNGEALE NEOPLASMATA

Enige aspecten betreffende het ontstaan, de kliniek en de histopathologie van maligne tumoren in de nasofarynx.



H. H. Themans

H. H. Themans

MALIGNE NASOFARYNGEALE NEOPLASMATA

Enige aspecten betreffende het ontstaan, de kliniek en de histopathologie van maligne tumoren in de nasofarynx.

MALIGNE NASOFARYNGEALE NEOPLASMATA

Enige aspecten betreffende het ontstaan, de kliniek en de histopathologie van maligne tumoren in de nasofarynx.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DE RECTOR
MAGNIFICUS MR. A. D. BELINFANTE, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT
DER RECHTSGELEERDHEID, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE
AULA VAN DE UNIVERSITEIT (TIJDELIJK IN DE LUTHERSE KERK,
INGANG SINGEL 411, HOEK SPUI) OP DONDERDAG 2 JULI 1970, DES
NAMIDDAGS TE 5 UUR

door

HENRI HARTOG THEMANS

geboren te Amsterdam



Bibliotheek van de
UNIVERSITEITSKLINIEK VOOR
KEEL, NEUS- EN OORZIEKTEN
Academisch Ziekenhuis

UTRECHT

1970

DRUKKERIJ MUR - AALSMEER

לראשית חכמה קנה חכמה

't begin aller weten is studie

spr. 4,7

Promotor:

Prof. Dr. J. F. Hampe

Copromotor:

Prof. Dr. L. B. W. Jongkees

Dit proefschrift werd bewerkt op de afdeling Pathologie van het Antoni van Leeuwenhoek-Huis en in de Keel-, Neus-, Oorheelkundige Kliniek van het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam.

Met ondersteuning van het Koningin Wilhelmina Fonds.

Aan: mijn ouders,
mijn pleegouders,
Halinka, Malka en Doron.

Handwritten text at the top of the left page, possibly a title or header.

Handwritten text below the top header on the left page.

Handwritten text, possibly a date or page number, on the left page.

VOORWOORD

Handwritten text in the right margin, likely a preface or introduction, discussing the purpose and scope of the work.

Hooggeleerde Hampe, Hooggeachte promotor, ik acht mij bevoorrecht, gedurende enige jaren de pathologische anatomie onder Uw leiding te hebben beoefend. Zowel Uw klinische benadering van de pathologische anatomie, als Uw persoonlijk inzicht omtrent het dagelijks leven, literatuur en filosofie, zijn en blijven voor mij steeds een bron van inspiratie.

Hooggeleerde Jongkees, Hooggeleerde copromotor, ik vind het een voorrecht in Uw kliniek mijn opleiding tot keel-, neus- en oorarts te mogen ontvangen. Uw stimulerende adviezen bij de bewerking van dit proefschrift waren voor mij van grote waarde.

Hooggeleerde Breur, ik ben U bijzondere dank verschuldigd voor Uw inspirerende suggesties en kritisch analytische adviezen. Dat U tijdens Uw reis door Zuid-Oost Azië literatuur voor mij heeft verzameld, stel ik op zeer hoge prijs.

Zeergeleerde Delemarre, gelcid door Uw hand en Uw microscoop, heb ik de eerste schreden in de pathologische anatomie gezet. Bij de beoordeling van het microscopisch materiaal voor dit onderzoek, heb ik van Uw kennis mogen profiteren.

Zeergeleerde Van Unnik, het was zeer plezierig het gehele pathologisch anatomische materiaal nog eens samen met U te mogen doornemen. De gevoerde discussies bij de beoordeling van moeilijke preparaten, waren voor mij van grote waarde.

Zeergeleerde Van Peperzeel, zonder Uw hulp en berekeningen bij de bewerking van de radiologische gegevens, was het niet gelukt, deze op systematische wijze te rangschikken. Daarvoor en voor de mij betoonde hulp en vriendschap, ben ik U grote dank verschuldigd.

Geleerde Van Andel, ik dank U oprecht voor het ter beschikking stellen van het reeds bij U in bewerking zijnde materiaal, temeer daar Uw onderzoek zich in dezelfde richting bewoog. U hebt ons veel werk uit handen genomen door de tumordoses te berekenen.

Geleerde Steinmetz, het was een groot genoegen, samen met U de röntgenfoto's te mogen beoordelen.

Geleerde Noordanus, beste Willem, zonder jouw medewerking en stuwkracht was dit proefschrift niet tot stand gekomen. Dat je daarnaast, samen met Jannie, het manuscript van vruchtbare kritische kanttekeningen hebt voorzien en bovendien herhaalde malen, al corrigerend, hebt overgetypt, zal ik niet licht vergeten.

Weledelgestrenge Hart, mijn hartelijke dank voor de kundige wijze, waarop U in korte tijd het statistische deel van dit proefschrift heeft bewerkt.

Geleerde Cohn, ik dank U voor de vertaling in het Engels van de samenvatting.

Grote dank ben ik verschuldigd aan alle hoogleraren, stafleden en medewerkers van de kanker-centra, de ziekenhuizen, de pathologisch-anatomische instituten en de radiotherapeutische instituten, die allen de door hun verzamelde gegevens zonder enige reserve ter beschikking hebben gesteld.

Eveneens ben ik grote dank verschuldigd aan de registratie-afdeling van het Antoni van Leeuwenhoek-Huis, onder leiding van de Zeergeleerde Van Dobbenburg en zijn medewerkster, Benita Scholtens, voor het verzamelen van de waardevolle gegevens betreffende registratie en „follow up”.

Geachte v. d. Laarse en Bakker, ik dank U oprecht voor vervaardiging van de illustraties en de grafieken.

U, v. d. Laarse, ben ik bovendien zeer erkentelijk voor de mij op andere wijze betoonde hulp.

Zeer geachte Heer Dijkstra, voor de vlotte en heldere wijze, waarop U de vaak ingewikkelde selecties met, en tellingen van, de ponskaarten heeft verricht, betuig ik U mijn oprechte dank.

Mijn dank gaat uit naar de afdelingen fotografie van het Wilhelmina Gasthuis, behorende bij het Pathologisch-Anatomisch laboratorium, bij de Keel-, Neus- en Oorheelkundige kliniek; en de afdeling fotografie van het laboratorium van het Antoni van Leeuwenhoek-Huis, die op de hun eigen voortreffelijke wijze het fotografisch materiaal hebben verzorgd.

Geachte Heer Lie en Mejuffrouw Goede, ook U dank ik hartelijk voor de verzorging van de literatuurlijst.

Voorts betuig ik mijn erkentelijkheid aan alle niet genoemde medewerkers en collegae, die mij op enigerlei wijze hebben bijgestaan.

INHOUD

DEEL I.

BESCHOUWINGEN, ONDER- ZOEKEN. ONDERZOEK- METHODEN.

Hoofdstuk I	: Algemene inleiding	14
Hoofdstuk II	: Anatomie van de nasofarynx	17
	— Groeiwijze en uitbreiding van maligne tumoren in dit gebied	17
	— De fascia pharyngea	18
	— de Fossa Rosenmülleri	21
	— Lymfeafvoer uit de nasofa- rynx	23
Hoofdstuk III	: Kort historisch overzicht	24
Hoofdstuk IV	: Geografische pathologie	28
Hoofdstuk V	: Epidemiologie en etiologie	35
Hoofdstuk VI	: Obductietechnieken op rhinolo- gisch gebied	42
Hoofdstuk VII	: Histopathologische klassifikatie	47
Hoofdstuk VIII	: Klinische klassifikatie	52
	— Stadium	53
Hoofdstuk IX	: Het onderzoek van de patiënt	58

DEEL II.

TWEEHONDEREENENVIJFTIG PATIËNTEN.

Hoofdstuk X	: Materiaal en methode	62
Hoofdstuk XI	: Analyse van het patiëntenmateriaal	67
	A. Leeftijd, geslacht, beroep en geboortestreek	67
	B. TNM-stagering en Stadium- verdeling van de patiënten	70
	C. Tijdsverloop tussen het op- treden van de eerste klacht en het stellen van de diag- nose	72
	D. Ingrepen verricht voordat de diagnose bekend was	74
	E. Klachten en klachtenpatroon	75
	F. Het aspect en de localisatie van de primaire tumor	80

G.	Röntgenonderzoek	83
H.	Neurologische afwijkingen	84
I.	Oogafwijkingen	86
J.	Histopathologie	86
K.	Dubbeltumoren	88
L.	Histopathologie en T-stage- ring, N-stagering en Stadium	89
M.	„Lymfocyttaire infiltratie”	91
Hoofdstuk XII	: Therapie	95
	A. Inleiding	95
	B. Therapie van de primaire tu- mor in de nasofarynx	99
	C. Therapie van de halsklier- metastasen	103
	D. Complicaties	107
Hoofdstuk XIII	: Metastasen buiten het hoofd-hals- gebied	108
Hoofdstuk XIV	: Prognose	110
Hoofdstuk XV	: Statistische analyse van Stadium, histopathologische diagnose, „lym- focyttaire infiltratie”, therapie en 5-jaarsoverlevingskans in hun on- derlinge samenhang	115

DEEL III.

OVERWEGINGEN SAMENVATTING.

Hoofdstuk XVI	: Overwegingen	121
Samenvatting		125
Literatuuroverzicht		132

BIJLAGE

Figuren	I
Summary	XIII

DEEL I

Wanneer men begint met de studie van de geschiedenis van de mensheid, is het noodzakelijk om eerst een algemeen overzicht te krijgen van de belangrijkste begrippen en methoden. Dit deel van het boek behandelt de algemene principes van de historische wetenschap, met name de manier waarop historische gegevens worden verzameld, geïnterpreteerd en gepresenteerd.

De eerste hoofdstukken behandelen de bronnen van historische kennis, zoals overblijfselen, documenten en monumenten. Het volgende hoofdstuk gaat in op de methoden van historische analyse, met name de manier waarop historische gegevens worden geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het laatste hoofdstuk van dit deel behandelt de ethiek van het historisch onderzoek, met name de manier waarop historische gegevens worden gebruikt en gepresenteerd.

In de volgende hoofdstukken wordt de manier waarop historische gegevens worden verzameld, geïnterpreteerd en gepresenteerd, behandeld. Het eerste hoofdstuk van dit deel behandelt de manier waarop historische gegevens worden verzameld, met name de manier waarop historische gegevens worden verzameld en gepresenteerd. Het volgende hoofdstuk gaat in op de methoden van historische analyse, met name de manier waarop historische gegevens worden geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het laatste hoofdstuk van dit deel behandelt de ethiek van het historisch onderzoek, met name de manier waarop historische gegevens worden gebruikt en gepresenteerd.

De tweede hoofdstukken van dit deel behandelen de manier waarop historische gegevens worden verzameld, geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het eerste hoofdstuk van dit deel behandelt de manier waarop historische gegevens worden verzameld, met name de manier waarop historische gegevens worden verzameld en gepresenteerd. Het volgende hoofdstuk gaat in op de methoden van historische analyse, met name de manier waarop historische gegevens worden geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het laatste hoofdstuk van dit deel behandelt de ethiek van het historisch onderzoek, met name de manier waarop historische gegevens worden gebruikt en gepresenteerd.

De derde hoofdstukken van dit deel behandelen de manier waarop historische gegevens worden verzameld, geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het eerste hoofdstuk van dit deel behandelt de manier waarop historische gegevens worden verzameld, met name de manier waarop historische gegevens worden verzameld en gepresenteerd. Het volgende hoofdstuk gaat in op de methoden van historische analyse, met name de manier waarop historische gegevens worden geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het laatste hoofdstuk van dit deel behandelt de ethiek van het historisch onderzoek, met name de manier waarop historische gegevens worden gebruikt en gepresenteerd.

BESCHOUWINGEN
ONDERZOEKEN
ONDERZOEKMETHODEN

Wanneer men begint met de studie van de geschiedenis van de mensheid, is het noodzakelijk om eerst een algemeen overzicht te krijgen van de belangrijkste begrippen en methoden. Dit deel van het boek behandelt de algemene principes van de historische wetenschap, met name de manier waarop historische gegevens worden verzameld, geïnterpreteerd en gepresenteerd.

De eerste hoofdstukken behandelen de bronnen van historische kennis, zoals overblijfselen, documenten en monumenten. Het volgende hoofdstuk gaat in op de methoden van historische analyse, met name de manier waarop historische gegevens worden geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het laatste hoofdstuk van dit deel behandelt de ethiek van het historisch onderzoek, met name de manier waarop historische gegevens worden gebruikt en gepresenteerd.

In de volgende hoofdstukken wordt de manier waarop historische gegevens worden verzameld, geïnterpreteerd en gepresenteerd, behandeld. Het eerste hoofdstuk van dit deel behandelt de manier waarop historische gegevens worden verzameld, met name de manier waarop historische gegevens worden verzameld en gepresenteerd. Het volgende hoofdstuk gaat in op de methoden van historische analyse, met name de manier waarop historische gegevens worden geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het laatste hoofdstuk van dit deel behandelt de ethiek van het historisch onderzoek, met name de manier waarop historische gegevens worden gebruikt en gepresenteerd.

De tweede hoofdstukken van dit deel behandelen de manier waarop historische gegevens worden verzameld, geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het eerste hoofdstuk van dit deel behandelt de manier waarop historische gegevens worden verzameld, met name de manier waarop historische gegevens worden verzameld en gepresenteerd. Het volgende hoofdstuk gaat in op de methoden van historische analyse, met name de manier waarop historische gegevens worden geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het laatste hoofdstuk van dit deel behandelt de ethiek van het historisch onderzoek, met name de manier waarop historische gegevens worden gebruikt en gepresenteerd.

De derde hoofdstukken van dit deel behandelen de manier waarop historische gegevens worden verzameld, geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het eerste hoofdstuk van dit deel behandelt de manier waarop historische gegevens worden verzameld, met name de manier waarop historische gegevens worden verzameld en gepresenteerd. Het volgende hoofdstuk gaat in op de methoden van historische analyse, met name de manier waarop historische gegevens worden geïnterpreteerd en gepresenteerd. Het laatste hoofdstuk van dit deel behandelt de ethiek van het historisch onderzoek, met name de manier waarop historische gegevens worden gebruikt en gepresenteerd.

Hoofdstuk I

ALGEMENE INLEIDING

Weinig is nog bekend over het bestaan en het gedrag van lymfo-epitheliale tumoren in de nasofarynx, aldus prof. dr. K. Breur (radiotherapie) tijdens een patiënten-bespreking in het Antoni van Leeuwenhoekhuis.

Velen zijn van mening dat een lymfo-epitheliaal gezwel zeer snel, vaak aan beide zijden, volumineuze halskliermetastasen ten gevolge heeft. Radiologische behandeling van deze tumoren zou hen zeer snel tot regressie brengen. Evenzeer is er weinig bekend omtrent het ziektebeloop en de behandeling van maligne tumoren van de nasofarynx in Nederland (de laatste mededeling stamt uit 1937, Gerlings en Den Hoed).

Bij de bestudering van de klinische status en van de pathologische anatomie bleek mij dat men in vele gevallen onvolledig te werk was gegaan. Elk retrospectief onderzoek heeft het bezwaar dat een groot aantal gegevens welke voor de latere onderzoeker van belang zijn, kunnen ontbreken. Bij ons onderzoek bleek bijvoorbeeld dat audiologisch onderzoek vrijwel nooit verricht was. Het röntgenonderzoek was niet op uniforme wijze uitgevoerd, terwijl een volledig neurologisch onderzoek slechts dan verricht werd indien de patiënten per vergissing naar een neurologische kliniek verwezen werden. Zo zijn er nog vele voorbeelden te noemen.

Voor wat betreft de pathologische anatomie was het spijtig dat voor de diagnostiek in vele gevallen alleen maar gebruik gemaakt was van de routine haematoxyline-azofloxine/eosine kleuring, terwijl de parafineblokjes daarna vernietigd waren. Slechts in een enkel geval was een histochemisch onderzoek verricht. Elektronen-microscopisch onderzoek was nimmer gedaan.

Voor de bestudering van maligne tumoren zou een prospectieve studie het meest aangewezen zijn. Uit de gegevens van de centrale kankerregistratie blijkt dat in Nederland door de bij de centrale kankerregistratie aangesloten ziekenhuizen en instituten slechts circa 25 patiënten met nasofaryngeale tumoren per jaar in behandeling worden genomen (C.K.R. 1960). Dit komt neer op maximaal zes patiënten per jaar voor een groot instituut zoals het Antoni van Leeuwenhoekhuis. Wanneer men zich realiseert dat deze patiënten alle stadia van tumorprogressie en alle mogelijke histologische diagnoses vertegen-

woordigen, zal het een ieder duidelijk zijn dat een prospectieve studie van enige omvang van deze tumoren in Nederland een langdurige geschiedenis zou worden, omdat het — werkend aan één instituut — jaren zou kunnen duren voordat men een 100-tal patiënten verzameld heeft. In de loop van deze tijd zullen bovendien de inzichten over de behandeling hoogst waarschijnlijk gewijzigd zijn. Zo zal een „clinical trial” bijvoorbeeld t.a.v. profylactische bestraling van de hals of het toedienen van cytostatica bij omschreven klinische stadia reeds lang door gegevens uit buitenlandse literatuur achterhaald zijn.

Grote mogelijkheden voor het bestuderen van nasofarynxtumoren doen zich voor in Azië, met name in het zuid-oostelijk deel. Vooral in de chinese provincie Kwantung komt het nasofarynxcarcinoom zeer vaak voor, waarbij het in frekwentie van voorkomen slechts overtroffen wordt door het cervixcarcinoom. Mammacarcinoom, maagcarcinoom en longcarcinoom zijn overigens in deze streken evenmin zeldzaam (Ho, 1969).

Ondanks de daaraan verbonden bezwaren is dus noodgedwongen besloten een retrospectieve inventarisatie uit te voeren van de maligne nasofaryngeale tumoren. De verkregen gegevens uit Nederland kunnen we vergelijken met de gegevens uit de literatuur waarbij de mededelingen uit Zuid-Oost Azië onze speciale aandacht verdienen.

Bij de bestudering van de ziektegeschiedenissen van onze patiënten viel ons op hoezeer de symptomen kunnen wisselen. Dat bekendheid met de vele symptoomcomplexen van groot belang is voor de arts die de patiënt in eerste instantie onderzoekt, laat zich indenken. Onbekendheid met het feit dat er in de nasofarynx tumoren kunnen zijn, doet vele patiënten pas na lange omwegen bij de specialist belanden die de uiteindelijke diagnose stelt, zo deze al gesteld wordt. Veel kostbare tijd gaat hiermee verloren. De vraag of bij „vroege” diagnostiek meer patiënten kunnen worden genezen, is nog open. Ten eerste is de groeisnelheid van de verschillende histologische typen ons onbekend en ten tweede zal deze van patiënt tot patiënt kunnen wisselen. Ten derde kunnen de aanvankelijke klachten zo gering zijn dat de patiënt niet naar een dokter gaat voor een meer serieuze klacht hem daartoe noopt (bijvoorbeeld verschijnselen van intracraniele doorgroei in een later stadium).

Onbekendheid met aard en localisatie van het primaire proces heeft in ons materiaal diverse keren geleid tot onder andere „radical neck-dissection”, exploratie van de middelste schedelgroeve, oor-, neus- en neusbijholte-operaties en kiesextracties. Bij één patiënt werd de diagno-

se pas bij de obductie gesteld. Hierbij bleek dat de gehele nasofarynx subepitheliaal met een 3 mm dikke plaat tumor bedekt was. Dit was bij rhinoscopia posterior voor de onderzoekers onzichtbaar gebleven door de volmaakte symmetrie en het rustige aspect van de slijmvlies bekleding (zie fig. 1, bijlage blz. I). Een blinde biopsie zou in dit geval zeker tot de diagnose geleid hebben voordat de patiënt, overleden tengevolge van een complicatie bij de halsklierextirpatie, ter sectie zou zijn gekomen.

Wij beogen door middel van een retrospectieve studie, met ons onderzoek nogmaals de aandacht te vestigen op het voorkomen van tumoren in de nasofarynx in Nederland. Tevens zal een poging worden ondernomen de histologische diagnostiek te vereenvoudigen, vooral ten aanzien van het gebruik van de term lymfo-epitheliale tumor. De resultaten van de behandeling zullen worden vergeleken met gegevens uit de literatuur. Mogelijk kunnen er aanknopingspunten gevonden worden voor een nog te verrichten prospectieve studie van een beperkt aantal patiënten. Tenslotte zullen we in ons materiaal het klassifikatie systeem voor staging van tumoren volgens de „Union Internationale contre le Cancer” (U.I.C.C. 1963-1967) hanteren.

Hoofdstuk II

ANATOMIE VAN DE NASOFARYNX

Groeiwijze en uitbreiding van maligne tumoren in dit gebied.

De nasofarynx heeft een vrijwel kubische vorm en strekt zich uit van de schedelbasis tot het weke verhemelte. De wanden worden door bot omgeven en zijn zodoende onbewegelijk, met uitzondering van de onderbegrenzing. Aan de voorzijde bevinden zich de complexe vormen van de benige aangezichtsschedel en aan de achterzijde treft men de wervelkolom aan. De verticale diameter van de holte is bij benadering $2\frac{1}{2}$ cm voor volwassenen, de transversale diameter $2\frac{1}{2}$ cm en de anteroposterieure diameter 2 cm. Voor de benige begrenzing zijn de maten resp. 4, 4 en 2 cm. Het dak van de nasofarynx, hoofdzakelijk gelegen onder het corpus ossis sphenoidalis, wordt bedekt door een massa lymfoid weefsel, het adenoid. Dit is bij volwassenen meestal geatrofieerd. In het midden van de achterwand is op de overgang naar het adenoid een nis gelegen, de bursa pharyngea. Het gewelfde dak gaat geleidelijk over in de achterwand. Deze is vlak en bedekt met kleine of grotere plekkjes lymfoid weefsel. De achterwand vinden we ter hoogte van de eerste en tweede halswervel. De beide zijwanden worden voor het grootste deel ingenomen door de openingen van de beide tubae auditivae. Deze zijn 8×5 mm, driehoekig van vorm, waarbij de top naar craniaal gericht is. De voorste begrenzing van het ostium pharyngeum tubae Eustachii wordt gevormd door een slijmvliesplooï die doorloopt tot aan de voorzijde van het palatum molle. De achterste begrenzing wordt gevormd door een uitpuilend stuk kraakbeen (torus tubarius) behorende tot het skelet van de buis van Eustachius. Tussen de achterste farynxwand en de torus tubarius bevindt zich een plooï: recessus pharyngeus of fossa Rosenmülleri. Deze kan meer dan 10 mm diep zijn en bevat lymfoid weefsel en slijmklieren. Rostraal van de pars nasalis pharyngis vinden we de beide choanen, toegang gevende tot de beide neusholten. De bodem wordt gevormd door het dorsale deel van het palatum molle.

Op geen enkele andere plaats in het hoofd-hals gebied zijn de anatomische omstandigheden van zodanige invloed op het gedrag van tumoren en de daarbij optredende symptoomcomplexen. Maligne tumoren breiden zich in vele gevallen niet zo zeer uit door expansieve groei in de omringende natuurlijke holten, maar verspreiden zich maar al te vaak door infiltratie van de omgevende structuren zoals het neurocra-

nium, de orbita en de parafaryngeale ruimte. Vele tumoren ontstaan in de omgeving van de buis van Eustachius en sluiten deze functioneel af. Opvallend is dat er slechts zo zelden verspreiding van tumorweefsel naar het middenoor plaatsvindt langs het lumen van de buis.

Voor een goed begrip van de wijze van verspreiding van bovenstaande tumoren is inzicht in de anatomische situatie van de fascia pharyngea tot aan de schedelbasis en de buis van Eustachius een vereiste. Voorts is de topografie van de fossa Rosenmülleri van belang. Tenslotte kunnen we niet zonder enige kennis van de lymfeafvoer van „l'arrière boutique du nez” (Baranger, 1926).

De fascia pharyngea

Boven het niveau van de sinus Morgagni bestaat de fascia pharyngea uit twee lagen. Een laag is submuceus en intrafaryngeaal (fascia pharyngobasilaris) en de andere is perifaryngeaal gelegen (het faryngeale deel van de fascia buccopharyngea). De buis van Eustachius en de bijbehorende musculus tensor veli palatini et levator veli palatini liggen tussen deze twee lagen. Aan de buitenzijde is het smalle bovenste deel gelegen van de parafaryngeale ruimte. Deze scheidt in dit gebied de kauwspier, die ontspringt aan de processus pterygoideus, van de faryngeale spier voor de slikactie.

De aanhechting van de fascia pharyngo-basilaris aan de schedelbasis begint bij het tuberculum pharyngeum en strekt zich uit in transversale richting over het ondervlak van het pars petrosa ossis temporalis tot een punt juist voor de canalis caroticus (zie fig. 2, bijlage blz. I). Vanaf dit punt buigt zij zich om via een lijn postero-mediaal van de fissura petrosphenoidalis naar de fossa scaphoidea en lamina medialis van de processus pterygoideus. Mediaal van de fascie bevindt zich het foramen lacerum. Onder de tuba Eustachii loopt de fascie samen met de musculus constrictor pharyngis op de lamina medialis van de processus pterygoideus. Meer naar voren, waar de farynx eindigt, neemt het vezelsysteem van de aponeurose eveneens een einde. Het slijmvlies gaat over in het slijmvlies van de neusholte.

Het faryngeale deel van de fascia buccopharyngealis strekt zich vanaf de bovengrens van de musculus constrictor pharyngis superior naar boven uit. Zij splitst zich voor de musculus tensor veli palatini en omgeeft deze (zie fig. 3, bijlage blz. II). Het binnenblad van de fascie hecht zich aan de buiten-benedenzijde van het kraakbenig deel van de tuba Eustachii, aldus in dit gebied de fibreuze bladen van de buis vormend. Het buitenblad van de fascie verloopt over de laterale zijde van

de musculus tensor veli palatini, die zich vervolgens aan de schedelbasis tussen de spina ossis sphenoidalis (lateraal van het foramen spinosum) en de fossa scaphoidea hecht. Het buitenblad van de fascie scheidt zodoende tevens de musculus tensor veli palatini van de musculus pterygoideus. Wij volgen in deze Cazalas (1938), die meent dat de lamina externa van de perifaryngeale fascie is gehecht aan de spina ossis sphenoidalis en dat niet de lamina interna (of fascia pharyngobasilaris) daaraan is gehecht.

De functie van de fascie en haar beloop tussen de spiersystemen correleert aan het feit, dat de musculus tensor veli palatini et levator veli palatini volgens een andere as contraheren dan de musculus constrictor pharyngis superior. De musculus tensor veli palatini (innervatie: N VII) is van de beide musculus veli palatini de minst belangrijke. De musculus levator veli palatini (innervatie: plexus pharyngeus N IX) verzorgt een essentieel onderdeel van de slikactie. Bovendien draagt hij zorg voor het openen van de tuba Eustachii. De spier kan vrij contraheren doordat hij geheel omgeven is door een fascieruimte, die aan de bovenzijde gefixeerd is aan de buis van Eustachius, dorsaal aan de fossa Rosenmülleri en aan antero-inferieure zijde aan een fascieblad uitgaande van de fascia perifaryngea. Deze belangrijke, slechts zelden vermelde fascie-ruimte — in de franse literatuur „la loge péristaphyline interne” genoemd — strekt zich van het mediale deel van het foramen lacerum uit naar het weke verhemelte. Naast hun min of meer onafhankelijke bewegingsmogelijkheden, vormen de faryngeale fasciebladen een vaatbed voor de opstijgende faryngeale en palatinale vaten, wanneer zij takken voor de bloedvoorziening van de buis van Eustachius afgeven. In de ruimten en spleten tussen de fasciebladen bevinden zich lymfbanen en passeert weefselvocht.

Bij een maligne proces kunnen in tegenstelling tot ontstekingsprocessen de fascie-barrières doorbroken worden. Op wisselende plaatsen kan er infiltratie plaats hebben. Zodoende kan er ook infiltratie tot stand komen naar de parafaryngeale ruimte, die zich bevindt tussen het meest craniale deel van de farynx en het binnenvlak van de opstijgende ramus mandibulae (bedekt door de musculus pterygoideus internus).

Anatomisch zeer belangrijk is de onderverdeling van de parafaryngeale ruimte in drie compartimenten (zie fig. 4, bijlage blz. II). Deze worden gevormd door de processus styloideus met de hem omringende spieren en de fasciebladen van de carotisschede, die de posterolaterale faryngeale wand en de fascia prevertebralis overbruggen. In het *pre-styloidale* compartiment verlopen de arteria maxillaris interna, de ner-

vus alveolaris inferior, de nervus lingualis en de nervus auriculo-temporalis (zie fig. 5, bijlage blz. II). Het craniale deel van dit compartiment loopt vlak langs de laterale wand van de nasofarynx en de fossa Rosenmülleri. Iets meer caudaal loopt het langs de tonsilnis. Wanneer een tumor zich toegang heeft verschaft tot dit compartiment kan verdere verspreiding plaatsvinden naar de schedelbasis. Hij kan het foramen ovale, het foramen spinosum en de ala major ossis sphenoidalis aantasten (zie fig. 2, bijlage blz. I). In dit geval kan tumorgroei voortschrijden tot in de fossa temporalis. Eveneens kan de glandula submandibularis langs deze weg direkt bereikt worden. Deze ligt immers in de bodem van dit compartiment. In de derde plaats kan de glandula parotis worden geïnfilteerd. Zij wordt van het compartiment slechts gescheiden door haar relatief dunne kapsel.

Het *retrostyloïdale* compartiment bevat de carotisschede met begeleidende bloedvaten, de laatste vier hersenzenuwen, de truncus sympathicus en een groot aantal lymfklieren. Tumorgroei in dit compartiment kan zowel berusten op doorgroei als op lymfogene metastasering.

Het *retrofaryngeale* compartiment ligt mediaan en is ongepaard. Het scheidt de nasofarynx van de prevertebrale musculatuur. Zij bevat enkele lymfklieren met name de beide laterale retrofaryngeale lymfkliergroepen van Rouvière (1927).

Mogelijke gevolgen van tumorgroei vanuit de nasofarynx in de respectieve compartimenten zijn:

Ten eerste: sensorische uitval van de derde tak van de nervus trigeminus als gevolg van invasieve groei in het prestyloïdale compartiment; trismus tengevolge van infiltratie van de musculi pterygoidei; deviatie van de onderkaak naar aanleiding van aantasting van de motorische tak van de nervus mandibularis; verlamming van het weke verhemelte en soms ook aantasting van de nervus facialis.

Ten tweede: uitval van de vier laatste hersenzenuwen en de nervus sympathicus als gevolg van invasieve groei in het retrostyloïdale compartiment, met name de carotisschede.

Ten derde: destructie van de massa lateralis van de atlas ten gevolge van invasieve tumorgroei bij het retrofaryngeale compartiment. Metastatische tumorgroei in dit compartiment kan, indien deze omvangrijk is, compressie van de carotisschede tot gevolg hebben. In dit geval is een differentiatie tussen invasieve groei in het retrostyloïdale compartiment en metastatische lymfklieren in het retrofaryngeale compartiment nagenoeg onmogelijk.

De fossa Rosenmülleri

De fossa Rosenmülleri (recessus lateralis van de nasofarynx) is een laterale uitbreiding van de holte die gelegen is boven en achter de buis van Eustachius en de musculus levator veli palatini (zie fig. 6 en 7, bijlage blz. III). Bij volwassenen varieert zij in grootte terwijl zij bij kinderen nauwelijks aanwezig is. Misschien is de functie van deze fossa, de bewegingen van de tuba Eustachii die in haar voorwand gelegen is, te vergemakkelijken. De apex van de fossa Rosenmülleri wordt gevormd door het meest laterale deel van de fossa (zie fig. 7, bijlage blz. III). Liggende lateraal van de plaats waar het kraakbenige skelet van de buis van Eustachius overgaat in het benige deel kan zij de voorste begrenzing van de canalis caroticus bereiken (zie fig. 8, bijlage blz. III). Het foramen ovale en het foramen spinosum zijn aan de voorzijde van de buis van Eustachius gelocaliseerd. Mediaal mondt de fossa uit in de nasofarynx juist onder het mediale deel van het foramen lacerum (zie fig. 7, bijlage blz. III). De voorwand van de recessus bestaat uit slijmvlies dat de buis van Eustachius bekleedt. De achterwand wordt gevormd door mucosa die de hechte fascia pharyngobasilaris bekleedt. Inferior-lateraal van de ondergrens van de musculus levator veli palatini en van de musculus tensor veli palatini strekt het slijmvlies van de fossa Rosenmülleri zich enigszins onder de tuba Eustachii uit. Het ligt hier tegen het fascieblad dat de laterale wand van de nasofarynx vormt en dat tevens op die plaats de neuskeelholte scheidt van de parafaryngeale ruimte. Op deze plaats kan een tumor direkt in elk van de compartimenten van de parafaryngeale ruimte doordringen (zie fig. 5, bijlage blz. II).

De derde tak van de nervus trigeminus (nervus mandibularis) ligt in de parafaryngeale ruimte antero-lateraal van de apex en de fossa. Zij wordt gescheiden van deze fossa door fascie, buis van Eustachius en musculus tensor veli palatini (zie fig. 8, bijlage blz. III).

Tumoren, uitgaande van de fossa Rosenmülleri kunnen doorgroeien naar mediaal naar het lumen van de nasofarynx en vandaar in voorwaartse richting langs de torus tubarius en het ostium de neusholte bereiken. Uitbreiding langs het lumen van de tuba Eustachii tot in het middenoor is, zoals reeds werd opgemerkt, exceptioneel. Lederman (1961) zag dit slechts bij 3 van zijn 241 patiënten.

Naar caudaal kan doorgroei plaats vinden naar orofarynx en weke verhemelte. In voorwaartse richting vormt het kraakbenig skelet van de buis van Eustachius een barrière voor tumorgroei. Minder weerstand biedt de fascie die de musculus levator veli palatini omgeeft. Tu-

morgroei kan in tangentiële richting van de spier plaatsvinden en aldus het weke verhemelte en de punt van het os petrosum bereiken.

Van de trias van Trotter (zie blz. 25) kunnen de eerste twee symptomen, de homolaterale doofheid en de fixatie van het weke verhemelte, door ingroei in de musculus levator veli palatini verklaard worden. Het derde symptoom, de neuralgie c.q. anaesthesie van de 3e tak van de nervus trigeminus, moet geweten worden aan de ingroei van tumorweefsel in de parafaryngeale ruimte via de apex van de fossa Rosenmülleri (zie fig. 5, bijlage blz. II).

Uit het bovenstaande blijkt dat het dak van de fossa Rosenmülleri zowel tegen het mediale deel van het foramen lacerum ligt als tegen de bodem van de canalis caroticus daar, waar deze in het os petrosum doordringt.

Een neoplasma in de fossa Rosenmülleri kan het gemakkelijkst intracranieel doordringen door de niet geheel compleet gesloten bodem van de canalis caroticus (zie fig. 9, bijlage blz. IV). Het foramen lacerum is afgesloten door straf bindweefsel en kraakbeen.

De canalis caroticus en de siphon van de arteria carotis interna geleiden de tumor in de richting van de sinus cavernosus. Op deze wijze kunnen de innervatie van de oogspieren en de 1e en 2e tak van de nervus trigeminus worden aangetast.

De loop van de arteria carotis interna in de schedelbasis en de bovengeschetste eenvoudige wijze waarop tumoren langs deze weg de schedelbasis kunnen passeren kan tevens verklaren waarom in een aantal gevallen de ala major ossis sphenoidalis röntgenologisch is aangetast, terwijl de tuba Eustachii, liggende tussen de fossa Rosenmülleri en de ala major, geen tekenen van destructie door tumorweefsel toont. In de eerste plaats kan een tumor via de canalis caroticus binnen de schedel gekomen, maar extraduraal blijvend, de punt van het os petrosum en de ala major ossis sphenoidalis in de omgeving van het foramen ovale doorwoekeren. In vele gevallen zal de gehele nervus trigeminus-functie uitvallen. De oogbewegingen en de gezichtsvelden kunnen ongestoord blijven. In de tweede plaats kan de tumor langs extracranieële weg de tuba Eustachii passeren, doordat zij het prestyloïdale compartiment binnengroeit. De uitgroei heeft in dit geval vermoedelijk plaats gehad via de apex van de fossa Rosenmülleri. Wanneer de tumor het foramen ovale van de ala major aantast, hoeft er geen uitval van de eerste twee takken van de nervus trigeminus plaats te vinden. Ook de oogspieren zullen hun innervatie kunnen behouden. De punt van het os petrosum zal eveneens intact blijven. De derde tak van de nervus trigeminus zal echter wel aangetast zijn.

Lymfe-afvoer uit de nasofarynx

De nasofarynx is rijkelijk voorzien van lymfvaten, die ten dele dienen als afvoer van het meest craniële deel van de ring van Waldeyer: de adenoïde vegetaties van de neusamandel. Tumorgroei in dit gebied zal gemakkelijk aanleiding geven tot lymfogene metastasering. Halskliermetastasen aan twee kanten kunnen optreden, doch tevens wanneer een tumor paramediaan is ontstaan doordat de lymfbanen de mediaanlijn kruisen.

Volgens Rouvière (1927) vindt de belangrijkste lymfe-afvoer plaats via de in het retrofaryngeale bindweefsel voor de massa lateralis atlantis gelegen klieren. Vanuit deze lymfklieren ontspringen vaten die, achter de carotisschede verlopend, draineren in de diepe bovenste cervicale lymfkliergroep. De retrofaryngeaal gelegen klieren zijn niet voor alle lymfbanen een tussenstation. Er is een directe afvoer mogelijk naar de klieren gelegen lateraal van de vena jugularis. Deze groep van lymfklieren wordt door de musculus omohyoideus, daar waar deze de arteria carotis kruist, verdeeld in een bovenste en een onderste groep. Metastasering vanuit de nasofarynx vindt voornamelijk plaats naar het bovenste deel; speciaal de klieren onder de aanhechting van de musculus sterno-cleido-mastoïdeus worden aangedaan. Niet zelden vindt metastasering plaats naar de lymfklierketen die gelegen is langs de N. accessorius. De lymfklierketen langs de arteria cervicalis transversa wordt zelden aangedaan. Ook de vorming van metastasen in de mediale retrofaryngeale lymfklieren is van geringe klinische betekenis. Dit geldt ook voor de afvoerende lymfbanen via de farynx en via de submandibulaire lymfklierstations. Indien tumor-uitbreiding naar caudaal heeft plaatsgevonden waarbij farynx en palatum molle zijn geïnfilteerd zal metastasering naar de submandibulair gelegen lymfklierstations in belangrijke mate optreden (zie fig. 10, bijlage blz. IV).

KORT HISTORISCH OVERZICHT

In het literatuuroverzicht van Bloom (1961) wordt Durand-Fardel (1837) de eerste auteur genoemd die het maligne gezwel in de nasofarynx beschreef. Het klinisch onderzoek, neergelegd in „Cancer de Pharynx” steunt de diagnose. Een histopathologisch onderzoek is evenwel door de auteur achterwege gelaten.

Volgens Godtfredsen (1944) en Laval (1904) was het Michaux (1845) die als eerste het nasofarynxcarcinoom langs histologische weg vaststelde. Lotzbeck (1859) verrichtte de eerste obductie bij een patiënt met een tumor in de nasofarynx.

Schweich (1867) demonstreerde het eerste geval van een sarcoom in de nasofarynx. Het eerste nasofarynxgezwel met neurologische symptomen werd door Flour (1873) beschreven. Latere berichten kwamen van Veillon (1874), Hallade (1880), Mühlfarth (1893), Monboiran (1895) en d'Escat (1901). Het was Baranger (1926) die d'Escat aanwees als degene die de eerste complete klinische ziektegeschiedenis publiceerde. Eerstgenoemde vond tot 1926 berichten uit Frankrijk: Aboulker (1912), Pauliac (1911), Sorgnon (1915), Jacod (1921); uit Duitsland: d'Heymann (1890), Wasserman (1896), Schreiber (1896), Platau (1897) en Oppikofer (1913); uit Italië: Moncalli (1893), Citelli (1902) en Castellani (1911); uit Spanje Compayred (1905); uit Engeland: Symmonds (1896) en Trotter (1911) en uit Amerika: Jackson (1901), Howes (1903) en Rhodes (1907).

Alle auteurs zijn het eens over de slechte resultaten van de nog beperkte radiotherapeutische mogelijkheden. Volgens Baranger bedroeg de gemiddelde ziekteduur niet langer dan 1 à 2 jaar. Intussen werden allerlei heroïsche chirurgische therapieën aanbevolen en weer verlaten. Deze varieerden van locale excisie tot totale bovenkaakresectie met halsklierextirpatie. Dawborn beval onderbinding van de arteria carotis externa aan, opdat de tumor als het ware zou verhongeren. Geen van deze ingrepen had echter het gewenste effect, hetgeen Jackson in 1901 tot de uitspraak bracht: „Since no one has yet reported a cure by radical operation, there must be no basis for arguments. It cannot increase comfort to add post-operative anemia to cancerous cachexia.”

Overigens heeft Percy tot 1938 nog de afbinding van de arteria carotis externa en haar zijtakken als therapeutische ingreep toegepast.

Godtfredsen (1944) citeerde Laval (1904) die het ziektebeeld indeelde in drie groepen, namelijk een respiratoire, een auriculaire en een halskliermetastasen-vormende groep. Hij merkte dat een patiënt met deze ziekte een periode met vage symptomen had, die varieerde van enkele maanden tot zes à zeven jaar. Daarop volgde een periode waarin de patiënt uitgesproken klachten had, onder andere pijnen in de keel en oren, waarna een periode volgde die resulteerde in het vinden van halskliermetastasen. Pauliac (1911) bemerkte dat de sarcomen meer optraden bij patiënten die jonger dan 40 jaar waren, terwijl daarentegen de patiënten die ouder waren meer carcinomen hadden.

Citelli (1911) beschreef een geval van „retrotubair endothelioma” dat reeds vroeg had geleid tot de vorming van halskliermetastasen. Deze tumor gaf klachten van oorsuizen en doofheid. De patiënt werd 4 à 5 maanden lang uitsluitend met tuba-catheterisaties behandeld.

Rose en Lemaître (1907) beschreven het syndroom van Avellis (1891), bestaande uit paralyse van de nervus vagus en nervus glossopharyngeus bij een nasofarynxcarcinoom. Trotter (1911) leverde een beschrijving van zijn overbekende trias: ipsilaterale doofheid, trigeminus neuralgie en paralyse van het palatum molle. Jacod zag in 1914 destructie van de schedelbasis in het beloop van de buis van Eustachius, destructie van het foramen lacerum en invasieve groei in de sinus cavernosus. Zijn trias luidde: ipsilaterale ophthalmoplegie, amaurosis en trigeminus neuralgie.

Vernet (1916) beschreef het syndroom van de invasieve groei in het foramen jugulare. Dit bestond uit uitval van de nervus glossopharyngeus, de nervus vagus en de nervus accessorius. Hij zag dit bij twee patiënten met een tumor in de nasofarynx.

Rouvière (1932) zag een solitaire uitval van de nervus hypoglossus tengevolge van metastasering in de retrofaryngeale lymfklieren.

Het merendeel van deze neurologische syndromen zijn te zamen met nog enkele andere ondergebracht in een schema zoals dit in 1944 door Godtfredsen is ontworpen. (zie schema, blz. 26).

Hoewel Verhaart (1938) vanuit Soerabaja in een klinische les wees op de „tumorvorming in de schedelbasis” was de belangstelling in Zuid-Oost Azië voor neurologische symptomen uiterst gering. Men had meer aandacht voor de klieren in de hals, die geweldige afmetingen konden aannemen.

In oude chinese boeken vindt men talloze beschrijvingen van „Lo Li” = aandoeningen van de klieren in de hals (Yung and Yu, 1963).

Het is aannemelijk dat veel van deze zwellingen tuberculeus van aard zijn geweest.

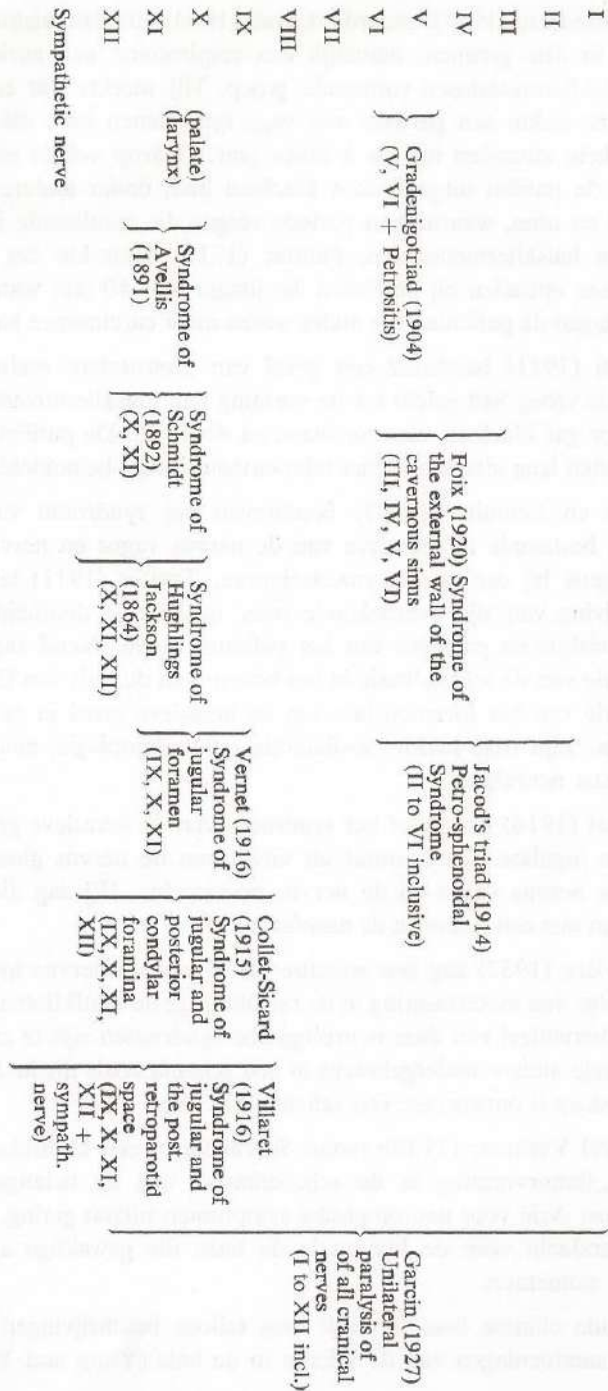
Op een serie van 121 obducties bij kankerpatiënten in Singapore tussen 1907 en 1921 werd door Hoffman (1915) opgegeven dat 23 % van de gestorvenen leden aan kanker van de halsklieren. De nasofarynx werd echter niet onderzocht. Todd (1921) en Thomson (1923), beiden in China verblijvend, wijzen op de hoge frekwentie van tumoren in de nasofarynx gepaard gaande met halsklierzwellingen. Thomson ziet echter het proces in de nasofarynx als secundair aan het primaire proces in de hals.

Dobson (1924) suggereert een verband tussen het optreden van tumoren in de nasofarynx en het blootstaan aan rook in slecht geventileerde huizen. Deze bevinding werd onlangs bevestigd in Kenia (Clifford, 1966) doordat men carcinogene stoffen heeft kunnen aantonen in het roet (zie blz. 34).

Digby e.a. (1930, 1935) hebben nimmer getwijfeld aan de primaire localisatie van het proces in de nasofarynx, vanwaar secundair de halsklieren aangedaan zouden worden bij de Chinezen. Evenmin twijfelden zij aan de diagnose carcinoom, die zo vaak op grond van de schijnbaar primaire localisatie in lymfklieren bestreden werd. Tezelfdertijd meenden Fossen (1936) en Bonne (1937) de door hen gevonden maligne tumoren in de hals nog af te moeten leiden uit het reticulo-endotheliale systeem. Ook Godfredsen (1944) meent de lymfo-epitheliale gezwellen te moeten rangschikken in de groep der reticulo-tumoren.

Na de tweede wereldoorlog zijn de inzichten in belangrijke mate gewijzigd, zie blz. 47, hoofdstuk VII, Histopathologische klassifikatie.

SCHEMA
Cranial Nerve Syndromes in Relation to Nasopharyngeal Tumours (After Godfredsen)



Syndrome of Tapia (1906) = Hemiparalysis of larynx and tongue (X + XII)
 Trotter's triad (1911) = Ipsilateral temporofacial neuralgia, palatal paralysis and deafness (V + X)

GEOGRAFISCHE PATHOLOGIE

Reeds meer dan een halve eeuw weten we dat de nasofarynx tumor bij Chinezen veel gezien wordt. Pas na de tweede wereldoorlog is onze kennis verruimd aangaande het voorkomen en de verspreiding van deze tumor in de verschillende werelddelen en in diverse ethnische groepen.

Heden ten dage wordt bij de bespreking van de statistieken vermeld dat het stellen van de diagnose „tumor in de nasofarynx” zeer sterk afhankelijk is van de scholing die de behandelend geneesheer heeft gehad. Tevens is het afhankelijk van het feit of men bij bepaalde symptomen wel aan deze localisatie denkt. Bij het geven van ons overzicht uit de literatuur zal zoveel mogelijk getracht worden een minimale „annual incidence rate” per 100.000 personen/jaar te vermelden. Wanneer hierover geen gegevens bekend zijn, zal het aantal nasofarynx tumoren op de registratie van alle tumoren in een bepaald gebied (bijvoorbeeld C.K.R. Nederland) of op het aantal tumorpatiënten dat zich bij een bepaald centrum heeft gepresenteerd betrokken worden. Volstaan zal worden met het geven van percentages. Wanneer ook dit onmogelijk is, zal het percentage nasofarynx tumoren in doodsoorzaken-statistieken worden opgegeven tegenover het totale aantal overledenen aan kanker per jaar. Een voorbeeld moge deze wijze van benadering verduidelijken. Hoewel de Japanner tot het mongoolse ras behoort, is de frekwentie van nasofarynx tumoren in Japan betrekkelijk laag. Bij de mannen sterft 0,05 % van alle kankerpatiënten aan deze tumoren, bij de vrouwen ligt dit percentage zelfs nog lager (0,03 %) (Mi Yaji, 1950-1961). Een verklaring kan hiervoor tot nu toe niet gegeven worden.

Het volgende overzicht is een verzameling gegevens betreffende het aantal nasofarynx tumoren van behandelingscentra, van tumorregistratiestatistieken en van districtslaboratoria voor histopathologie. Alle schrijvers verlenen hun materiaal een min of meer grote mate van representativiteit voor het land of voor de ethnische groep waarin zij werkzaam zijn. In het overzicht zijn slechts de schrijvers aangehaald die een opgave van nasofarynx tumoren geven ten opzichte van het totale aantal maligne tumoren.

TABEL 1

Overzicht frekwentie nasofarynx tumoren ten opzichte van het totale aantal maligne tumoren in behandelingscentra, kankerregistratie en districtslaboratoria voor histo-pathologie (in procenten)

gebied en auteur(s)	♂	♀	totaal	op- merkingen
Blanken in Europa en Verenigde Staten (Bailar, 1967)	0,3	0,2	—	
Nederland C.K.R. (Meinsma, 1965)	0,26	0,19	—	
AFRIKA				
Zuid Rhodesië (Gelfland, 1949)				geen
Kampala (Davies, 1961)				geen
Bantu-gebieden (Shapiro, 1955)				zeer zeldzaam
Uganda (Hou Jensen, 1963)				enkel
Uganda (Milosev, 1967)			8,9	algemeen
Kenia (Clifford, 1967)			1,4	
Nigeria (Martinson, 1969)				
MIDDEN AMERIKA				
Cuba (Martinez, 1940)			0,6	20 % bij Chinezen
AZIË				
India } Ceylon } Burma } (Cooray, Nath en Grewal, 1937—1939)			0,5	
Pendsjaab (Das en Taneja, 1954)			1,8	
MALEISIË (Loke, 1961)				
Chinezen			10,9	sterk gemengde bevolking
Maleiers			6,7	
Indiërs			0,9	
THAILAND				
(Garnjana, Goonchorn, Chanratakul, 1967)			3,5	
PHILIPPIJNEN				
(Pantangco, Basa, Canlas, 1967)			3,7	Chinezen (5 % van de bevolking) heb- ben 10 % van de tumoren
OOST JAVA				
(Djojopranoto, Soesilowatie, 1967)				
Indonesiërs	10,3	2,9	8,2	
Chinezen in Indonesië	18,2	1,4	15,4	
TAIWAN				
(Shu Yeh, 1967)	23,2	5,2	12,1	(1946—1963)
CHINA (Hu en Yang, 1959)				
Noord: district Tientsin			7,9	slechts mannelijke bevolking
Tsinan			5,1	
Peking			4,0	
Zuid: district Kwantung			56,9	
Kwangsi			31,1	
Fukien			16,2	
Zie fig. 11a en 11b.				

Zie fig. 11a en 11b.

TABEL 2

Minimum "incidence rates" per 100.000 levenden/jaar

gebied en auteur(s)	bruto voorkomen			gestandaard- iseerd naar leeftijd			op- merkingen
	♂	♀	totaal	♂	♀	totaal	
Noorwegen 1953-58							
(kankerregistratie Noorwegen, 1961)							
stad	0,7	0,3	0,4				
platteland	0,2	0,3	0,3				
Zweden 1958-60							
(Ringertz en anderen, 1961, 1962, 1963)							
stad	0,9	0,5	0,7				
platteland	0,6	0,6	0,6				
Verenigde Staten 1959-61							
(National Vital Statistics USA, 1959, 1960, 1961) (Bailar, 1967)			0,5				
Hawaii 1960-62							
(Quisenbery en Reimann-Jasinsky, 1967)							
Ethnische groep:							4,7 ouder dan 15 jaar
Japanners geboren in de Verenigde Staten en Hawaii							1,4
Japanners, niet in de Verenigde Staten en Hawaii geboren							4,3
Europeanen geboren in de Verenigde Staten en Hawaii							1,7
Europeanen, niet in de Verenigde Staten en Hawaii geboren							4,4
Filipijnen geboren in de Verenigde Staten en Hawaii							—
Filipijnen, niet in de Verenigde Staten en Hawaii geboren							5,5
Chinezen geboren in de Verenigde Staten en Hawaii							12,0
Chinezen, niet in de Verenigde Staten en Hawaii geboren							54,2
Hawaiïers geboren in de Verenigde Staten en Hawaii							1,8
Hawaiïers, niet in de Verenigde Staten en Hawaii geboren							—
Andere, niet blanke groepen, niet ge- boren in de Verenigde Staten en Hawaii							—
Andere, niet blanke groepen, geboren in de Verenigde Staten en Hawaii							6,4
Australië New South Wales (Sydney)							
(Worth en Valentine, 1967 1953-63)							ouder dan 14 jaar
Blanken, geboren in Australië				0,2	0,1	0,15	
Blanken, geboren buiten Australië				0,3	—	—	
Chinezen, geboren in Australië				10,2	11,1	10,7	
Chinezen, geboren buiten Australië				35,1	29,0	32,0	

Vervolg Tabel 2

Minimum "incidence rates" per 100.000 levenden/jaar

gebied en auteur(s)	bruto voorkomen			gestandaard- seerd naar leeftijd			opmer- kingen
	♂	♀	totaal	♂	♀	totaal	
Thailand (Bangkok, 1960)							
(Garnjana-Goonchorn en Chantarakul, 1967)							
Thailanders			3				
Chinezen			10				
Kenia 1959-63 (Clifford, 1967)							
centrale bergplateau			0,48				
Bantu-stammen Nyanza			0,27				
kuststreek			0,04				
Nilotische stam			0,15				
Nilo-Hamatische stam (bergplateau)			0,47				
Hamatische stam			—				
Singapore 1950-61							
(Muir en Shanmugaratnam, 1967)							
Chinezen			14,4	5,6	10,0		
Maleisiërs			2,4	2,0	2,2		
Indiërs en Pakistani			0,7	—	—		
Hong Kong 1956-61 (Ho, 1967)							
plaats van afkomst:							12,4
Hong Kong							15,8
Kwantung, Macao en omliggende plaatsen							12,7
Sz Yap gebied							14,2
Chiu Chau gebied							8,0
elders in Kwantung							8,0
centrale kustprovincies							4,0
op het land wonende bevolking ("landpeople")			11,7				
op het water wonende bevolking ("boat people")			18,3				

Zie fig. 11a en 11b

Uit bovenstaande overzichten krijgen we een oppervlakkige indruk van de geografische verspreiding van nasofarynx tumoren.

We zien dat de relatieve frekwentie van het nasofarynxcarcinoom toeneemt met de verbeterde medische verzorging en de betere medische scholing van de arts. De mededelingen uit Uganda van respectievelijk Hou Jensen (1963) en Milosev (1967) spreken dienaangaande duidelijke taal. Het is immers onwaarschijnlijk dat in een periode van vier jaar het voorkomen van een maligne tumor dermate toeneemt als uit hun aanduiding zou moeten blijken. Het is veel waarschijnlijker dat men nauwkeuriger de neus-keel-holte onderzoekt. Helaas ontbreken

Fig. 11a

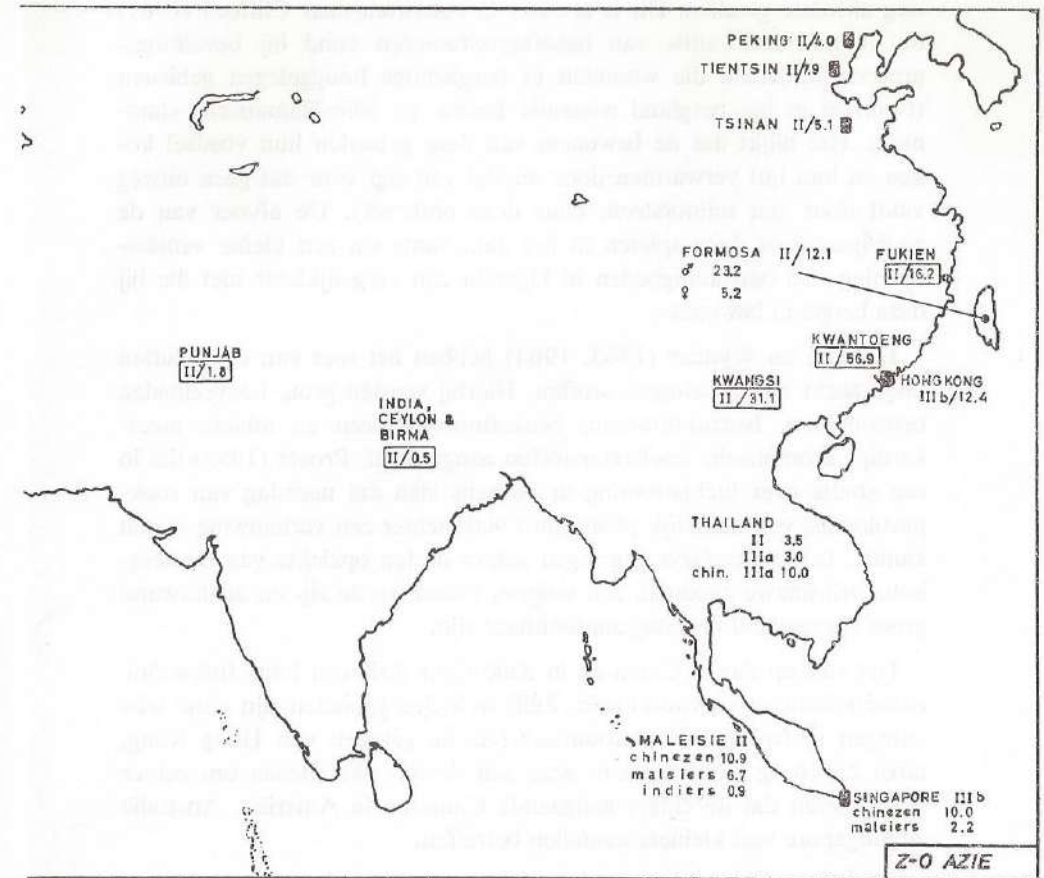
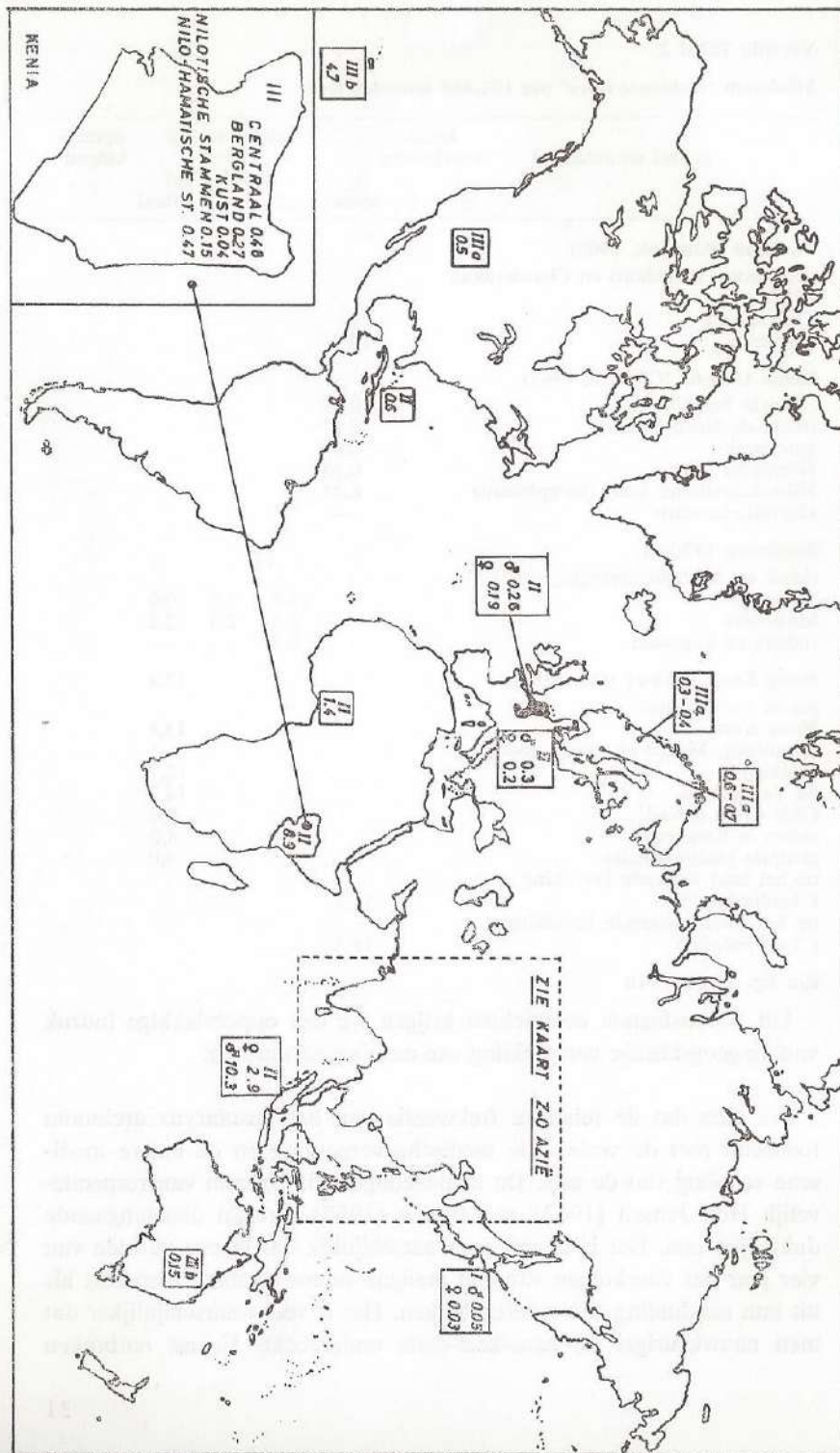


Fig. 11b

Frekwentie en "incidence rate" van maligne nasofaryngeale tumoren.
Overzicht van de belangrijkste getallen van tabel 1 en 2 op een wereldkaart.

De romeinse cijfers geven de categorie aan.

- I = kat. I sterftecijfers in %.
- II = kat. II percentage nasofarynx tumoren van het totaal aantal maligne tumoren, die geregistreerd staan in behandelingscentra of tumor-registratiecentra of districts laboratoria voor histo-pathologie.
- IIIa = kat. IIIa aantal maligne nasofaryngeale tumoren per 100.000 levenden per jaar.
- IIIb = kat. IIIb aantal maligne nasofaryngeale tumoren per 100.000 levenden per jaar tevens gestandaardiseerd naar leeftijd (meestal ouder dan 14 of 15 jaar).

nog absolute getallen. Dit is te meer te betreuren daar Clifford (1967) de hoogste frekwentie van nasofarynx tumoren vond bij bevolkingsgroepen in Kenia die woonden in bergachtige hooggelegen gebieden (Centraal in het bergland wonende Bantu- en Nilo-Hamatische stammen). Het blijkt dat de bewoners van deze gebieden hun voedsel koken en hun hut verwarmen door middel van een vuur dat geen uitweg vindt door een schoorsteen, daar deze ontbreekt. De afvoer van de rook geschiedt door spleten in het dak, soms via een kleine vensteropening. De omstandigheden in Uganda zijn vergelijkbaar met die bij deze bergland bewoners.

Hofman en Wynder (1963, 1964) hebben het roet van deze hutten onderzocht op carcinogene stoffen. Hierbij werden grote hoeveelheden benzopyreen, benzanthracen, benzofluoro-antheen en andere meerkernige aromatische koolwaterstoffen aangetoond. Proetz (1953) liet in een studie over luchtstroming in de neus zien dat neerslag van rookpartikeltjes voornamelijk plaatsvindt vlak achter een vernauwing in een kanaal. In de nasofarynx, gelegen achter de ten opzichte van de neusholte vrij nauwe choanen, zou volgens Proetz op de zij- en achterwand grote hoeveelheid neerslag aantoonbaar zijn.

Het valt op dat in China en in Zuid-Oost Azië een hoge frekwentie nasofarynx tumoren voorkomen. Zelfs in kleine gebieden zijn grote verschillen in frekwentie aantoonbaar (zie de getallen van Hong Kong, tabel 2). Hong Kong staat in deze aan de top. We dienen ons echter te realiseren dat de cijfers aangaande Chinezen in Amerika, Australië en Singapore veel kleinere aantallen betreffen.

Zuid-Oost China als geheel geeft een hogere frekwentie van nasofarynx tumoren dan Noord China. Zelfs in het gebied van Hong Kong is er een duidelijk verschil in tumorfrequentie aantoonbaar bij bevolkingsgroepen ingedeeld naar geboorteplaats. Degenen die in Hong Kong geboren zijn, tonen de hoogste frekwentie. De grote groep inwoners van Hong Kong die op primitieve woonboten huist, zijn arm en verkeren in het algemeen in slechte sociale omstandigheden. Hun leven speelt zich voornamelijk in de buitenlucht af zonder dat we de verontreiniging van de buitenlucht ter plaatse kennen. Zij koken dus ook in de buitenlucht. Toch zien we in het overzicht een hogere frekwentie voor de „boatpeople” dan voor de „landpeople”. Deze laatsten leven meestal in kleine hutjes en bereiden binnenshuis hun voedsel. Deze bevinding lijkt in tegenspraak met de bevindingen en veronderstellingen van Clifford uit Kenia. De afrikaanse en chinese omstandigheden mogen we echter niet zonder meer met elkaar vergelijken.

HOOFDSTUK V

EPIDEMIOLOGIE EN ETIOLOGIE

De geografische en ethnische verspreiding van het nasofarynxcarcinoom, speciaal gezien in het licht van de ongewoon hoge frekwentie bij verschillende chinese bevolkingsgroepen, vormt een dankbaar epidemiologisch studie-object. Verscheidene etiologische theorieën zijn reeds geopperd.

Het begrip „ras” met betrekking tot menselijke populaties moet in zijn ruimste zin worden toegepast. Wij verstaan hieronder een groep individuen die een aantal, meestal uitwendige kenmerken gemeen hebben. Enkele van deze kenmerken zouden gepaard kunnen gaan met een speciale gevoeligheid voor bepaalde ziekten. Dit zou eveneens voor het vóórkomen van nasofarynxcarcinoom kunnen gelden.

Men kan zich voorstellen dat één gen in het chromatine-patroon dat, indien het een dominant gen betreft, bij alle dragers de ziekte op een zekere leeftijd veroorzaakt. Indien het een recessieve mutatie betreft, komt de tumor alleen bij die mensen voor, bij wie twee recessieve factoren een homozygoot individu vormen. De penetratie van de genen kan geen 100 % zijn. Indien dit laatste juist zou zijn, zou door middel van eenvoudige toepassing van de wetten van Mendel het percentage waarin de tumor in een bepaald gebied voorkomt te berekenen zijn. Door bestudering van menselijke tumoren en door experimenteel laboratoriumonderzoek blijkt het niet of nauwelijks mogelijk te zijn de nasofarynx tumoren alleen aan een veranderd genenpatroon toe te schrijven. Dat verscheidene genen te zamen de ziekte veroorzaken en haar ernst bepalen, is een andere mogelijkheid.

Men zou óók kunnen veronderstellen dat erfelijke kenmerken niet de ziekte veroorzaken, doch de gevoeligheid voor het verkrijgen van de ziekte bepalen. Voor het uiteindelijke resultaat is het minder relevant te weten of dit nu gaat via een verminderde weerstand of via een grotere specifieke gevoeligheid voor „carcinogenen”, waaronder bijvoorbeeld chemische-, hormonale-, microbacteriële- en virale factoren zouden kunnen vallen. Deze veronderstelling biedt het perspectief een goede verklaring te zijn voor de vorming van een nasofarynxcarcinoom in een bepaald individu. Helaas beschikken wij nog niet over methoden om erfelijke factoren die de gevoeligheid voor het krijgen van nasofarynxcarcinomen bepalen, in een experimentele situatie op hun invloed te toetsen. Het is wel mogelijk dat nasofarynxepitheel van uiteen-

lopende rassen voor vergelijkend onderzoek te gebruiken. Svoboda (1967) en Ali (1967) hebben hiermee met behulp van het elektronen-microscop en de weefselkweek een begin gemaakt. Tot nu toe werden geen significante verschillen gevonden.

Het zou in dit verband interessant zijn een gedetailleerd onderzoek te doen naar de invloed van respectievelijk erfelijke en omgevingsfactoren op het ontstaan van nasofarynx tumoren onder de Chinezen, die zich in andere werelddelen hebben gevestigd. Daarbij zal men moeten nagaan hoelang zij reeds buiten China wonen, in het bijzonder sinds hoeveel generaties, of er een „gemengd” huwelijk heeft plaats gehad en of zij nog op traditionele wijze leven en hun voedsel bereiden. Speciaal de Chinezen die reeds enige generaties buiten China leven en geheel hun traditionele levensgewoonten hebben verlaten, zijn ten aanzien van de invloed van omgevingsfactoren interessant. De bezwaren klevend aan een dergelijk onderzoek zijn groot. Meestal zijn grotere concentraties migranten niet volledig aan hun omgeving geassimileerd. Bovendien is een dergelijke populatie in hoge mate geselecteerd en behoeft niet vergelijkbaar te zijn met de bevolking waar zij oorspronkelijk uit stamt. Indien deze mensen wel assimileren neemt het aantal „gemengde” huwelijken sterk toe, waardoor de „zuiverheid” van de populatie wordt aangetast. Mocht ondanks bovenstaande bezwaren een dergelijk onderzoek worden ondernomen, dan zal dit op grote schaal moeten geschieden, hetgeen veel geld en mankracht vereist.

Een onderzoek bij Chinezen buiten China werd, zij het vrij ongedifferentieerd, verricht in Maleisië, Thailand, Singapore, Indonesië, Hawaï, Australië en Californië. Vooral bij het australische onderzoek (1967) waarbij van de gegevens van volkstelling en kankerregistratie van levende patiënten gebruik werd gemaakt, blijkt met hoeveel onzekerheden en onjuistheden rekening moet worden gehouden. De getallen met betrekking tot Chinezen die een nasofarynxcarcinoom hebben, zijn bovendien betrekkelijk klein (patiënten 27; totaal aantal Chinezen 21.382). In hoeverre konklusies getrokken kunnen worden omtrent de „incidence” cijfers van respectievelijk in Australië geboren Chinezen (32,0 per 100.000 levenden) ten aanzien van een „omgevingsfactor” is voor discussie vatbaar. Het zal door herhaling van het onderzoek op grotere schaal geverifieerd moeten worden. De mededelingen van Buell (1965) uit Californië vormen een aanvulling van het australische onderzoek en geven gelijklopende uitkomsten. Hij vond dat de kans op nasofarynxcarcinoom bij Chinezen geboren in Californië ongeveer 20 maal groter was dan voor blanken die in hetzelfde ge-

bied geboren waren. In China geboren Chinezen verblijvende in Californië (meestal afkomstig uit de provincie Kwantung waaronder Hong Kong) toonden een dertig tot veertig maal grotere kans op het krijgen van een nasofarynxcarcinoom dan blanken. Nadere analyse van zijn getallen brengen hem tot de konklusie dat het ontbreken van een extern carcinogeen niet de oorzaak behoeft te zijn van het verminderde risico dat de in Californië geboren Chinezen tonen. Het is óók zeer goed te verklaren als gevolg van selectie. De getallen zijn evenmin bewijzend voor een zuiver genetische overdracht. Ook hierin kan een selectiefactor een rol gespeeld hebben. Ter adstructie zij vermeld dat men ook in Singapore en Hong Kong sterk de indruk had dat de „lagere” sociale groep een grotere kans op het krijgen van nasofarynxcarcinoom had. De hypothese van het al dan niet aanwezig zijn van een dominant c.q. recessief gen dat specifiek het nasofarynxcarcinoom zou veroorzaken, zou onderzocht kunnen worden juist in geassimileerde „gemengde” huwelijken. De frekwentie van het nasofarynxcarcinoom bij de eerste generatie zou vergeleken moeten worden met die van de autochtone bevolking in hetzelfde gebied. Dit onderzoek is echter nog niet gedaan.

Men kan ook de familiale dispositie onderzoeken. Stinson (1940) rapporteerde uit Memphis (Verenigde Staten) twee gevallen van nasofarynx tumoren bij twee broers van respectievelijk 10 en 17 jaar, waarbij het histopathologisch beeld van de tumoren identiek was. In Hawaii vond Pang (1959) bij een serie van 34 patiënten met nasofarynx tumoren tweemaal twee gezinsleden met deze aandoening. Eenmaal betrof het een moeder en haar zoon, eenmaal een broer en zusster. Op Taiwan vond Yung (1965) in een serie van 249 patiënten eveneens tweemaal familieverwantschap. Het eerste geval betrof een 42-jarige chinese man en zijn tante van moederszijde. Het tweede geval betrof twee broers van respectievelijk 56 en 53 jaar. Bovendien waren een andere broer en de vader van patiënt reeds overleden aan een tumor in de nasofarynx, terwijl de grootvader was overleden aan „een onbekende ziekte met een enorm gezwollen hals”. Laing (1969) vermeldt dat hij in Hong Kong uit zijn eigen praktijk bij ongeveer 1600 patiënten regelmatig twee leden van een gezin heeft gezien, eenmaal drie gezinsleden en eenmaal zeven leden van één gezin van negen personen. De moeder stierf aan een niet maligne aandoening, maar de vader, twee zoons en twee dochters overleden aan nasofarynx tumoren; twee andere dochters zijn nog in leven na bestraling van histologisch bevestigde tumoren, terwijl één zoon tot nu toe vrij van tumor is. Hoewel de boven aangehaalde gevallen van familiale nasofarynx tumoren

natuurlijk niets zeggen over een familiale dispositie in het algemeen, zou een nauwlettende observatie van chinese families nut kunnen hebben. Genotypen in families komen meer overeen dan in populaties; hetzelfde geldt ook voor exogene omstandigheden.

Seow e.a. (1964) trachtten door middel van bloedgroep-analyse bij Chinezen in Singapore een bepaald patroon in voorkomen van nasofarynx-tumoren en de relatie tot de bloedgroep te vinden. Deze laatste berust immers ook min of meer op chromosomale afhankelijkheid. Voor het maagcarcinoom werd door Aird (1953) een overmaat bloedgroep A bij zijn patiënten aangetoond. Voor nasofarynxcarcinoom kon geen significant verschil in bloedgroepverdeling ten opzichte van een controlegroep worden aangetoond. Ook analyse van andere fysisch antropologische kenmerken zoals plasmaproteïnen, glucose-6-fosfaat-dehydrogenase, zure fosfatase, huidpigmentatie, lengte, gewicht, haargroei en haarvorm toonden in volken met een verhoogde „incidence” voor nasofarynxcarcinomen geen overeenkomstige karakteristieke kenmerken (Walsh, 1967).

Bulbrook en Clifford (1966) vonden in Kenia bij afrikaanse mannen zowel in de patiëntengroep als in de controlegroep een verhoogde excretie van oestrogene metabolieten, gepaard aan een verlaagde excretie van androgene metabolieten. Zij veronderstelden dat deze hormonale verschuiving behalve aan een vitamine A deficiëntie tevens aan een meer algemene voedingsdeficiëntie te wijten was. Vitamine A deficiëntie alleen kan reeds gepaard gaan met een verhoogde mitosefrequentie in epitheel in het algemeen, dus ook in de nasofarynx (Polunin, 1967). Over andere deficiënties, al dan niet in samenhang met vitamine A deficiëntie, zijn onvoldoende gegevens bekend. Bovendien bleek bij 9 patiënten met nasofarynxcarcinoom dat zij ten opzichte van 21 controle personen (ook Afrikanen) een verhoogde excretie van oestrogene metabolieten in de urine hadden.

Er is tot dusver geen exogene factor aangetoond welke op zichzelf verantwoordelijk gesteld zou kunnen worden voor de plaatselijk zeer hoge frequentie van nasofarynxcarcinomen. We zullen enkele mogelijke factoren de revue laten passeren.

Het is aangetoond dat roet afkomstig uit het gewone chinese huis een zeer hoog gehalte aan 3-4-benzopyreen bevat (een sterk werkend carcinogeen). Het voedsel wordt door de vrouwen in deze woninkjes in slecht geventileerde „keukentjes” bereid. Desalniettemin is de frequentie van het nasofarynxcarcinoom bij de chinese mannen tweemaal zo hoog als bij de vrouwen. Van een duidelijke samenhang der feiten

kan men hier dus niet spreken. Bovendien is er in andere gebieden met vergelijkbare kookgelegenheden en kooktechniek, zoals bijvoorbeeld in sommige delen van Mexico (Steiner, 1954) geen verhoogde „incidence” voor tumoren van de nasofarynx. Waarom bij geëmigreerde Chinezen zelfs in latere generaties nog steeds een verhoogde „incidence” aanwezig is, ondanks een totaal andere levenswijze en andere keukengewoonten, blijft eveneens een open vraag.

Dat de verhoogde „incidence”, zo deze het gevolg is van roet in slecht geventileerde ruimten, beperkt blijft tot de nasofarynx lijkt eveneens een vreemde zaak. Van nikkel en chroom is aangetoond dat ze, om slechts een voorbeeld te noemen, ook aanleiding kunnen geven tot tumoren in de sinus maxillaris (Keen, 1967), om van andere delen van de tractus respiratorius maar te zwijgen. Ook Clifford en anderen (1967) wezen op het verschil in „incidence” tussen de op de hoogvlakte in het centrum van Kenia wonende Nilo-Hamatische en Bantu stammen die in slecht geventileerde hutjes wonen en binnenshuis hun voedsel bereiden en de Bantu stammen in de warmere kuststreek, waar het koken in de open lucht plaats heeft. De eerstgenoemde stammen hadden een hogere „incidence” dan de laatstgenoemde (zie tabel 2, blz. 31). Ook hier lag deze hoger bij het manlijke deel van de bevolking. Zij konden eveneens een verhoogde hoeveelheid carcinogene stoffen in de huizen van de bergbewoners aantonen (zie ook blz. 34).

Aangezien het aantal boeddhistische nonnen en priesters in de grote patiëntenseries van Ho (1966) en Zippin (1964) vrijwel nul blijkt te zijn, kan het branden van wierook geen specifieke invloed hebben. Volgens Sturton (1966) zou het branden door boeddhisten van hun wierook namelijk een tumor uitlokkend effect hebben bij daarvoor gevoelige personen. Hij staft zijn bewering met significante getallen (toetsing van zijn waarnemingen gaf op 5 % niveau significante verschillen). Deze hebben betrekking op een groep chinese manlijke patiënten met nasofarynx-tumoren die „boeddhistische” wierook branden ten opzichte van een groep chinese controlepatiënten met tumoren elders. Deze analyse ging echter niet op voor chinese vrouwen. „Boeddhistische” wierook is niet identiek met de in katholieke en anglicaanse kerken gebruikelijke wierook. Het is Sturton evenwel niet gelukt specifieke carcinogene stoffen in de „boeddhistische” wierook aan te tonen.

Uit de retrospectieve studie van Shanmugaratnam en Higginson (1967) over de cultuur- en dieetgewoonten van chinese patiënten en een controlegroep bleek evenmin dat er specifieke verschillen beston-

den die tot carcinoomvorming in de nasofarynx zouden kunnen leiden. Zij ontkenden een verband tussen wierook branden en het krijgen van een maligne tumor in de nasofarynx bij chinese mannen.

Evenmin is men er door middel van analyse van voedselgewoonten van bevolkingen met een verhoogde „incidence” in geslaagd een bepaalde voedingsstof aan te wijzen die, wellicht langs indirecte weg (via de bloed- of lymfbanen), een carcinogeen effect zou kunnen hebben.

Hoewel men de samenstelling van de ongeveer tweeduizend chinese basismedicamenten niet volledig kent, is uit statistische overwegingen de kans hieruit een etiologisch moment te kristalliseren vrijwel nihil. Misschien kan de bepaling van het arseen-gehalte van de diverse medicamenten iets opleveren (Polunin, 1967).

Fresh en anderen (1967) hebben op Taiwan aangetoond dat patiënten met maligne tumoren van de nasofarynx een hogere concentratie chroom, nikkel en arsenicum hadden in het hoofdhaar en in de vingernagels dan een controlegroep. Zij wezen daarbij op het feit dat de inlandse sigaretten, vooral de goedkopere merken, een hoge concentratie van deze carcinogenen bevatten.

Door middel van het laboratoriumonderzoek zijn tot nu toe een tweetal stoffen met een oncogeen effect op de bovenste luchtwegen bekend geworden. Diethylnitrosamine (DNA) verwekt bij syrische hamsters tumoren in de gehele tractus respiratorius. De wijze van toediening doet niet ter zake. Men kan het agens lokaal aanbrengen, met het voedsel geven of subcutaan of intraperitoneaal injecteren. Zelfs penselen van de huid verwekt tumoren in de tractus respiratorius. De stof verwekt drie soorten tumoren: a) plaveiselcellige papillomen en carcinomen van de fossa nasalis tot in de bronchusboom, b) adenocarcinoom in de neus en c) neuro-epitheliomen van reukepitheel.

Snell en Stewart (1964) werkten met ratten waarbij een vrijwel identiek oncogeen effect gevonden werd met de stof 2,7-fluorenyleen-bisacetamide (2,7 — FAA).

Vrij algemeen wordt gewezen op het frekwente voorkomen van virale bovenste luchtweginfecties. Vooral Clifford (1967) meende dat negers met een brede lage neus (low nasal index) vaker rhinitiden en vasomotorische of allergische neusklachten toonden. Deze verhoogde infectiekans zou mede oorzaak zijn van een hogere frekwentie van nasofarynx tumoren (Dawe, 1967).

Experimenteel is komen vast te staan dat naast het reeds lang bekende polyoma virus ook adenovirussen en „Simian virus” no. 40 een

oncogeen effect kunnen hebben. Beide laatstgenoemde virussen kunnen via de luchtwegen de mens infecteren. Ook besmetting via een indirecte weg moet niet veronachtzaamd worden, getuige de toediening van carcinogene stoffen via de huid of het maag-darm-kanaal. Dat bij het nasofarynxcarcinoom virale factoren een rol kunnen spelen, meent Laing (1969) te kunnen afleiden uit het feit dat van zijn 47 patiënten met nasofarynxcarcinomen 8 serologisch positief waren tegen adeno-virus-12, terwijl in de periode van onderzoek geen infecties met adeno-virus in de bevolking zijn gevonden. Hij testte eveneens 27 sera van chinese carcinoompatiënten op precipiterende antilichamen tegen een antigeen bereid uit Burkitt-tumoren. Vier gevallen waren serologisch negatief; de 23 anderen waren serologisch positief. Old (1966) geeft een percentage van 74 % (totaal 19 patiënten) positief aan bij Afrikanen, terwijl zijn controlegroep 11 tot 12 % positief was. In Amerika werd zelfs een percentage van 95 % (totaal 20 blanke patiënten) positief voor Burkitt-tumor-antigeen gevonden. Vergeleken met deze getallen is de door Laing vermelde frekwentie relatief laag. Helaas heeft Laing geen controlegroep gebruikt, zodat een scherpe analyse niet mogelijk is. Toch suggereert het bovenstaande een zekere verwantschap tussen Burkitt-tumoren en nasofarynxcarcinomen. In China heeft men (Liang, 1964) intranucleaire insluitsels gevonden welke men naar analogie van de bevindingen bij de Burkitt-tumoren en het leucose onderzoek bij dieren als virusdeeltjes heeft geïnterpreteerd.

Van alle etiologische momenten die het ontstaan van een tumor in de nasofarynx tengevolge kunnen hebben, heeft de virale theorie, al dan niet in samenwerking met een specifieke „raciale” gevoeligheid, de meeste aanhangers.

In hoeverre het bovenstaande meer dan een redelijke veronderstelling zal blijken te zijn, zal nader immunologisch onderzoek moeten uitwijzen.

Ten dienste van de weefselkweek heeft Burke (1967) de voedingsbodem „medium 199” met kalverserum en lactalbumine verrijkt, zodat ook deze methode van onderzoek een bijdrage kan gaan leveren.

Het virus onderzoek tenslotte moet worden geïntensiveerd, waarbij onder andere transmissiewegen zoals bij de „melkfactor” van Bittner (Dawe en anderen, 1959 en Jongkees, 1969) ook betrokken moeten worden.

OBDUCTIE-TECHNIEKEN OP RHINOLOGISCH GEBIED

Bij het verrichten van obducties wordt in het algemeen slechts weinig aandacht besteed aan het gebied tussen palatum enerzijds en de basis van de voorste en middelste schedelgroeve anderzijds.

Het is een moeilijk bereikbaar gebied, waarin men, wanneer men niet zorgvuldig prepareert, uitwendig deformiteiten kan veroorzaken. De patholoog anatoom is in het algemeen niet vertrouwd met de toegangsweg volgens Luc-Caldwell naar de sinus maxillaris en het voorste deel van de neus. Deze toegangsweg is uitermate geschikt om een goed inzicht te krijgen in de anatomische verhoudingen en pathologische processen van dit gebied. In de ons ter beschikking staande handleidingen voor obducenten staat zij niet vermeld.

Voorts kan de sinus maxillaris en het voorste deel van de neus goed langs trans-palatinaal weg benaderd worden. De sinus frontalis en ethmoidcellen zijn vrij eenvoudig langs de intracranieële route bereikbaar, hetgeen mutatis mutandis ook van toepassing is voor de orbita. Bij de bestudering van de orbita-inhoud moet gewaarschuwd worden tegen het ontstaan van uitwendige deformiteit tengevolge van wegzakken van de oogbollen. Bij verwijdering van de gehele bulbus oculi dient steeds een goed passend kunstooft achtergelaten te worden.

De benadering van de nasofarynx stuit bij obductie op vrij grote moeilijkheden, omdat zowel via de hals als vanuit de voorste en de middelste schedelgroeve de ruimte om gemakkelijk te prepareren ontbreekt. De nasofarynx kan theoretisch in zijn geheel verwijderd worden, zonder dat uitwendig enige deformiteit zichtbaar wordt. Voor een goed inzicht in de eventuele pathologische verhoudingen ten opzichte van de omgeving is het niet alleen noodzakelijk dat de nasofarynx in zijn geheel uitgenomen kan worden, doch tevens dient haar oorspronkelijke vorm bewaard te blijven.

Ter illustratie: Een manlijke patiënt (SL 37031) van het Antoni van Leeuwenhoekhuis was twee jaar voor de exitus met telecobalt bestraald wegens een anaplastisch carcinoom van de nasofarynx. Bij poliklinisch en klinisch onderzoek werd nimmer een halskliermetastase of een lokaal recidief vastgesteld. De laatste rhinoscopische controle vond 14 dagen voor de dood plaats. Op keel-, neus- en oorgebied vond men slechts geleidingsslechthoerendheid aan één zijde.

Bij obductie werd niet alleen een klein halslymfknoel onder de kaakhoek als tumor positief onderkend, er bleek bovendien een lokaal reci-

dief in één van beide fossae Rosenmülleri (zie fig. 12, 13, 14 en 15, bijlage blz. V en VI). Een was-afdruk toonde duidelijk dat de fossa niet opgevuld was. Na het uitnemen van de nasofarynx bleek de fossa geheel gevuld met ulcererend tumorweefsel. De persisterende geleidingsslechthoerendheid aan één zijde werd achteraf verklaard door afsluiting van de tuba Eustachii aan die kant.

Techniek in engere zin

De door ons ontwikkelde techniek is een combinatie van de aanwijzingen gegeven door Nauwerck (1891), Hamperl (1964) en Baker (1967).

De methode aangegeven door Teoh en Hou (1957) volgen wij niet. Zij verwijderen met beitel en zaag, via het palatum durum, de ethmoidstreek tot intracranieel, waarna in de richting van de wervelkolom het gehele sphenoidblok wordt weggenomen. De beide ossae petrosae worden halverwege doorgezaagd, de zaagsnede eindigt in het foramen occipitale magnum. De zekerheid dat het preparaat de gehele nasofarynx bevat, is onbetwistbaar, doch het bezwaar van deze in den blinde verrichte destructieve arbeid is dat in de eerste plaats de orbita gelaedeerd kan worden waardoor de inhoud in de diepte weg kan zakken en dat er in de tweede plaats een goede kans bestaat dat het atlanto-occipitale gewricht verwijderd wordt, waardoor het hoofd zijn stabiliteit verliest.

We beginnen met een kraagsnede. Deze wordt over de schouder tot op de rug verlengd (fig. 16). De reden hiervan is dat de spanning, welke normaliter bij lossnijden van de huid tot aan de kin en arcus mandibulae ontstaat, niet optreedt. De benodigde ruimte bij terugklappen van de huid over het aangezicht wordt vanuit de schouder verkregen.

Wij hebben dan ook geen behoefte aan de door de Chinezen en Amerikanen beschreven mediane-klieving van de halshuid, welke esthetisch nauwelijks aanvaardbaar is.

Huid, onderliggend platysma en vetweefsel worden beiderzijds losgeprepareerd tot aan de kin en processus mastoideus (fig. 17). Gemakkelijk herkenbare punten zijn aan de voorzijde beide glandulae submandibulares. Latero-caudaal oriënteren men zich op de voorrand

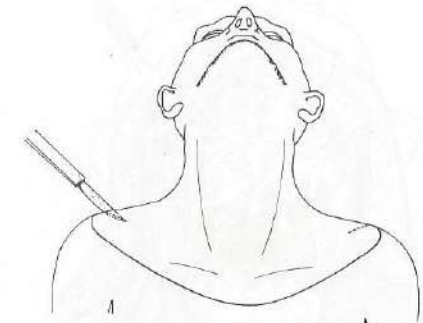


fig. 16
Kraagsnede, verlengd over de schouders tot op de rug.

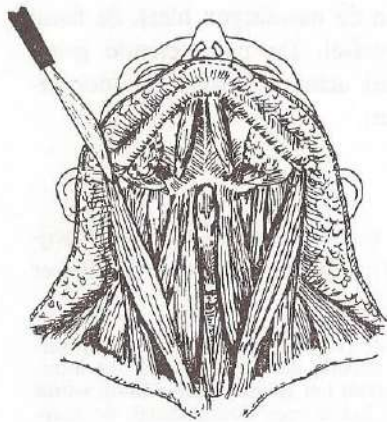


fig. 17
Incisie in de mondbodem langs de binnenrand van de mandibula.

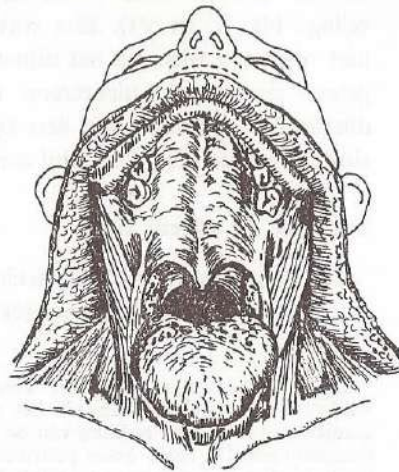


fig. 18
Na losprepareren van het weefsel langs de binnenrand van de mandibula, krijgt men een goed zicht op het palatum en in de mesofarynx.

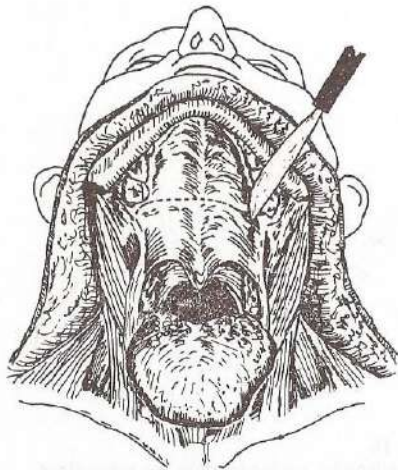


fig. 19
Incisie door het weke verhemelte langs de achterrand van het hard verhemelte.

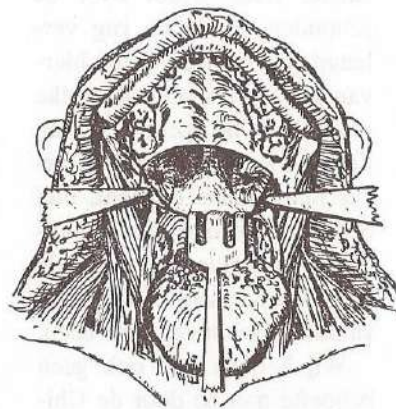


fig. 20
Zicht in de nasofarynx.

van de musculus trapezius, meer craniaal op de beide mm. sternocleidomastoidei. De mondbodem wordt langs de binnenrand van de mandibula geïncideerd. De snede wordt beiderzijds tot aan het niveau van de wervelkolom verlengd, daarbij steeds oplettend nauwkeu-

rig de binnenzijde van de mandibula te volgen (fig. 17). In de hals, onder de mastoidpunt, worden de arteriae carotides ver boven hun bifurcaties en de venae jugulares doorgesneden; de bijbehorende hersenzenuwen snijdt men tegelijkertijd door. De tongpunt wordt met een kocherklem vastgepakt en naar caudaal getrokken, waardoor men een uitstekend zicht heeft op palatum en orofarynx (fig. 18). De volgende handeling is het klieven van het palatum molle vlak achter de benige begrenzing van het palatum durum (zie fig. 19). Zelfs wanneer men de nasofarynx gevuld heeft met gestolde bijenwas, zoals wij enige malen hebben gedaan, is deze grens nog gemakkelijk te voelen. Na het scheiden van palatum molle en palatum durum krijgt men reeds een goed inzicht in de nasofarynx (fig. 20). Wanneer nu de farynxachterwand wordt losgeprepareerd tot aan de schedelbasis, en de zijwanden van de farynx tot in de fossa pterygopalatina, hangt het hele preparaat aan het sphenoid.

Het is technisch niet eenvoudig doch na enige oefening mogelijk de nasofarynx tot aan de choanen los te prepareren nadat men de tubae Eustachii circa 2 cm naar lateraal heeft doorgesneden.

Het is eenvoudiger, wanneer schedelsectie is toegestaan, de schedelbasis volgens de op het schema aangegeven lijnen te openen (fig. 21). Nadat de botsneden elkaar ontmoet hebben, komt (tot verbazing van de toeschouwers) een gaaf preparaat van gehele regio pharyngea vrij. Een even tevoren gemaakte en verwijderde wasafdruk van de nasofarynx wordt weer in zijn oorspronkelijke positie geplaatst waardoor de normale anatomie die de steun van omliggende botstructuren miste, weer hersteld wordt. De voordelen van deze gekombineerde toegangsweg zijn, naast het verkrijgen van een compleet en intact preparaat, dat de orbita-inhoud en de stabiliteit van het hoofd behouden blijven.

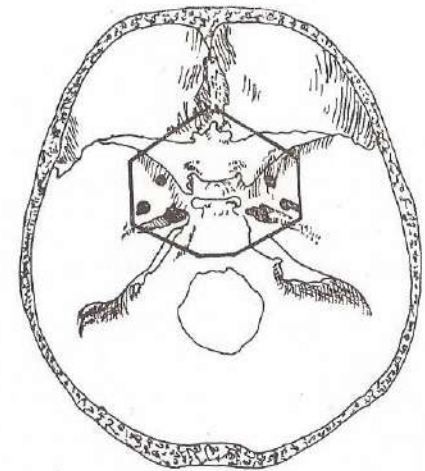


fig. 21

Schema van de „beitelssnede” in de schedelbasis, nadat de hersenen en meningen verwijderd zijn.

We gebruikten bijenwas als afdruk-materiaal, ten eerste omdat het bij verwarming snel vloeibaar is (smelttraject 61-65°C), zodat de nasofarynx via een trechter in de neus volgegoten kon worden; ten tweede omdat het bij kamertemperatuur een vast, weinig brokkelig materiaal is; ten derde omdat het microscopisch onderzoek van sectie-materiaal waar eerst een afdruk van gemaakt was geen enkele verandering ten opzichte van andere niet „behandelde” weefsels toonde. Alvorens men gietafdrukken van de neus en nasofarynx maakt, dienen deze laatste eerst van slijmig secreet ontdaan te worden door afzuigen. Neus en nasofarynx moeten vervolgens gespoeld worden met leidingwater, waarna zij gedroogd dienen te worden met opeenvolgende etheralcoholmengsels. Hierbij neemt de hoeveelheid alcohol af en de hoeveelheid ether toe per mengsel. De etherrestanten die achterblijven, verdampen zeer snel, zodat hiervan weinig tijdverlies ondervonden wordt.

Indien deze werkwijze niet gevolgd werd, verkregen wij een aantal brokken was-afdruk gescheiden door een slijmlaag in plaats van één gave afdruk.

HOOFDSTUK VII

HISTOPATHOLOGISCHE KLASSIFIKATIE

Hoewel het histopathologisch beeld van de nasofaryngeale gezwellen zich in het algemeen in de laatste 70 jaar niet heeft gewijzigd, zijn in de loop der jaren de ideeën omtrent de klassifikatie aan menige variatie onderhevig geweest. Over het algemeen nemen de moeilijkheden die men bij het indelen van tumoren tegenkomt toe naarmate de tumoren ongedifferentieerder zijn. De nasofarynx-tumoren zijn voor meer dan de helft ongedifferentieerde tumoren.

Uit deze groep splitste men reeds in 1921 de lymfo-epitheliale tumoren af (Schmincke; Regaud). Deze gezwellen kenmerken zich door een innig contact tussen los liggende tumorcellen of celgroepjes enerzijds en een uitgebreid lymfocytair infiltraat anderzijds. De tumorcellen hebben een vrij helder eosinofiel protoplasma en een grote ovale tot boonvormige kern, waarin steeds naast grotere en kleinere chromatine-verdikkingen een duidelijke nucleolus zichtbaar is.

De lymfo-epitheliale groeiwijze werd karakteristiek geacht voor tumoren uitgaande van de ring van Waldeyer. Hier bestaat, voordat van tumorgroei sprake is, een innig contact tussen epitheliale bedekking en onderliggend lymfoid weefsel, waarin tevens reactiecentra gevonden worden. Vergelijkingen werden gemaakt met een zogenaamd lymfo-epitheliaal orgaan zoals de thymus en de bursa van Fabricius bij de vogels (Jovin, 1926).

Klinisch achtte men het afsplitsen van de lymfo-epitheliale tumoren van belang, omdat uit ervaring bleek dat deze uiterst radiosensibel waren. Pas veel later leerde de ervaring dat men voornamelijk het lymfoide weefsel wegstraalde, waarna een ongedifferentieerd carcinoom overbleef.

Lymfocytair infiltraat en zelfs lymfoid weefsel kan evenzeer rond min of meer goed gedifferentieerde plaveiselcarcinomen voorkomen. In dit geval werd geen behoefte gevoeld de tumoren als lymfo-epitheliale tumoren te kenmerken (Shu Yeh, 1961).

In 1927 werd door Quick en Cutler het „transitional” cel carcinoom beschreven. Dit zou uitgaan van de plaats waar meerrijig cylinderepithel overgaat in (al dan niet metaplastisch) plaveiselepithel. In de nasofarynx wordt regelmatig temidden van meerrijig trilhaardragend cylinderepithel op verschillende plaatsen plaveiselepithel gezien. De

overgang is abrupt. Een aanwijzing voor het bestaan van overgangs-epitheel, zoals in de blaas, wordt eigenlijk nimmer gevonden (Ali, 1965). Capell (1934, 1938) beschreef de zogenoemde transitional cel carcinomen als tumoren waarvan het cytonucleaire beeld overeenkwam met dat van de epitheliale component van de lymfo-epitheliale tumoren. Het lymfocyttaire infiltraat, eventueel lymfoïde weefsel, was afwezig; er werden geen tekenen van plaveiselcellige differentiatie gezien.

Ewing (1929, 1940) daarentegen beschreef bovengenoemde carcinomen als tumoren uitgaande van de slijmvliezen zoals de blaas, de trachea, de neusgangen en de cervix uteri. Deze zijn bedekt met cellen die neiging hebben tot stratificatie. Zij tonen, behalve in pathologische omstandigheden, nimmer plaveiselcellige metaplasie. Het epitheel van de tongbasis, de tonsillen en de neuskeelholte zou, aldus Ewing, vanuit zijn basale cellen transitional cel carcinomen kunnen vormen. Deze tumoren tonen geen plaveiselcellige differentiatie. Gezien de beschrijvingen worden zijn transitional cel carcinomen gekenmerkt door een meer spoelvormig celbeeld met een vrij hyperchromatische kern. Dit is in tegenstelling met de beschrijving van Quick en Cutler. Anderen, zoals New en Stevinson (1943) en Quick en Cutler maakten geen onderscheid tussen lymfo-epitheliale tumoren en transitional cel carcinomen. Alle auteurs zijn het eens over de snelle regressie van deze tumoren onder invloed van radiotherapie.

In het algemeen meende men dat de transitional cel carcinomen van epitheliale aard waren. In tegenstelling hiermee heeft men lange tijd aangenomen dat de lymfo-epitheliale tumoren afkomstig waren van het lymforeticulaire apparaat. Zoals reeds eerder vermeld wezen Fossen (1937) en Bonne (1938) op de in Zuid Oost Azië zo verbreide halstumoren, die vaak een enorme omvang aannamen. Men had niet de mogelijkheid om intensief en regelmatig onderzoek te doen naar primaire localisaties in de nasofarynx, tongbasis en tonsillen. Men beschouwde de lymfo-epitheliale tumoren in de hals als primaire gezwellen van de halslymfklieren. De naam werd gewijzigd in lymfo-endotheliale tumoren, hetgeen meer passend zou zijn bij tumoren uitgaande van weefsel van mesenchymale herkomst.

Andere termen gebruikt voor de typering zijn bijvoorbeeld het spoelcelcarcinoom, waarbij naast bundels spoelvormige cellen met vaak langgerekte kernen en soms enige lymfocyttaire infiltratie tevens een meer epitheliale rangschikking herkenbaar wordt. Ongeveer een vijfde deel van het materiaal van Shu Yeh (1961) (1000 proefexcisies) be-

staat uit dit tumortype. Voorts onderkende men het diffuus groeiende anaplastisch carcinoom, gekenmerkt door polyhedrale basofiele cellen met hyperchromatische kernen zonder nucleolus. De onderlinge samenhang van de tumorcellen is vrij los. Infiltratie van de omgeving geschiedt niet door het vormen van nesten en strengen, maar is van diffuse aard.

Een grote groep tumoren toonde een combinatie van spoelvormige, transitional en polyhedrale cellen en kan niet in een van de bovengenoemde groepen worden ingedeeld. Dit is een aparte groep. Een derde deel van het materiaal van Shu Yeh behoorde tot deze groep.

Tumoren van een geheel andere typering zoals adenocarcinomen, cylindromen en muco-epidermoid carcinomen, vormen slechts een zeer klein gedeelte van de tumoren in de nasofarynx.

Svoboda en Kirchner (1965) toonden elektronenoptisch bij alle ongedifferentieerde tumoren keratine-fibrillen in het cytoplasma van de tumorcellen aan. Zij zagen tevens regelmatig „attachment plates” tussen de tumorcelwanden onderling. Nimmer ontdekten zij dat het omringende lymforeticulaire weefsel contact maakte met deze wanden. Evenmin onderscheidde het lymforeticulaire infiltraat zich elektronenmicroscopisch op enige wijze van normale volwassen lymfocyten. Deze bevinding sluit goed aan op hetgeen Digby (1930, 1935) (zie blz. 27) reeds meende te weten en wat Willis (1960) en Shu Yeh (1962) na de tweede wereldoorlog veronderstelden. Dit wil dus zeggen dat waarschijnlijk alle maligne tumoren die men met het lichtmicroscop niet meer kan differentiëren in mesenchymale en epitheliale tumoren in wezen ongedifferentieerde carcinomen zijn. Dit wordt ondersteund door het klinisch gedrag van deze groep ongedifferentieerde tumoren. Deze groep onderscheidt zich niet van de wat meer gedifferentieerde carcinomen, behalve misschien in de schijnbaar grotere gevoeligheid voor röntgenstralen. Uitgaande van deze gedachtengang hebben wij, mede opdat het patiëntenmateriaal niet te veel over de diverse histologische beelden versnipperd wordt, een poging ondernomen ons materiaal zo eenvoudig mogelijk in te delen.

Onze indeling ziet er als volgt uit:

voor epitheliale tumoren:

1. goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom
2. matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom
3. slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom
4. ongedifferentieerd carcinoom
5. maligne tumor

voor mesenchymale tumoren:

6. reticulosarcoom
7. lymfosarcoom

Andere typen zoals adenocarcinomen, cylindromen, fibrosarcomen, plasmocytomen, etc. worden samen ondergebracht in de groep:

8. andere tumoren

Voor de indeling in deze groepen werden de volgende criteria gehanteerd (zie fig. 22, 23, 24, 25, 26, bijlage blz. VII, VIII en IX):

- ad 1. *goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom:*
 - a) talloze hoornparels
 - b) aanwezigheid van plasmodesmen
 - c) aanwezigheid van zogenoemde spinale cellen met eosinofiel protoplasma
 - d) slechts weinig ongedifferentieerde cellen aan de randen der kolven, vaak gepalissadeerd gerangschikt op de onderlaag.
- ad 2. *matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom:*

Tussen 1 en 3 wat betreft aanwezigheid der kenmerkende criteria wat betreft de differentiatiegraad.
- ad 3. *slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom:*

Op slechts enkele plaatsen treft men een der onderstaande kenmerken aan:

 - a) hoornparels
 - b) individuele celkeratinisatie
 - c) weinig concentrische rangschikking der tumorcellen
 - d) stratificatie buiten necrotische gebieden
 - e) aanwezigheid van plasmodesmen.
- ad 4. *ongedifferentieerd carcinoom:*

Een groep tumoren herkenbaar als carcinoom door epitheliale rangschikking. Elke differentiatie in één der bekende epitheelsoorten ontbreekt. Dus ook geen adenostructuren.
- ad 5. *„maligne tumor”:*

Tekenen van epitheliale rangschikking zijn dubieus. Tekenen van mesenchymale afkomst of reticulaire rangschikking zijn niet overtuigend.
- ad 6. *reticulosarcoom:*

Tumoren met reticulaire, eventueel syncytiale samenhang, de kernen ovaal, gelobd of ingedeukt, soms vrij helder.
Geen differentiatie naar fibro-sarcomateuse, chondrosarcomateuse, osteosarcomateuse, myosarcomateuse, etc. kenmerken.
- ad 7. *lymfosarcoom:*

Kleine, ovale tot ronde cellen met weinig basofiel protoplasma, overeenkomend met lymfocyten en/of lymfoblasten.
- ad 8. *Andere tumoren die in de nasofarynx wel eens worden aangetroffen of er vanuit de omgeving zijn ingegroeid, worden hier slechts met name genoemd.*

adenocarcinoom
mengengetwellen van speekselklieren
cylindroom
basale cellen carcinoom van een slijmvlies (Krompecher)
melanosarcoom
plasmocytroom (soms niet zeker maligne)
fibrosarcoom
angiosarcoom
rhabdomyosarcoom
chondrosarcoom

megafolliculaire reticulose (Brill)

M. Hodgkin

uitgroei naar de nasofarynx:

glomustumor

osteosarcoom

craniopharyngeoom

maligne tumoren in de hypofyse of het zakje van Rathke

chordomen (tumoren van resten der chorda dorsalis)

neurogene tumoren

differentiaal diagnose met benigne tumoren:

ontsteking, specifiek/aspecifiek

adenoïde vegetaties

angiofibromen

slijmvliespoliepen

De grote groep tumoren van ongedifferentieerde aard zijn samengebracht onder de diagnose „maligne tumor”, ongedifferentieerd carcinoom en slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom, zonder interpretatie in welke richting dan ook.

Andere termen zoals:

lymfo-epithelioma (type Schmincke)

lymfo-epithelioma (type Regaud)

lymfo-endothelioma (type Fossen en Bonne)

spoelcelcarcinoom

„transitional”-cel carcinoom

carcinosarcoom

grootcellig carcinoom en

kleincellig carcinoom

worden door ons niet gebruikt.

Anders gezegd: Geen rekening werd gehouden met de wijze van lymfocytair infiltratie die de tumorcellen uit hun verband zou kunnen trekken; met de cel-/kernvorm en -grootte en met de kleurbaarheid van cytoplasma en chromatine.

Op grond van hetgeen wij op de eerste bladzijden van dit hoofdstuk vermeldten, zijn wij tot de konklusie gekomen dat een meer verfijnde histopathologische diagnostiek met het lichtmicroscop in ons materiaal geen wezenlijke bijdrage kan leveren aangaande de voorspelbaarheid van een bepaald klinisch gedrag behorend bij een bepaalde histologische diagnose, zoals bijvoorbeeld spoelcelcarcinoom, carcinosarcoom, „transitional”-cel carcinoom, kleincellig carcinoom, grootcellig carcinoom. In tegendeel, wij kwamen tot de konklusie dat een dermate doorgevoerde detaillering, althans nu nog, meer tot verwarring dan tot verheldering leidt.

} Furstner (1962).

HOOFDSTUK VIII

KLINISCHE KLASSIFIKATIE

Het nut van een klinische indeling van maligne tumoren is gelegen in het feit dat daarmee de mogelijkheid geschapen wordt nationaal en internationaal vergelijkingen te treffen tussen de stadia van tumor-groei die de patiënten, die medische hulp zoeken, tonen. Tevens kunnen de resultaten van behandeling uit verschillende centra vergeleken worden.

In 1963 kwam de Onderzoek Commissie van de „Union Internationale Contre le Cancer” (U.I.C.C.) na jarenlange voorbereiding met een voorstel tot indeling van maligne tumoren van de mondholte, de keelholte en de larynx. Het lag in de bedoeling van de commissie gedurende vijf jaar na te gaan hoe deze indeling in de praktijk hanteerbaar zou zijn bij het nemen van beleidsbeslissingen betreffende de therapie van bovengenoemde maligne tumoren. Evenzo lag het in de bedoeling de hanteerbaarheid van de indeling te toetsen bij het presenteren van resultaten.

Voor het publiceren van resultaten werden regels gegeven. Bij het beschrijven en klassificeren van maligne tumoren moet men van drie grondbeginselen uitgaan, te weten:

- A. Men gaat uit van het gebruik van drie symbolen:
T = uitbreiding van de primaire tumor;
N = toestand waarin de regionale lymfklieren zich bevinden;
M = metastasen op afstand.
- B. Naarmate de tumor zich meer uitbreidt, geeft men een hoger nummer aan de symbolen, bijvoorbeeld: T₀, T₁, T₂, etc.
- C. Men zal de diverse TNM-kombinaties in een beperkt aantal klinische Stadia moeten groeperen.

Voor de nasofarynx tumoren was (en is) behalve het klinisch onderzoek aanvullend röntgenonderzoek gewenst.

Men ging uit van de volgende anatomische begrenzingen:

- A. Postero-superieure wand:
Vanaf het niveau van het weke verhemelte tot de schedelbasis.
- B. Laterale wand:
Bevat de tubawallen, loopt vanaf de choanen tot de achterste farynxwand en van de schedelbasis tot het palatum molle.

C. Anterieure wand:

Bestaat uit bovenzijde palatum molle en loopt tot achterwand van de choanen.

T indeling:

- T₀ geen zichtbare tumor (De U.I.C.C. vermeldt deze situatie niet, wij hadden hieraan wel behoefte.)
- T₁ tumor beperkt tot één localisatie, genoemd in A, B of C van de anatomische begrenzing.
- T₂ tumor zich uitstrekkend over twee localisaties, genoemd in A, B of C.
- T₃ tumor zich uitbreidend buiten de nasofarynx, zonder aantasting van bot.
- T₄ tumor zich uitbreidend buiten de nasofarynx met aantasting van bot.

N regionale lymfklieren:

- N₀ geen palpabele lymfklieren in de hals.
- N₁ beweeglijke homolaterale lymfklieren.
- N₂ beweeglijke contralaterale of bilaterale lymfklieren.
- N₃ gefixeerde homolaterale of bilaterale lymfklieren.

M metastasen op afstand:

- M₀ geen tekenen van metastasen op afstand.
- M₁ metastasen op afstand.

Stadium

Bij de bewerking van onze gegevens waarbij afzonderlijk primaire tumor (T = „Tumor”), regionale halsklieren (N = „Node”) en metastasen (M) buiten het regionale gebied werden beschouwd en aan de hand van de voortschrijding van het proces werden ingedeeld, bestaat de behoefte om van de veertig kombinatiemogelijkheden welke het TNM-systeem ons biedt, een viertal stadia (S) te formeren.

Geen patiëntenmateriaal is groot genoeg om een meer subtiel indeling te rechtvaardigen. De indeling in vier Stadia is mede een gevolg van de algemeen gevoelde behoefte patiëntenseries uit verschillende behandelingscentra met elkaar te kunnen vergelijken. In navolging van de stageringscommissie van de „Union Internationale Contre le Cancer” (U.I.C.C.) 1968, welke voor het mammacarcinoom en het cervixcarcinoom naast een TNM-indeling een viertal Stadia heeft aan-

gegeven, menen ook wij voor de nasofarynx tot een indeling in vier Stadia over te moeten gaan.

Bij de Stadium-indeling staat ons slechts één doel voor ogen: Het verkrijgen van een grove indruk omtrent de overlevingskans van een individuele patiënt voordat met de behandeling begonnen is, mits de ingestelde therapie optimaal geacht kan worden. Op welke wijze de

TABEL 3

Vergelijking van de verschillende Stadiumindelingen van Scanlon en anderen (1967), Hsieh Chih-Kuang (1965) en Chang Chü-Ping en anderen (1965).

Scanlon Hsieh Chang Scanlon			
T_0N_0	I =	I =	I =
N_1	III #	II =	II #
N_2	III #	II #	III =
N_3	IV #	III #	IV =
Verhouding van de T_0 -groep:			
Scanlon : Hsieh = 3 stadia ongelijk			
Hsieh : Chang = 1 stadium gelijk			
Chang : Scanlon = 1 stadium ongelijk			
3 stadia gelijk			
T_1N_0	I =	I =	I =
N_1	III #	II =	II #
N_2	III #	II #	III =
N_3	IV #	III #	IV =
Verhouding van de T_1 -groep:			
Scanlon : Hsieh = 3 stadia ongelijk			
Hsieh : Chang = 2 stadia gelijk			
Chang : Scanlon = 1 stadium ongelijk			
3 stadia gelijk			
T_2N_0	II #	I =	I =
N_1	III #	II =	II #
N_2	III #	II #	III =
N_3	IV #	III #	IV =
Verhouding van de T_2 -groep:			
Scanlon : Hsieh = 4 stadia ongelijk			
Hsieh : Chang = 3 stadia ongelijk			
Chang : Scanlon = 1 stadium ongelijk			
3 stadia gelijk			
T_3N_0	II #	III =	III #
N_1	III =	III =	III =
N_2	III =	III =	III =
N_3	IV =	IV =	IV =
Verhouding van de T_3 -groep:			
Scanlon : Hsieh = 1 stadium ongelijk			
Hsieh : Chang = 0 stadia gelijk			
Chang : Scanlon = 1 stadium ongelijk			
3 stadia gelijk			
T_4N_0	II #	IV =	IV #
N_1	III #	IV =	IV #
N_2	III #	IV =	IV #
N_3	IV =	IV =	IV =
Verhouding van de T_4 -groep:			
Scanlon : Hsieh = 3 stadia ongelijk			
Hsieh : Chang = 0 stadia ongelijk			
Chang : Scanlon = 3 stadia ongelijk			
1 stadium gelijk			

Verhouding totaal (T_0-4):

Scanlon : Hsieh = 14 stadia ongelijk; 6 stadia gelijk.
Hsieh : Chang = 7 stadia ongelijk; 13 stadia gelijk.
Chang : Scanlon = 7 stadia ongelijk; 13 stadia gelijk.

patiënt ten gevolge van de tumor komt te overlijden, intracranieële doorgroei, uitgebreide lymfogene of hematogene uitzaaiing, is hierbij niet van belang terwijl ook histologie, leeftijd of welke andere invloed hebbende factor dan ook, niet mede bepalend voor de verdeling in Stadia mag zijn. Hoe men een Stadium-indeling ook kiest, het blijft een arbitraire zaak. Dit laatste kan gemakkelijk geïllustreerd worden aan de resultaten van onderzoekers die tot Stadiumindeling zijn overgegaan. Van geen van de hierna te noemen auteurs is de Stadium-indeling geheel in overeenstemming met de indeling van een ander. In de eerste plaats delen Geist en Portman (1952) hun gevallen in drie in plaats van vier Stadia in. Shu-Chen-Huang (1964) wijkt af in zijn indeling van primaire tumoren (T); botdestructie aan de schedelbasis klassificeert hij namelijk als T_{bone} , waardoor zijn gegevens in een Stadium-indeling verwerkt onmogelijk vergeleken kunnen worden met gegevens van andere auteurs (zie tabel 3).

Blijven over Scanlon en anderen, Hsieh Chih-Kuang en Chang Chü-Ping en anderen. Allen klassificeren zij een patiënt met metastasen op afstand (M_1) als Stadium IV, maar zij verschillen van mening omtrent de groepering van $T_0-4 N_0-3 M_0$ (zie tabel 3).

Het grootste aanbod van gegevens over patiënten komt uit China, waar in betrekkelijk korte tijd grote series opgebouwd kunnen worden. In 1959 werd in Tientsin op de „First National Conference on Cancer” een Stadiumindeling ontworpen die reeds in 1965 aan een serie van 1000 patiënten getoetst kon worden (Hsieh Chih-Kuang, 1965) die in één instituut behandeld zijn. De TNM-indeling onderscheidt zich slechts in de N-verdeling; met name wordt een onderscheid gemaakt in N_3 en N_4 , waarbij halsklieren die een zodanige uitbreiding hebben dat de nervi IX, X, XI en XII en het sympathische ganglion zijn aangetast, N_3 genoemd worden, terwijl klieren met een diameter groter dan 8 cm of met doorgroei in de fossa supraclavicularis als N_4 worden geklassificeerd. De achtergrond-gedachte hierbij is waarschijnlijk dat men de grootte van de te bestralen velden en de te bestralen tumor wil aanduiden. Wij hebben dit onderscheid niet gemaakt en noemen beide N_3 . Wanneer deze beperking wordt ingelast kan de Stadium-indeling van Tsientsin (1959) zonder meer op ons materiaal worden overgebracht.

De volgende definities worden door hen (Chinese Medical Journal, vol. 84, dec. 1965 no. 12 pp. 767-780) en door ons gehanteerd:

Stadium I : Lesie beperkt tot één of twee zijden van de nasofarynx zonder aantasting van de omgevende weefsels, zoals hersenzenuwen, en zonder palpabele halskliermetastasen: $T_{0-2}N_0M_0$.

Stadium II : Lesie als in Stadium I maar met ten opzichte van de omgeving beweeglijke lymfkliermetastasen aan één of twee zijden van de hals: $T_{0-2}N_{1-2}M_0$.

Stadium III: Lesie als in Stadium II maar nu met gefixeerde halskliermetastasen. Bovendien valt ook ingroei van de primaire tumor in de omringende structuren en/of hersenzenuwen zonder dat bot-destructie van de schedelbasis is opgetreden, in dit Stadium: $T_{0-2}N_3M_0$, $T_3N_{0-3}M_0$.

Stadium IV: Alle overige kombinatiemogelijkheden van TNM. Dus klinische of röntgenologische aanwijzingen voor intracraniele uitbreiding en/of metastasen op afstand: $T_4N_{0-3}M_0$, $T_{0-4}N_{0-3}M_1$.

Aanvankelijk hebben wij een poging ondernomen om tot een eigen Stadium indeling te komen. Er van uitgaand dat patiënten met telemetastasen (M_1) een zeer slechte prognose hebben en dus in het laatste Stadium vallen (IV), kwamen wij tot een konstruktie van twee variabelen, te weten T_{0-4} en N_{0-3} . Teneinde regels voor een adequate therapie op te kunnen stellen, werden slechts die patiënten geselecteerd bij wie de diagnose carcinoom met behulp van histologisch onderzoek was vastgesteld. Dit is het merendeel van de patiënten. Over een adequate therapie, met name de hoogte van de tumordosis, bestaat onder de radiologen van nu weinig verschil van mening.

Aan de volgende therapeutische criteria moet worden voldaan:

Radio-therapie op primaire tumor:

($T_{0-4}N_0M_0$)

- a) circa 1000—1500 rad/week
- b) circa 5000—7000 rad totaal
- c) circa 50 cm² veldgrootte

Radio-therapie op nasofarynx + hals: indien er klieren ($T_{0-4}N_{1-3}M_0$) aanwezig zijn:

- a) circa 1000—1500 rad/week
- b) circa 4000—6000 rad totaal
- c) het bestralingsveld moet alle klieren omvatten. Indien om techni-

sche redenen primaire tumor en halsklieren niet in één veld kunnen worden bestraald, moeten de velden goed aansluiten.

Vervolgens zou in een observatieperiode van bijvoorbeeld vijf jaar bekeken kunnen worden hoeveel patiënten aan de gevolgen van hun tumor zijn overleden. De patiënten werden gegroepeerd volgens de 20 mogelijke combinaties van T_{0-4} en N_{0-3} . Overeenkomstige overlevingspercentages zouden bij elkaar gevoegd moeten worden op zodanige wijze dat vier groepen ontstaan met aflopende overlevingskansen. De bijbehorende T- en N-klassifikatie zou ons de weg moeten wijzen hoe de T en de N tot Stadia moeten worden geformeerd. In ons materiaal was deze bewerking helaas niet mogelijk. De groepen waarover wij konden beschikken waren niet omvangrijk genoeg.

Zelfs wanneer ons materiaal (251 patiënten) in zijn geheel aan de gestelde voorwaarden zou kunnen voldoen, zou in het meest ideale geval bij gelijke verdeling over alle groeperingen van T en N per groep slechts 12 of 13 patiënten verzameld kunnen zijn. Hieruit zou dan een overlevingskans gekorrigeerd naar natuurlijke sterftekanen per leeftijdsgroep berekend moeten worden. Bij zulke kleine getallen is dit zinloos; wij hebben van verdere bewerking in deze richting af moeten zien.

HOOFDSTUK IX

HET ONDERZOEK VAN DE PATIËNT

Het mag verondersteld worden dat het routine onderzoek van de keel-, neus- en oorarts algemeen bekend is. Met name zijn daarbij de volgende onderzoeken noodzakelijk:

rhinoscopia posterior

rhinoscopia anterior

palpatie van de nasofarynx

onderzoek naar mobiliteit van het palatum molle en de farynxbogen

onderzoek naar trismus

otoscopie (otitis media serosa, ingetrokken trommelvliezen)

neurologisch onderzoek, met name onderzoek van de hersenzenuwen

palpatie van de hals en van het retromandibulaire gebied

onderzoek naar metastasen op afstand (long, lever, skelet, etc.).

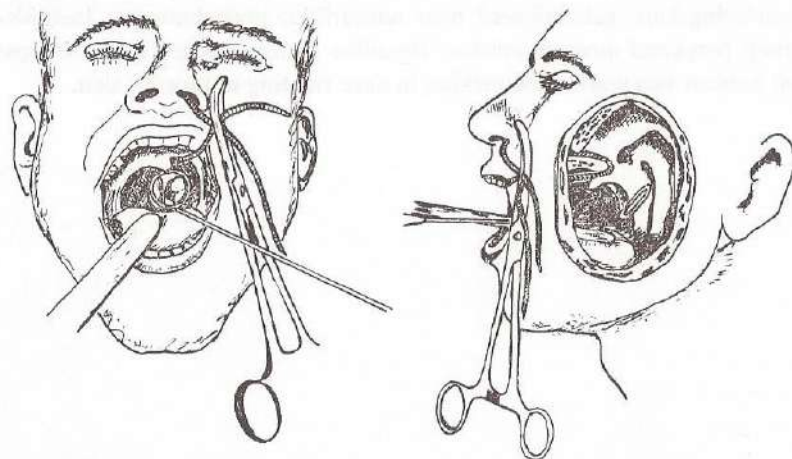


fig. 27 en 28

Het gebruik van „teugels” voor het onderzoek van de nasofarynx.
(Vrij naar Ackerman en Del Regato).

Het is zeer belangrijk een velotractor (Haslinger) of één of twee dunne gummislangetjes (teugels) te gebruiken, opdat een ruimer zicht in de nasofarynx verkregen wordt. Met behulp van beide instrumenten kan men het weke verhemelte naar voren trekken waardoor de toegang vanuit de orofarynx naar de nasofarynx maximaal ruim geopend wordt. Bovendien wordt op deze wijze ook de fossa van Rosenmüller enigszins opengetrokken, waardoor tumoren uitgaande van deze plooï

gemakkelijker geïnspecteerd kunnen worden. Vooraf moet men zorg dragen voor een goede slijmvliesanesthesie.

De velotractor is een instrument waarmee men het weke verhemelte, nadat dit door de mond aangehaakt is, met behulp van stelschroefjes en/of een veermechanisme naar voren kan trekken. Fixatie van het palatum vindt buiten de mond op de bovenlip plaats.

Teugels zijn slappe dunne rubber of plastic slangen. Men kan één of twee van deze slangen via de neusbodem opschuiven tot zij in de farynx zichtbaar worden. Vervolgens pakt men de slang(en) in de farynx en trekt deze door de mond naar buiten. Door middel van tractie aan de beide slangeinden wordt het palatum molle naar voren getrokken. Fixatie vindt buiten de mondholte plaats met behulp van een kocherklem (zie fig. 27 en 28).

Mocht men, nadat bovenstaande onderzoeksmethoden toegepast zijn, te weinig informatie verkegen hebben, kan aanvullend nasofaryngoscopisch onderzoek gedaan worden. Met het instrument van Yankauer kan men, nadat het instrument door de mond is ingebracht — liefst onder algemene anesthesie — het grootste deel van de nasofarynx inspecteren, terwijl tevens op gemakkelijke wijze proefexcisies genomen kunnen worden.

Via de neus kan men met de nasofaryngoscoop een gedetailleerd beeld van de nasofarynx krijgen. Een uitgebalanceerd lenzensysteem zorgt voor een goede weergave van het te onderzoeken slijmvlies. Een lichtbron op enige afstand, verbonden met het instrument door een soepel glasvezelsysteem zorgt voor de verlichting. Lichttransmissie door het instrument vindt eveneens via een glasvezelsysteem plaats. Het is niet mogelijk proefexcisies door dit type nasofaryngoscoop te verrichten.

Het verrichten van proefexcisies kan geschieden langs twee wegen. Het gemakkelijkst volgt men de weg door de neus, waarbij met behulp van rhinoscopia posterior de blakesly proefexcisietang naar de juiste plaats geleid wordt. Indien de anatomische omstandigheden in de neus de passage van een blakesly onmogelijk maken, kan met behulp van een gebogen proefexcisietang via de mond een prise genomen worden.

Een negatieve prise uit dit moeilijk toegankelijk gebied mag nimmer aanleiding zijn tot het trekken van (verkeerde) konklusies. Wanneer men niet overtuigd is dat de uitsnijding representatief is, dient steeds herhaling van het onderzoek te geschieden. Bij een groot deel van de patiënten is voor het onderzoek en voor het doen van meer dan één proefexcisie algemene anesthesie gewenst.

Het onderzoek van patiënten met een tumor in de nasofarynx is niet compleet zonder röntgenonderzoek. Behalve röntgenologisch onderzoek van de thorax moet men tevens opnamen maken van de schedelbasis, bij voorkeur stereoscopisch. Bij verdenking op destructie van botstructuren zijn frontale en sagittale planigrammen zeker geïndiceerd.

Het onderzoek met röntgencontrastmiddelen vormt een andere mogelijkheid zich een beeld van de tumor te vormen. Hierdoor is niet slechts een afbeelding van de nasofarynx van lateraal mogelijk waarbij de contouren ten opzichte van lucht worden afgebeeld, maar kunnen ook antero-posterieure opnamen worden gemaakt (zogenoemde projectie volgens Waters). Voor de opnamen moet de patiënt met afhangend hoofd op de tafel liggen; vulling van de nasofarynx geschiedt door de neus. Bij een andere houding zal het contrastmiddel via de keel verdwijnen. Als contrastmiddel gebruikt men bij voorkeur in water oplosbare middelen (Evinson, 1966).

Een goede methode werd door Johnson, Green en Rise (1967) aanbevolen. Zij maakten gebruik van een 1,25-1,5 % oplossing van carboxy-methyl-cellulose waaraan „micropaque” was toegevoegd. Nadat de nasofarynx op de boven beschreven wijze is gevuld met het contrastmiddel, wordt de patiënt verzocht dit contrastmiddel door te slikken. Hierbij verdwijnt echter niet al het contrast, er blijft een dun, de gehele nasofarynx bedekkend laagje achter. De afbeeldingen op deze wijze vervaardigd tonen het nasofarynxslimvlies bedekt door een dunne laag contrastmiddel, ten opzichte van lucht.

Contrastnasofaryngografie is evenzeer een goede methode om regressie of progressie van tumoren objectief vast te leggen. Zij is echter alleen geschikt voor beoordeling van de lucht/contrast configuratie; dus voor tumoren welke ook afwijkingen in de normale luchtfiguur van de nasofarynx zouden hebben veroorzaakt. Voor de beoordeling van de schedelbasis is alleen planigrafisch onderzoek geschikt.

Angiografie is een minder geschikte methode. De nasofarynx wordt geheel uit de beide arteriae carotides externae van bloed voorzien. Om enige informatie te krijgen, zal het noodzakelijk zijn achtereenvolgens of tegelijkertijd beide arteriae carotides externae met contrast te vullen, hetgeen een vrij ernstige belasting voor de patiënt is. Bovendien kan de bloedvoorziening in een tumor, indien er uitbreiding naar de schedelbasis of intracranieel heeft plaatsgevonden, overgenomen worden door respectievelijk takken van de arteria vertebralis en meningeale takken van de arteriae carotides internae (Snow, 1966).

DEEL II

TWEEHONDERDEENENVIJFTIG PATIËNTEN

HOOFDSTUK X

MATERIAAL EN METHODE

Van 251 patiënten lijdende aan een maligne tumor in de nasofarynx werden één of meer klinische en/of poliklinische statussen doorgelezen. Hoewel het aantal niet nauwkeurig geteld is, hebben we grof geschat toch zeker 850 statussen bestudeerd. De gegevens werden per patiënt op een door ons ontworpen „modelstatus” ingevuld. Deze voorgedrukte status vertoont veel overeenkomst met een enquêteformulier (zie fig. 29, blz. 63). Op deze modelstatus konden wij tevens schematisch de localisatie en uitbreiding van de primaire tumor en de regionale metastasering in de halslymfklieren schetsen.

Collega R. Steinmetz, röntgenoloog verbonden aan het Antoni van Leeuwenhoekhuis, reviseerde steekproefsgewijs de röntgenfoto's van honderd patiënten. Het bleek dat op grond van het onderzochte fotomateriaal de discrepantie tussen de bevindingen van collega Steinmetz, die niet op de hoogte was van de uitbreiding van de primaire tumoren, en het oordeel van de oorspronkelijk beoordelende röntgenoloog in het ziekenhuis of in de plaats waar de patiënt behandeld werd, minder dan 5 % bedroeg. Op grond hiervan leek het ons weinig zinvol het gehele materiaal aan een röntgenologische revisie te onderwerpen. Volstaan werd met de vermelding van de oorspronkelijke röntgenologische bevindingen.

Van elke patiënt werd het beschikbare pathologisch-anatomische materiaal opnieuw onderzocht. Behalve door de schrijver werd het gehele materiaal bekeken door Dr. J. A. M. van Unnik, patholoog-anatoom verbonden aan het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg. In die gevallen waar de histologische klassifikatie moeilijkheden opleverde, werd het oordeel gevraagd van de patholoog-anatomen J. F. M. Delemarre, Prof. Dr. J. F. Hampe en Dr. R. O. van der Heul. Het principe van „de meeste stemmen gelden” werd toegepast om tot een histopathologische diagnose te komen.

De radiotherapie-status van iedere patiënt werd in zijn geheel overgenomen. De verwerking van de verschillende radiotherapeutische methoden en het berekenen van tumordoses werd in eerste instantie door collega J. G. van Andel, radioloog, verbonden aan het Rotterdamsch Radiotherapeutisch Instituut, gedaan. In een later stadium werd hulp en advies gezocht bij collega H. A. van Peperzeel, radiologe, verbonden aan het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam.

1. Volgnummer: _____
 2. Naam: _____
 3. Datum van inv.: _____
 4. Statusnummer: _____
 5. Kliniek: _____
 6. Opname datum: _____
 7. Leeftijd: _____ geb. dat.: _____
 8. Geh. plaats: _____
 9. Beroep: _____
 10. Woonplaats: _____
 11. Volksoord: _____
 12. " vader: _____
 13. " moeder: _____
 14. Is pat. in Azië/Afrika geweest? _____
 15. Roken: ja/nee onbekend: _____

Anamnese:
 16. Elders eerder behandeld: ja neen onbekend Waar? _____
 17. Tijdsverloop eerste klacht tot bezoek huisarts: _____ mnd. Onbekend.
 18. " bezoek huisarts tot bezoek specialist: _____ mnd. Onbekend.
 19. " eerste klacht tot stellen diagnose: _____ mnd. Onbekend.
 20. Operaties in neus of keel verricht: ja neen onbekend Welke? _____ Wanneer? _____
 21. Bestraling op hoofd of hals: ja neen onbekend Wegens _____ Wanneer? _____
 22. Eerste klacht: neus keel oor oog hals onbek. Welke? _____ L/R. _____
 andere _____ Welke? _____ L/R. _____
 23. Volgende klachten: neus na _____ mnd. Welke? _____
 keel na _____ mnd. Welke? _____
 oor na _____ mnd. Welke? _____
 oog na _____ mnd. Welke? _____
 hals na _____ mnd. Welke? _____
 andere na _____ mnd. Welke? _____ onbek.

24. T N M
 [indien b (neurologisch) onbekend alleen a invallen.]
EERSTE ONDERZOEK:
 25. Aspect: _____
 26. Localisatie: A B C Onbek. _____
 27. Doorgroei Lat. II/re: _____
 28. " Neus II/re: _____
 29. " Sin. of. II/re: _____
 30. " S. ethm. ant. II/re: _____
 31. " S. ethm. post. II/re: _____
 32. " S. max. II/re: _____
 33. " S. front. II/re: _____
 34. " Pharynx: _____
 35. " Andere loc.: _____
 36. " niet onderzocht: _____
 37. Neurol. afw.: ja neen onbek. Welke? _____
 38. Oogafw.: ja neen onbek. Welke? _____
 39. Oorafw.: ja neen onbek. Welke? _____
 40. Andere: _____
Metastasen:
 41. Hals: ja neen onbek. eenz. dubb. z. enk. mult. loc.: _____
 42. Thorax: ja neen onbek. loc.: _____
 43. Skelet: ja neen onbek. loc.: _____
 44. Lever: ja neen onbek. _____
 45. Elders: _____
 46. Chemie: Hb _____ SSE _____ L _____ Thr _____ Diff _____
 alk. foef. _____ Luesreact _____ Andere _____

47. RB. onderzoek: wel/niet verricht, onbekend, onvoldoende.
 48. Botafw.: _____ Rev.: _____
 49. Sinusafw.: _____ Rev.: _____
 50. Andere: _____ Rev.: _____
Therapie:
 51. Eerste behand.: wel/niet behandelbaar. Palliatief/curatief.
 52. Bestraling: Veldgr. x-cm. Focus-huidafw. ---cm rickingen.
 53. Dieptether.: RB. in wkn. _____ dagen. Filter: _____
 54. Megavolt: RB. in wkn. _____ dagen.
 55. Radium: RB. in uren. Wijze: _____
 56. Hals: wel/niet bestraald. Indicatie? _____
 57. " Lit. RB. DT. Co^b in wkn. of _____ dagen.
 58. " Ret. RB. DT. Co^b in wkn. of _____ dagen.
 59. " Radium: RB. in uren. Localisatie: _____
 60. Chirurgie: wel/niet verricht. Aard: _____
 61. Chirurgie in combinatie met _____
 62. Chirurgie, Halsklierextirp.: wel/niet verricht; eenz., dubbelz.
 63. Cytostatica: _____
 Middelen _____ Doos _____ Tijdsduur _____
 Reactie _____ Remissie _____ mnd.
 Bloedbeeld: leuco's tot _____ gedaald.
 thrombo's " _____ gedaald.

64. Path. anat.: wel/niet verricht. onbek. misluk.
Oorspr. diagn. PA I PA II PA III Concl.:
 65. Prim. tum. _____
 66. Halsklier _____
 67. Elders (waar?) _____
Follow-up:
 68. In leven na _____ mnd/jr. Contact wel/niet verloren na _____ mnd/jr.
 69. Loc. rec.: ja/nee 1e na _____ mnd/jr. 2e na _____ mnd/jr.
 70. Halsklieren: ja/nee. Waar? _____
 71. Algemene toestand: goed/slecht. Gevolgen van bestraling? na hoeveel tijd? _____ metastasen? ja/nee. andere afw.: ja/nee. Welke? _____ mnd/jr.
 72. Overleden: ja/nee. Onbek. _____ mnd/jr. na diagnose. Overl. datum: _____ Gem. van overl.: _____
 73. Doodsoorzaak: tumor, intercurr. + tumor, intercurr.
 74. Omschrijving doodsoorzaak: _____ CBS: _____
Behandeling recidief:
 75. Locaaf behand. ja/nee/onbekend.
 76. Radiother.: DT _____ RB of Megavolt _____ RB in _____ weken.
 77. Radium: _____ RB in uren. Wijze _____
 78. Chirurgische of combinatie met _____
 79. Cytostatica: _____
 80. Halsklieren: nieuwe klieren ja/nee. Loc.: _____ In bestralingsveld: ja/seen/onbekend. Behandeling: _____
 81. Metastasen elders: wel/niet behandeld. Onbekend.
 82. Cytostatica: _____
 83. Andere middelen: _____

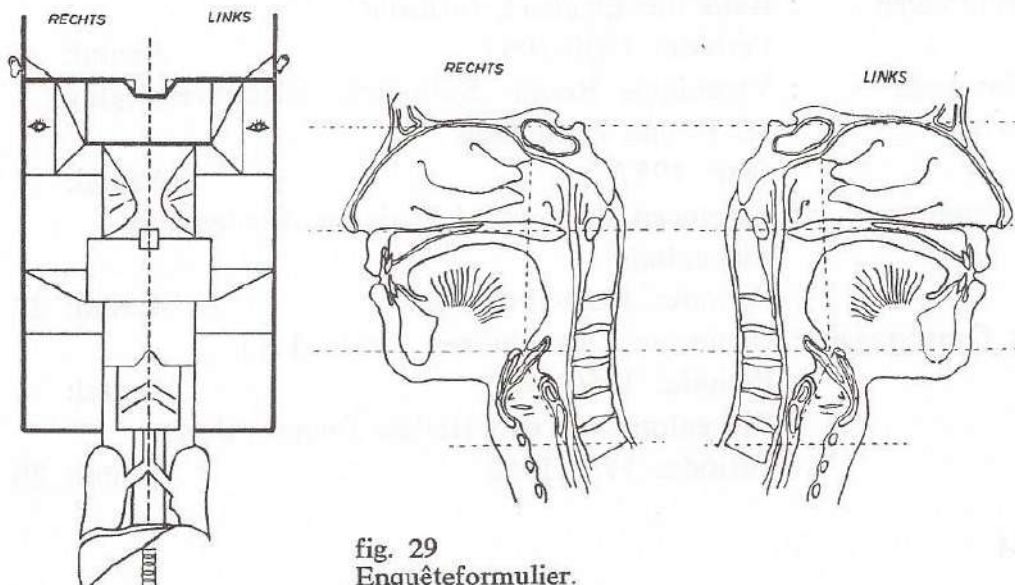


fig. 29
Enquêteformulier.

Links onder: schematische voorstelling van nasofarynx en bijbehorende structuren.
 Rechts onder: (vrij naar Ackerman en Del Regato) de stippellijnen geven de grenzen aan van de regionen die door maligne tumoren kunnen worden ingenomen.

Om een indruk te krijgen over de reislustigheid van onze patiënten — met name vroegen wij ons af of velen van hen in Zuid-Oost Azië geweest zouden zijn — werd bij de afdeling paspoorten der diverse gemeentesecretarieën informatie gevraagd over het voorkomen van visa en stempels voor de gebieden waarin wij geïnteresseerd waren. Helaas blijken alle paspoorten na inname te worden vernietigd. Bij het Ministerie van Defensie hebben we geïnformeerd of de manlijke patiënten in hun militaire dienstperiode in het buitenland, met name Indonesië, geweest waren. Helaas bleek dat een zeer grote groep van onze manlijke patiënten niet in dienst was geweest. Van de kleine groep patiënten die hun dienstplicht wel vervuld hadden kon het Ministerie van Defensie slechts in een enkel geval achterhalen waar zij deze diensttijd doorgebracht hadden, zodat verdere verwerking van de langs deze weg verkregen gegevens weinig zinvol was.

Ons patiëntenmateriaal is van talrijke centra in Nederland afkomstig. Hieronder volgt een overzicht van de verdeling van het aantal patiënten over de verschillende centra en van de periode waarin zij behandeld zijn.

Amsterdam	: Antoni van Leeuwenhoekhuis en Wilhelmina Gasthuis	
	Deze twee centra worden samengenomen omdat alle patiënten in het Antoni van Leeuwenhoekhuis behandeld zijn.	
	Periode: 1947-1963	Aantal: 82
Arnhem	: Gemeente Ziekenhuis	
	Periode: 1957-1963	Aantal: 6
Deventer	: Stichting Radiotherapeutisch Instituut Deventer	
	Periode 1957-1963	Aantal: 3
Eindhoven	: Radiotherapeutisch Instituut	
	Periode: 1950-1963	Aantal: 5
Enschede	: Vereniging Rooms Katholieke Ziekenverpleging St. Joseph Ziekenhuis	
	Jaar: 1957	Aantal: 1
Groningen	: Algemeen Provinciaal Stads en Academisch Ziekenhuis	
	Periode: 1950-1960	Aantal: 28
's Gravenhage	: Gemeente Ziekenhuizen Zuidwal 83	
	Periode: 1950-1960	Aantal: 6
	Ziekenhuis van den Heilige Joannes de Deo	
	Periode: 1950-1960	Aantal: 20

Hengelo	: Koningin Juliana Ziekenhuis	
	Periode: 1957-1960	Aantal: 4
Leiden	: Academisch Ziekenhuis	
	Periode: 1951-1963	Aantal: 29
Maastricht	: Radiotherapeutisch Instituut	
	Periode: : 1950-1963	Aantal: geen
Nijmegen	: St. Radboud Ziekenhuis	
	Periode: 1958-1963	Aantal: 4
Rotterdam	: Rotterdamsch Radiotherapeutisch Instituut	
	Periode: 1947-1963	Aantal: 46
Tilburg	: Radiotherapeutisch Instituut Tilburg	
	Periode: 1950-1963	Aantal: 7
Utrecht	: Stichting Academisch Ziekenhuis	
	Periode: 1950-1960	Aantal: 10

Totaal 251 patiënten, waarvan er 8 in meer dan één centrum bekend waren. Deze laatsten werden ingedeeld bij het centrum waar de eerste behandeling plaats vond. De „follow up” werd afgesloten op 1 januari 1968. Het moet dus mogelijk zijn van vrijwel iedere patiënt over een observatieperiode te beschikken van tenminste 5 jaar.

Voor de mechanische verwerking van de op de „modelstatus” bijeengebrachte gegevens werd een codering opgesteld. Deze was gebaseerd op een ponskaart type I.B.M. Van de 80 te gebruiken kolommen werden er 75 benut. Elke kolom kon maximaal 13 mogelijkheden bevatten.

Door middel van het vertalen van de aan het materiaal te stellen vragen in getallenreeksen, verkregen wij een aantal tabellen. We zullen de ons inziens meest essentiële tabellen hieronder laten volgen en van enige kritische kanttekeningen voorzien.

Het al dan niet juist zijn van de konklusies die wij op grond van het ons ter beschikking staande getallenmateriaal menen te kunnen trekken werd getoetst door ir. A. A. M. Hart, statisticus, verbonden aan het Antoni van Leeuwenhoekhuis. Voor de berekening werd gebruik gemaakt van een „Hewlett-Packard Calculator”, een kleine „tafelcomputer”.

Op deze plaats dient te worden gesteld dat wij ons bewust zijn dat bij het uitzetten van steeds twee gegevens tegenover elkaar storende invloeden van andere factoren vrijwel onvermijdbaar zijn. Het is bij een klinisch retrospectief onderzoek onmogelijk een materiaal van zodanige zuiverheid op te bouwen dat een experimentele laboratorium-

situatie ook maar bij benadering zou kunnen worden bereikt. In de dagelijkse medische praktijk worden wij immers ook frekwent geconfronteerd met een groot aantal storende factoren, bijvoorbeeld tijdens het onderzoek, de behandeling en gedurende de tijd dat we de patiënt vervolgen, die een grote invloed op onze beoordeling kunnen hebben.

Bij alle toetsen beschouwden we de overschrijdingskans P significant beneden $\alpha = 0,05$. Dit betekent dat als de gevonden verschillen werkelijk op toeval zouden berusten de kans op significante uitkomsten kleiner of gelijk aan 5 % is.

Wij vroegen ons af of het toelaatbaar was de patiënten van de grotere instituten en ziekenhuizen samen te voegen tot één patiëntenserie. Om deze vraag te beantwoorden werden de verhouding van het aantal mannen tot het aantal vrouwen, de leeftijden, de Stadia van tumoruitbreiding waarin de patiënten voor behandeling kwamen en de overleving na vijf jaar, afzonderlijk onderzocht bij de patiënten die behandeld waren in Amsterdam, 's-Gravenhage, Groningen, Leiden en Rotterdam. Significant verschil tussen de patiëntenseries van deze plaatsen voor bovengenoemde factoren kon niet worden aangetoond. De patiëntenseries uit de overige plaatsen waren te klein om in de vergelijking afzonderlijk betrokken te worden. Op grond van de gevonden niet significante verschillen in opbouw van het patiëntenmateriaal uit de grotere centra en op grond van de niet significante verschillen in de overlevingskans na vijf jaar menen wij gerechtigd te zijn alle patiënten, ook de patiënten uit de kleinere centra, tezamen in één serie op te kunnen nemen. In het hierna volgende zal niet meer verwezen worden naar groepen patiënten die in één instituut of ziekenhuis behandeld zijn.

HOOFDSTUK XI

ANALYSE VAN HET PATIËNTENMATERIAAL

A. Leeftijd, geslacht, beroep en geboortestreek

De leeftijd van de patiënten op het moment dat de diagnose gesteld werd varieert in onze serie van 4 tot 86 jaar. De top ligt tussen de 40 en 65 jaar (zie figuur 30) terwijl de gemiddelde leeftijd van alle patiënten 51 jaar is.

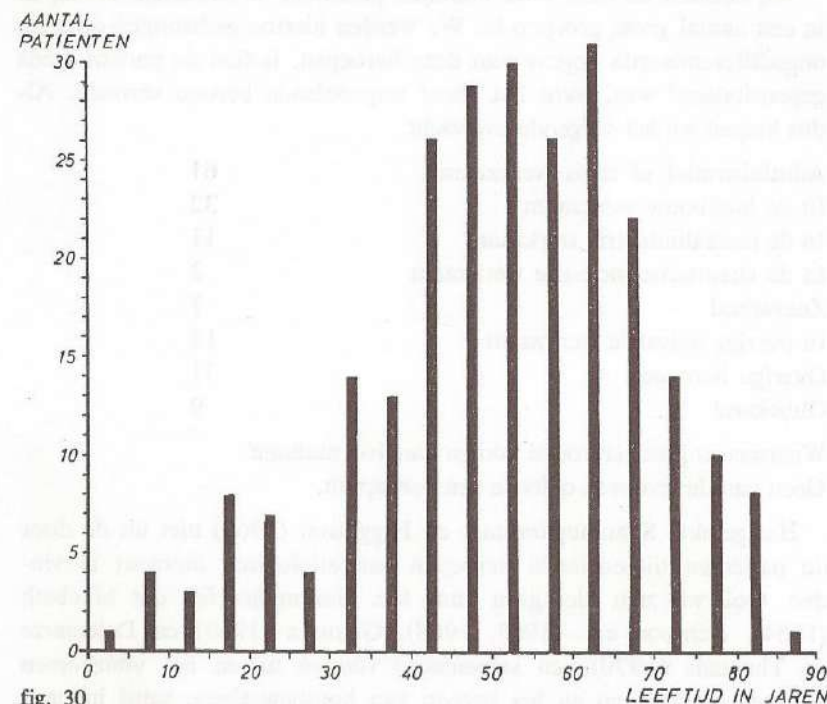


fig. 30
Leeftijdsopbouw van 251 patiënten met maligne nasofaryngeale tumoren.

De bovenstaande gegevens zijn in overeenstemming met de bevindingen bij de blanke patiënten in Europa en Amerika (New en Childrey, 1931; Gerlings en Den Hoed, 1937; Martin en Blady, 1940; Godtfredsen, 1944; Albrecht, 1959; Lambert, 1960; Vaeth, 1960; Bloom, 1961; Lederman, 1961; Panebianco e.a., 1962; Gay, 1964; Loring, 1965; Thomas en Walts, 1965; Scanlon e.a., 1966; Shedd e.a., 1966; Friedman, 1968; Hara, 1969). Voor Zuid-Oost Azië en Afrika ligt de top in de frekwentie der leeftijden ongeveer tien jaar vroeger (Das e.a., 1951; Meki en Lawley, 1954; Muir, 1962; Hsieh e.a., 1965; Loke,

1965; Pang, 1965; Shanmugaratnam, 1965; Chia, 1967; Clifford, 1967; Ho, 1967; Laing, 1967; Martinson, 1968).

De verhouding van het aantal mannen tot het aantal vrouwen is in onze patiëntenserie 2 : 1, namelijk 165 mannen en 86 vrouwen. In de ons ter beschikking staande literatuur werd deze verhouding nu eens als 2 : 1 opgegeven, dan weer als 3 : 1. Deze verschillen stemden in iedere ethnische groep geheel overeen; er werd dus geen verschil tussen aziatische, afrikaanse en „blanke” series gevonden.

Wij deelden de door onze manlijke patiënten uitgeoefende beroepen in een aantal grote groepen in. We werden hiertoe gedwongen door de ongedifferentieerde opgave van deze beroepen. Indien de patiënt reeds gepensioneerd was, werd het laatst uitgeoefende beroep vermeld. Aldus kregen wij het volgende overzicht.

Administratief of thuis werkzaam	61
In de landbouw werkzaam	32
In de metaalindustrie werkzaam	11
In de chemische industrie werkzaam	2
Zeevarend	7
In overige industrie werkzaam	12
Overige beroepen	31
Onbekend	9

Waarmee wij tot een totaal komen van 165 mannen.

Geen van de vrouwen oefende een beroep uit.

Het gelukte Shanmugaratnam en Higginson (1967) niet uit de door de patiënten uitgeoefende beroepen een etiologisch moment te vinden. Ook wij zien hier geen kans toe. Gezien het feit dat Macbeth (1964), Acheson e.a. (1967, 1968), Gignoux (1969) en Delemarre en Themans (1970) een samenhang vonden tussen het voorkomen van neuscarinomen en het beroep van houtbewerkers, werd in onze serie speciaal aandacht geschonken aan een eventueel verband tussen het voorkomen van nasofarynxcarinomen en bovengenoemd beroep. Dit kon echter niet worden aangetoond. Evenmin konden we een samenhang vinden tussen het beroep leerbewerker en het voorkomen van nasofarynxcarinoom, zoals Acheson e.a. (1970) dit hebben kunnen vinden voor neuscarinomen.

Het merendeel van onze patiënten was „blank”, van 16 patiënten (6 %) kon worden vastgesteld dat zij „niet blank” waren. Vijf van hen waren Chinezen, acht waren Indonesiërs en drie waren van „gemengd bloed”. Deze getallen hebben geen statistische waarde, omdat

wij niet in één bepaalde periode de gehele populatie van patiënten met nasofaryngeale tumoren hebben kunnen onderzoeken. We kunnen ons evenwel niet aan de indruk onttrekken dat er procentueel meer oost-aziatische patiënten in ons materiaal vertegenwoordigd zijn dan in de doorsnee nederlandse bevolking.



fig. 31

Geboortestreek van 251 patiënten met maligne nasofaryngeale tumoren.

Een relatief groot aantal patiënten ($17 = 7\%$) uit onze serie blijkt in Zuid-Oost Azië geboren te zijn (zie figuur 31). Eén van deze 17 patiënten behoort tot het blanke ras. De drie patiënten geklassificeerd onder „buurlanden” zijn afkomstig uit Duitsland en België. Eén patiënt woonde in Zuid Amerika, maar was in Nederland geboren.

B. TNM-stagering en Stadiumverdeling van de patiënten

In ons materiaal zijn 23 van de 40 mogelijke combinaties van de TNM-indeling terug te vinden (zie blz. 52, hoofdstuk VII).

In de T-groep is de verdeling der patiënten als volgt:

T ₀	8 patiënten (4 %)
T ₁	19 patiënten (8 %)
T ₂	64 patiënten (25 %)
T ₃	93 patiënten (37 %)
T ₄	64 patiënten (25 %)

Van één patiënt weten we niet hoever de primaire tumor zich uitgebreid had. Bij meer dan 62 % van het aantal patiënten bleek de primaire tumor niet meer beperkt te zijn tot de nasofarynx, terwijl 25 % van het totaal intracraniele doorgroei of tekenen van botdestructie aan de schedelbasis toonde. Scanlon e.a. (1967) vonden bij 142 patiënten uit de Mayo Clinics dat 35 % van de primaire tumoren tot buiten de nasofarynx doorgegroei waren. Ten opzichte van onze serie is dit een aanzienlijk verschil. Het is mogelijk dat hun patiënten zich eerder onder behandeling hebben gesteld. Evenzo kan men zich voorstellen dat er een strengere selectie zou zijn toegepast met betrekking tot het doorverwijzen van patiënten in ver gevorderde stadia van tumorgroei.

Bij 171 patiënten (68 %) werden halskliermetastasen gevonden, als volgt over de N-groep verdeeld:

aan één zijde beweeglijke klieren	N ₁	65 patiënten (26 %)
aan twee zijden beweeglijke klieren	N ₂	36 patiënten (14 %)
aan één of twee zijden gefixeerde klieren	N ₃	70 patiënten (28 %)

Bij 79 patiënten (31 %) werden geen halsklieren gevoeld (N₀). Van één patiënt waren geen gegevens over halsklieren bekend.

Hoewel slechts bij 9 patiënten (4 %) kon worden vastgesteld dat zij hematogene metastasen hadden (M₁), is het veel waarschijnlijker dat een groter aantal patiënten op het moment van het stellen der diagnose deze metastasen had. Zij zijn dan vermoedelijk nog in een subklinische fase, waarin noch klinische, noch hematologische of rönt-

genologische verschijnselen argwaan wekken. Breur (1965) verleende bovenstaande veronderstelling een grote mate van waarschijnlijkheid door groeisnelheden van longmetastasen van diverse sarcomen en carcinoomen te extrapoleren.

Zoals op blz. 52, hoofdstuk — Klinische Klassifikatie — beschreven, werden Stadia geformeerd (zie fig. 32). Voor de mogelijkheid T₀N₀M₀ werd geen uitzondering gemaakt. Hierbij doet zich de situatie voor dat in de nasofarynx klinisch geen tumor te zien is, de halsklieren niet verdacht zijn en er geen reden is om aan hematogene metastasen te denken. Bij één van onze patiënten werd deze situatie gekonstateerd: in een blinde proefexcisie werd tumorweefsel gevonden. Er had geen uitbreiding plaats gevonden buiten de nasofarynx, althans klinisch niet. Deze tumor valt dus in de T₀ (hoogstens T₂) groep. Volgens onze definities moet deze tumor ook tot Stadium I gerekend worden.

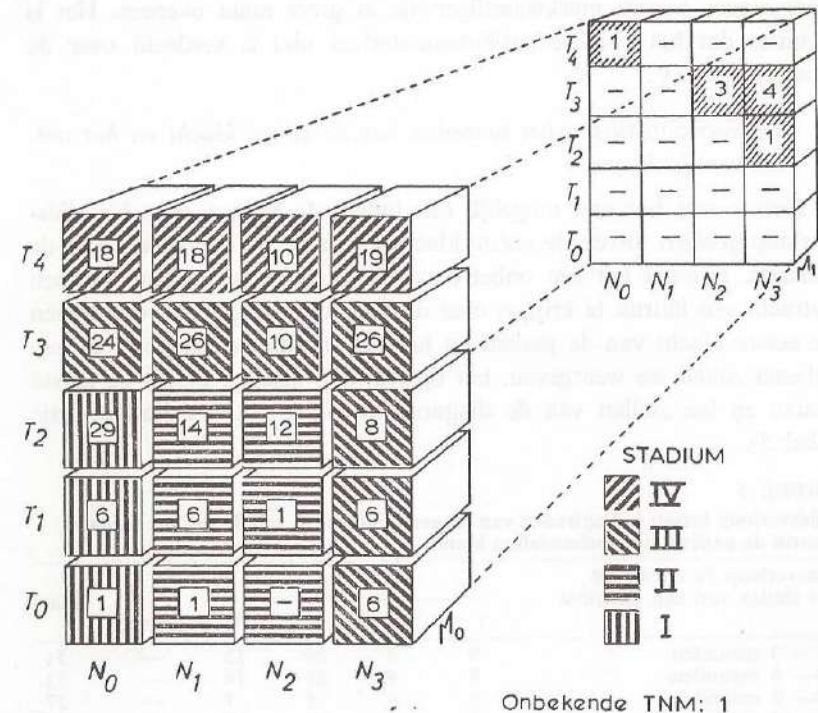


fig. 32

Stadiumverdeling uit de T („Tumor”), N („Node”) en M („Metastasis”)-stagering van 251 patiënten met maligne nasofaryngeale tumoren. De getallen in de gearceerde blokken tonen het aantal patiënten; de richting van de arcering het Stadium

Het is moeilijk vergelijkingen te maken met patiëntenseries verdeeld in Stadia van andere onderzoekers. We kunnen dit alleen doen met de gegevens van Hsieh e.a. (1965) (zie ook blz. 54, hoofdstuk Klinische Klassifikatie) die 1000 patiënten indeelden.

TABEL 4

Vergelijking Stadiumindeling eigen patiënten met de indeling van Hsieh e.a. (1965)

Stadium	eigen patiënten		Hsieh e.a.	
	aantal	%	aantal	%
I	36	(13,9)	71	(7,1)
II	34	(13,5)	169	(16,9)
III	106	(42,2)	760	(76)
IV	74	(29,5)		
onbekend	1		—	
totaal aantal	251 patiënten		1000 patiënten	

De verdeling over Stadia van Hsieh (1965) van zijn patiënten uit Kwantung en de verdeling over Stadia van onze patiënten komen wat percentages betreft merkwaardigerwijs in grote mate overeen. Het is jammer dat het chinese patiëntenmateriaal niet is verdeeld over de Stadia III en IV.

C. Tijdsverloop tussen het optreden van de eerste klacht en het stellen van de diagnose

Helaas was het niet mogelijk een indruk te krijgen over het tijdsverloop gelegen tussen de eerste klacht en de eerste consultatie van de huisarts. Hoewel het een onbetrouwbaar gegeven is, hebben we toch getracht een indruk te krijgen over de tijdsduur die gelegen was tussen de eerste klacht van de patiënt en het stellen van de diagnose. In een schema zullen we weergeven, het tijdsverloop gelegen tussen de eerste klacht en het stellen van de diagnose in relatie tot het Stadium (zie tabel 5).

TABEL 5

Tijdsverloop tussen het optreden van de eerste klacht in relatie tot het Stadium waarin de patiënt voor behandeling komt

tijdsverloop 1e klacht tot het stellen van een diagnose	Stadium					totaal
	I	II	III	IV	onbekend	
0—3 maanden	9	5	24	13	—	51
4—6 maanden	9	8	21	14	—	52
7—9 maanden	6	9	15	7	—	37
10—12 maanden	5	6	23	9	—	43
meer dan 13 maanden	7	6	21	29	1	64
onbekend	—	—	2	2	—	4
totaal	36	34	106	74	1	251

χ^2 toets: P groter dan 0,10; niet significant.

Tabel 5 toont ons dat er geen aantoonbaar verband bestaat tussen het tijdsinterval gelegen tussen het optreden van de eerste klacht en het stellen van de diagnose en het Stadium van progressie van het maligne proces in de nasofarynx waarin de patiënt voor behandeling komt.

Een korte anamnese heeft dus voor onze patiënten niet dezelfde betekenis als het begrip „vroeg diagnose”. Kimmel (1960) heeft evenmin een dergelijke samenhang kunnen ontdekken voor patiënten met maligne tumoren in neus en neusbijholten. Wanneer we het aantal patiënten dat binnen een bepaalde periode voor behandeling komt in percentages van het totale aantal (251) uitdrukken, zien we, dat vanaf de eerste klacht

20 % van de patiënten binnen 3 maanden,

41 % van de patiënten binnen 6 maanden,

73 % van de patiënten binnen 1 jaar,

90 % van de patiënten binnen 2 jaar en

95 % van de patiënten binnen 3 jaar

voor behandeling komt.

Na 4 jaar bleken nog 4 patiënten te komen, respectievelijk 3 na 4 jaar en 1 na 4½ jaar. Na 5 jaar kwamen nog eens 4 patiënten, respectievelijk 1 na 5¼ jaar, 2 na 7 jaar en 1 na 8¼ jaar. Vier patiënten hadden een anamnese van onbekende duur.

We vroegen ons af of men bij een bepaalde groeiwijze van de tumor in de nasofarynx langer over deze tumor heen zou zien bij rhinoscopia posterior. Opdat we hierover een indruk zouden kunnen krijgen deelden we het aspect van de primaire tumor in vier groepen in.

Tot de groep „geen afwijkingen” rekenden we die tumoren waarbij de nasofarynx symmetrisch bleef en waarbij geen verdachte gelocaliseerde afwijkingen zichtbaar waren (= T₀). Submuqueus noemden wij die wijze van tumorgroei waarbij het slijmvlies van de nasofarynx overal een rustig aspect had, maar waar plaatselijk een pathologische welving zichtbaar was als uiting van een onderliggend maligne proces. Ulcererend noemden wij een primaire tumor die het min of meer karakteristieke ulcus carcinomatosum toonde. Exofytisch waren tenslotte de tumoren waarbij een grote tumormassa zichtbaar was die in sommige gevallen aanleiding tot belemmering van luchtpassage had gegeven.

TABEL 6

Tijdsinterval tussen het optreden van de eerste klacht en het stellen van de diagnose in relatie tot het aspect van de primaire tumor bij rhinoscopia posterior.

tijdsinterval	aspect primaire tumor					totaal
	„geen afwijking”	submuqueus	ulcererend	exofytisch	onbekend	
0—6 maanden	2	6	28	64	3	103
6—12 maanden	5	13	16	43	3	80
1—2 jaar	1	6	18	18	—	43
meer dan 2 jaar	1	3	6	10	1	21
onbekend	—	1	—	3	—	4
totaal	9	29	68	138	7	251

χ^2 toets: P kleiner dan 0,01; significant.

Deze tabel geeft de indruk dat meer submuqueuze tumoren of tumoren die geen zichtbare afwijkingen in de nasofarynx veroorzaken na 6 maanden, ulcererende en/of exofytische tumoren meer binnen 6 maanden ontdekt worden.

D. Ingrepen verricht voordat de diagnose bekend was

Uit de statussen van 38 patiënten kon worden opgemaakt dat meer dan vier artsen bezocht werden voordat de juiste diagnose werd gesteld. In twee gevallen werden zelfs elf medici geconsulteerd. Vele specialismen waren vertegenwoordigd.

Bij 117 patiënten (47 %) werd min of meer op geleide van de klachten een ingreep verricht zonder dat de definitieve diagnose bekend was (tabel 7).

TABEL 7

Aantallen en typen ingrepen verricht zonder dat de diagnose bekend was, verdeeld in patiënten tot 25 jaar en patiënten van 25 jaar en ouder

ingreep	patiënten tot 25 jaar	patiënten van 25 jaar en ouder	totaal
geen ingreep	9	125	134
één ingreep	1	55	56
twee of meer ingrepen	7	41	48
herhaalde adenotomie	2	1	3
herhaalde adenotomie en andere operaties	1	3	4
andere manipulaties in de nasofarynx	1	2	3
onbekend	—	3	3
totaal	21	230	251

Hoewel een maligne tumor in de nasofarynx bij personen beneden de 25 jaar een vrij zeldzame bevinding is, opereert men niet frekwenter zonder dat men de diagnose vooraf kent of vermoedt in deze leef-

tijdsgroep dan in de leeftijdsgroep van personen van 25 jaar en ouder. Men mist dus in eerste instantie (of zelfs in tweede instantie) de diagnose in de patiëntengroep jonger dan 25 jaar even vaak als in de patiëntengroep van 25 jaar en ouder.

Wij hadden verwacht dat een adenotomie, vooral in de jeugdige patiëntengroep, frekwenter zou zijn verricht dan uit ons materiaal is gebleken. In hoeverre men dit in de status niet heeft vermeld, kunnen wij natuurlijk niet nagaan. Literatuur hierover is niet bekend. Ons is slechts één geval bekend waarin radiumbestraling van de nasofarynx wegens tubairinsufficiëntie heeft plaats gevonden, jaren voordat een maligne tumor zich manifesteerde.

TABEL 8

Aantallen en aard van één of meer ingrepen en de localisaties waar deze hebben plaats gevonden

localisatie	eenmaal	meermalen	soort ingreep
neus	22	15	submuqueuze septumresectie poliepectomie bijholte-operaties, etc.
hals	19	8	punctie, locale excisie van klieren, exploratie c.q. halsklierextirpatie
oor	6	5	trommelvliespunctie, paracentese, pollitzer-behandeling, mastoïdectomie, etc.
mond	4	—	kiesextractie, apexresectie, pulpa-behandeling, etc.
keel	5	—	tonsillectomie (klassiek), adenotonsillectomie (Sluder), etc.
herhaalde adenomatie	3	—	
nasofarynx	3	—	voornamelijk tubacatheterisatie
combinaties	—	27	bv. neus + mond neus + hals mond + oor etc.
	62	55	totaal 117

Bij 134 patiënten werd geen ingreep verricht.

E. Klachten en klachtenpatroon

De vier eerstoptredende klachten van iedere patiënt, vermeldt op zijn „enquêteformulier”, werden in volgorde in code in de ponskaart aangebracht. Wanneer meer dan vier klachten vermeld waren, werd dit apart geponst. De klachten werden zoveel mogelijk ingedeeld naar localisatie; zij werden niet nader gespecificeerd. Het optreden van bijvoorbeeld neusbloedingen, neusverstopping of etterige afvloed uit de neus werden alle samengebracht onder de noemer „neusklachten”; oor-

pijn, otitis media chronica en slechthorendheid bijvoorbeeld werden samengebracht onder de noemer oorklachten, etc. Indien pijn als klacht werd opgegeven, werd deze zoveel mogelijk ondergebracht in de daartoe geëigende „localisatie-klachtengroep”, zoals bijvoorbeeld oorpijn bij „oorklachten” en keelpijn bij „keelklachten”. Meer algemene pijnklachten zoals bijvoorbeeld hoofdpijn die optreedt bij veranderde luchtcirculatie in de neus, trigeminuspijnen en pijn veroorzaakt door locale periostale of meningeale prikkelingsverschijnselen zijn, zonder deze nader te kunnen differentiëren, onder het hoofd „pijnklachten” samengebracht.

Bloom (1961) geeft in zijn overzicht een meer gedifferentieerd beeld van de „vroeg” klachten bij 114 patiënten. Om een indruk te geven van het scala klachten en symptomen dat patiënten met maligne tumoren in de nasofarynx tonen, laten wij in tabel 9 zijn gegevens volgen.

TABEL 9

Frekwentie van „vroeg” symptomen volgens Bloom

gebied	symptoom	frekwentie	aantal patiënten	procenten
hals neus	vergroting halslymfklieren	16	16	28 %
	verstopping	15		
	afsluiting	12		
	bloedverlies	10		
	anosmie	2		
oor	afgesloten tuba Eustachii	23	25	44 %
	oorsuizen	5		
	geleidingslechthorendheid	3		
	oorpijn	3		
	duizeligheid	1		
oog	dubbelbeelden	8	23	40 %
	ptosis	3		
	exophthalmus	2		
	hoofdpijn	14		
	pijn, paraesthesiën of gevoelloosheid van het gelaat	8		
neurologisch	facialisparese	1	11	20 %
	slikmoeilijkheden en open neusspraak	14		
	hoesten, heesheid	5		
	pijn- en/of stijfheid van de hals	3		
	spraakmoeilijkheden	2		
	algemeen gewichtsvermindering		26	45 %
	koorts		12	21 %
			1	2 %
totaal			114 patiënten	200 %

Er zijn negen „klachtengroepen” geformeerd waartoe ook „geen klachten”, „andere, niet nader omschreven klachten” en „onbekende klachten” behoren. Wij kregen zodoende 4 klachtenkolommen, met in elke kolom 9 differentiatie-mogelijkheden.

Het zou theoretisch mogelijk moeten zijn om, uitgaande van de vier klachten van iedere patiënt, één patroon samen te stellen dat het meeste voorkomt bij onze patiënten. Het aantal kombinatiemogelijkheden is echter zo groot, dat bewerking vrijwel onmogelijk is (6561 mogelijkheden tot combinatie van negen klachten in volgorde van eerste tot en met vierde klacht). Wij hebben daarom volstaan het patroon van de eerste drie klachten te bepalen. Hoewel het aantal kombinatiemogelijkheden nog zeer groot is (729) komen er slechts 129 combinaties in ons materiaal voor.

Ten behoeve van de overzichtelijkheid geven we eerst een overzicht van de twee klachten uit het drie-klachten-patroon die meer dan 20 maal voorkwamen. Dit waren in volgorde van optreden:

eerst oorklacht, dan neusklacht	48 maal
eerst neusklacht, dan oorklacht	47 maal
twee verschillende neusklachten	46 maal
eerst neusklacht, dan keelklacht	30 maal
eerst halsklacht, dan oorklacht	30 maal
eerst oorklacht dan halsklacht	29 maal
eerst halsklacht, dan neusklacht	27 maal
eerst keelklacht, dan oorklacht	25 maal
eerst oorklacht, dan pijnklacht	24 maal
eerst pijnklacht, dan neusklacht	22 maal
eerst oorklacht, dan keelklacht	20 maal

Met verwaarlozing van de volgorde laten we de frekwentie van voorkomen van twee klachten uit het drie-klachten-patroon die meer dan 40 maal voorkwamen in een overzicht zien:

neusklacht en oorklacht	95 maal
oorklacht en halsklacht	59 maal
twee verschillende neusklachten	46 maal
keelklacht en oorklacht	45 maal
neusklacht en keelklacht	44 maal
neusklacht en halsklacht	42 maal

Wanneer we afzien van de volgorde waarin de drie klachten in het drie-klachten-patroon optreden, komen de combinaties *neus-*, *oor-* en *halsklachten* en *neus-*, *keel-* en *halsklachten* 22 maal voor en komt de combinatie *neus-*, *oor-* en *pijnklachten* 17 maal in ons patiëntenmateriaal voor. Van de 251 patiënten hebben 61 (24 %) één van de bovenstaande drie combinaties als klachtenpatroon. Er traden 73 kombinatiemogelijkheden onafhankelijk van de volgorde op, zodat 70 kombinatiemogelijkheden resteren voor de overige 190 patiënten. Dit komt neer op circa 3 patiënten (1 %) per klachtencombinatie van 3 klachten ongeacht de volgorde.

Uit het bovenstaande moeten we afleiden dat er inderdaad bepaalde patronen karakteristiek zijn voor ons patiëntenmateriaal, met name de drie genoemde klachtenpatronen:

neus-, oor- en halsklachten,
neus-, keel- en halsklachten en
neus-, oor- en pijnklachten.

Gezien de localisatie van de primaire tumor en de mogelijkheden tot doorgroei in de omgeving en gezien het frekwente optreden van halskliermetastasen behoeft het bovenstaande ons niet te verwonderen.

Wij menen dat deze min of meer wetmatige patronen steun verlenen aan de arts die een patiënt met genoemde klachten te onderzoeken krijgt. Hij is zonder uitgebreid onderzoek van de nasofarynx niet gerechtigd zijn patiënt één of andere symptomatische behandeling te adviseren.

We moeten niet uit het oog verliezen dat bovenstaande klachtenpatronen (al dan niet in volgorde van optreden) pas dan met een zekerheid grenzende waarschijnlijkheid op een maligne proces in de nasofarynx wijzen, wanneer uit een contrôle-onderzoek bij patiënten met klachten op neus-, keel- en oorgebied die niet lijden aan een maligne tumor in de nasofarynx is gebleken dat deze patronen specifiek zijn. Zolang dit contrôle-onderzoek nog niet heeft plaats gehad, mogen wij, wanneer een dergelijk klachtenpatroon zich voordoet, niet verder gaan dan te wijzen op de mogelijkheid van het bestaan van een maligne proces in het gebied van de neus-keelholte.

Het is interessant te weten hoe de relatie is tussen de localisatie van de eerste klacht en de lengte van het tijdsverloop gelegen tussen het optreden van de eerste klacht en het stellen van de diagnose („delay”). Wanneer wij dit tijdsverloop per eerste klacht als mediaan beschouwen, krijgen wij de volgende figuur.

Aantal patiënten

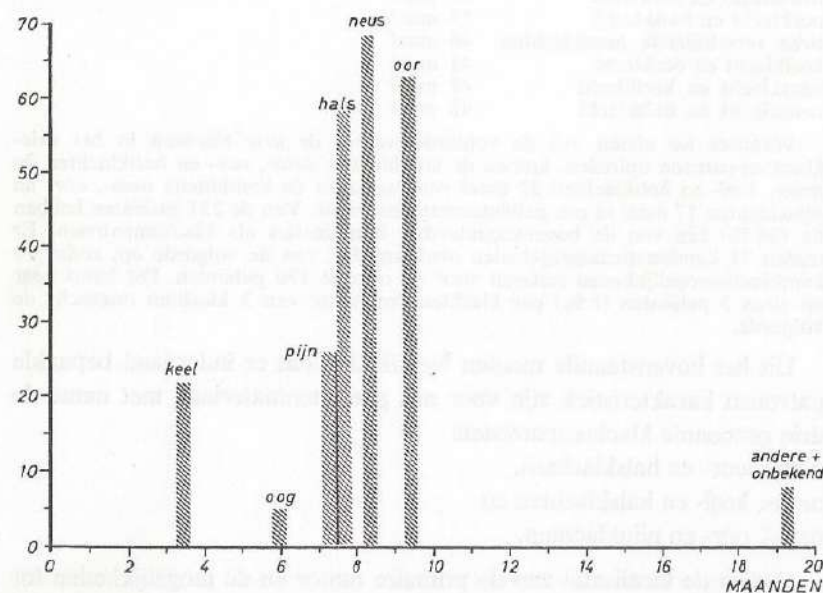


fig. 33
Mediane tijdsinterval, gelegen tussen het optreden van de eerste klacht en het stellen van de diagnose naar localisatie en het aantal malen dat deze optraden.

Door eerste en vierde klacht achtereenvolgens af te beelden als delen van een cirkel, kunnen we het aandeel dat eerste en vierde klacht hebben in het stellen van de diagnose als volgt aangeven:

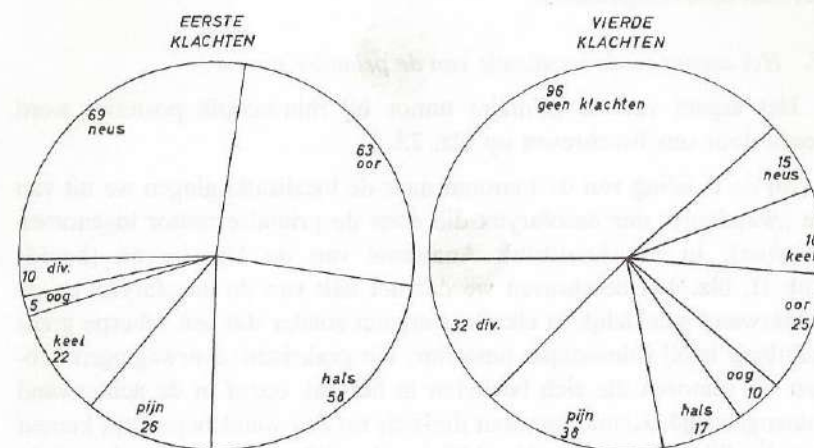


fig. 34

Aantal en soort klachten, opgegeven als eerste en vierde klacht bij 251 patiënten met maligne nasofaryngeale tumoren.

In hoeverre de vierde klacht een aanwijzing geeft voor het Stadium waarin een maligne tumor van de nasofarynx zich bij een patiënt op het moment van de diagnose bevindt, toont de volgende tabel.

TABEL 10

Vierde klacht ten opzichte van het Stadium

vierde klacht	Stadium				onbekend	totaal
	I	II	III	IV		
geen	24	15	38	18	1	96
neus	1	2	7	5	—	15
keel	1	1	11	5	—	18
oor	3	6	9	7	—	25
oog	—	1	—	9	—	10
hals	—	2	8	7	—	17
pijn	5	3	19	11	—	38
andere	—	3	11	10	—	24
onbekend	2	1	3	2	—	8
totaal	36	34	106	74	1	251

Uit deze tabel blijkt dat 96 patiënten geen vierde klacht gehad zouden hebben. Pijnklachten kwamen relatief vaak voor. 75 patiënten gaven meer dan vier klachten op. Veelal waren dit verschijnselen van

meer algemene aard, zoals vermagering ten gevolge van slikklachten, vermoeidheid en dergelijke.

Oogklachten traden het meest in Stadium IV op. χ^2 -toets: P kleiner dan 0,001; significant.

F. Het aspect en de localisatie van de primaire tumor

Het aspect van de primaire tumor bij rhinoscopia posterior werd reeds door ons beschreven op blz. 73.

Bij de indeling van de tumoren naar de localisatie gingen we uit van de „wand(en)” der nasofarynx die door de primaire tumor ingenomen werd(en). In het hoofdstuk Anatomie van de Nasofarynx (hoofdstuk II, blz. 17) beschreven we dat het dak van de nasofarynx en de achterwand geleidelijk in elkaar overgaan zonder dat een scherpe grens zichtbaar is bij rhinoscopia posterior. Uit praktische overwegingen hebben wij tumoren die zich bevinden in het dak en/of in de achterwand samengevoegd. Kleine tumoren die zich tot één wand beperken, komen betrekkelijk weinig voor. Het blijkt ondoenlijk te zijn te bepalen of de tumoren die gelegen zijn in de fossa van Rosenmüller (recessus lateralis pharyngis) zich beperken tot de zijwand of achterwand of dat zij van zij- op achterwand overgrijpen, of omgekeerd. Indien de tumor zich in de fossa Rosenmülleri bevindt, plaatsen we haar, evenzeer uit praktische overwegingen, in de localisatiegroep „zij- + achterwand”.

Schematisch weergegeven is de localisatie van de primaire tumor in de nasofarynx bij onze 251 patiënten als volgt:

TABEL 11

Localisatie van 251 primaire tumoren

dak + achterwand	19 (8%)	dak + achterwand + zijwand	168 (67%)	dak + achterwand + zijwand + bodem	29 (12%)
zijwand	12 (5%)	zijwand + bodem	9 (3%)		
bodem	4 (1%)				
onbekend	10 (4%)				

De combinatie dak, achter- en zijwand komt het meeste voor. Dit impliceert dat het merendeel der tumoren (168 = 67%) de fossa Rosenmülleri doorwoekerd heeft. Gezien deze bevindingen willen wij er nogmaals op wijzen dat voor een goed inzicht in de nasofarynx het gebruik van een velotractor of van teugels vrijwel onmisbaar is. Wan-

neer immers het palatum molle naar voren wordt getrokken, wordt de fossa Rosenmülleri als het ware gedwongen zijn inhoud aan de onderzoeker te tonen (zie ook het hoofdstuk Het Onderzoek van de Patiënt, blz. 58). Een kleine tumor die in de diepere delen van de fossa Rosenmülleri is gelegen, kan slechts op deze wijze goed worden beoordeeld.

Onze localisatie-indeling der primaire tumoren is niet goed vergelijkbaar met die van anderen. Lederman (1961) deelt zijn 218 patiënten in naar de plaats waar de tumoren „ontstaan zouden zijn”, terwijl wij, zoals gezegd, bij onze indeling uitgaan van welke wanden der nasofarynx door tumorgroei worden ingenomen. Hij geeft het volgende overzicht:

TABEL 12

„Plaats van oorsprong” van 218 maligne tumoren in de nasofarynx (in procenten) Lederman, 1961

zijwand + fossa Rosenmülleri	37,6 %
dak	32,6 %
achterwand	15,1 %
bodem	4,6 %
niet te klassificeren	10 %

Uit de opgave van Lederman blijkt dat hij meent dat het merendeel der tumoren in het gebied van zijwand, achterwand en nasofarynxdak ontstaat.

Het is de vraag of maligne tumoren uitgaande van de bodem van de nasofarynx (dus van de bovenzijde van het weke verhemelte) bij de groep nasofaryngeale gezwellen gerekend mogen worden. Deze localisatie behoort per definitie tot de nasofarynx. De meeste tumoren van de bovenzijde van het palatum molle zijn maligne menggezwellen van de kleine speekselklieren, cylindromen, adenocarcinomen en hooggedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen, terwijl de nasofaryngeale tumoren in het algemeen meer tot het slecht gedifferentieerde en ongedifferentieerde type carcinoom behoren. Als zodanig behoren de tumoren van de bovenzijde van het palatum molle meer tot de tumoren van het palatum. Toch menen wij dat er een onderscheid gemaakt moet worden tussen tumoren uitgaande van de orale zijde van het weke verhemelte en tumoren van de nasofaryngeale zijde. Het ontdekken van de laatstgenoemde geeft namelijk veel meer moeilijkheden.

De volgende tabel toont de localisatie van primaire tumoren, verdeeld naar de zijde, in samenhang met de op het moment van diagnose voorkomende oorklachten.

TABEL 13

Indeling van de localisatie van primaire tumoren, verdeeld naar linker en rechter zijde, in samenhang met de oorafwijkingen

localisatie	geen oorafwijkingen	oorafwijkingen links	oorafwijkingen rechts	oorafwijkingen aan beide	onbekend	totaal
mediaan: dak + achterwand uitsluitend bovenzijde	13	2	2	1	1	19
palatum molle	2	1	—	1	—	4
linkszijdige tumoren	12	56	—	21	7	96
rechtszijdige tumoren	10	1	86	19	6	122
onbekend	4	—	3	—	3	10
totaal	41	60	91	42	17	251

Wanneer we de verdeling van de primaire tumoren naar linker en rechter zijde beschouwen, blijkt dat de gevonden oorafwijkingen in het merendeel van de gevallen aan dezelfde zijde gelocaliseerd zijn als de primaire tumor. De oorafwijkingen berusten op geleidingsslechthoerendheid ten gevolge van tubairinsufficiëntie. Een aantasting van de achtste hersenzenuw is alleen te verwachten bij de als T₄ gestageerde patiënten. Anamnesticus lijkt dit weinig voor te komen. (Een audiologisch onderzoek werd bij onze serie slechts bij een tiental patiënten gedaan; de gevonden gehoorverliezen waren alle van het geleidings-type). Evenmin hebben wij in de klinische status klachten over vestibulaire duizeligheid kunnen vinden hetgeen toch zeker bij een aantal patiënten met een aantasting van de achtste hersenzenuw te verwachten zou zijn.

Hoewel de lymfbanen in de nasofarynx de mediaanlijn kruisen, bevindt het merendeel van de aan één zijde voorkomende halskliermetastasen zich (klinisch) aan dezelfde zijde als de primaire tumor.

TABEL 14

Localisatie van de primaire tumor, verdeeld naar linker en rechter zijde, in samenhang met de localisatie van de gevonden halskliermetastasen

localisatie primaire tumor	geen	linker zijde	rechter zijde	beide zijden	onbekend	totaal
mediaan: dak + achterwand uitsluitend bovenzijde	6	3	2	8	—	19
palatum molle	4	—	—	—	—	4
rechterzijde	28	1	53	40	—	122
linkerzijde	38	26	2	30	—	96
onbekend	1	2	2	4	1	10
totaal	77	32	59	82	1	251

G. Röntgenonderzoek

In het hoofdstuk Materiaal en Methode (blz. 62) hebben we vermeld dat niet alle röntgenfoto's gereviseerd werden. Van de 251 patiënten werd in 175 gevallen een min of meer „adekwaat” röntgenonderzoek verricht. We verstaan hieronder een zodanig röntgenonderzoek dat op de gemaakte foto's beoordeling van bijholten en schedelbasis mogelijk is.

De afwijkingen die op de foto's te zien zijn, werden gecodeerd. „Geen afwijkingen” werd eveneens in de code opgenomen. Indien botdestructie aan de schedelbasis op de foto zichtbaar was, werd dit gecodeerd als botdestructie, ook als bovendien sluierring van de sinus maxillaris, de cellulae ethmoidales en/of de sphenoidcellen zichtbaar was. Dit laatste werd niet afzonderlijk vermeld. Wanneer geen botdestructie maar wel sinussluierring werd waargenomen, werd de afwijking onder sinussluierring gecodeerd. Het was in het algemeen slecht te beoordelen of deze sluierring te wijten was aan directe doorgroei van de tumor, aan slijmvlieszwelling of aan een gewone sinusitis. Men kan dit met behulp van het röntgenonderzoek zoals dit bij onze patiënten verricht was, nimmer met zekerheid vaststellen. Voor onze indeling volgens het „TNM”-systeem en de daaraan verbonden Stadium-indeling had het overigens geen enkele consequentie.

Uit het optreden van een aantal „locale recidieven” in de choanaalstreek menen wij te kunnen konkluderen dat er vrij vaak van de sinus sphenoidalis en de achterste ethmoidcellen tumorresten uitgroeien. Deze konklusie wordt bevestigd door Ho (1967) en Teoh (1967). Het was helaas niet goed mogelijk röntgenologisch een indruk te krijgen van de frekwentie waarin de sinus sphenoidalis en de achterste ethmoidcellen in het tumorproces betrokken waren. De gebruikte opname-technieken leenden zich niet voor deze beoordeling.

Opdat wij een indruk zouden kunnen krijgen van het aantal verrichte röntgenonderzoeken, de verdeling ervan over onze patiënten en de indicaties die tot het onderzoek geleid hadden, hebben we de röntgenologische bevindingen uitgezet tegen de T-stagering (= uitbreiding van de primaire tumor).

TABEL 15

Röntgenonderzoek en de staging (T) van 251 primaire tumoren

Staging	geen Röntgenonderzoek	geen afwijking	botdestructie	sinus sluiting	onvoldoende + onbekend	totaal aantal patiënten
T ₀	3	3	—	1	1	8
T ₁	7	8	—	1	3	19
T ₂	23	29	—	7	5	64
T ₃	28	34	1	25	5	93
T ₄	1	5	46	4	—	66
onbekend	—	1	—	—	—	1
totaal	62	80	57	38	14	251 patiënten

Het merendeel van de patiënten met de meer uitgebreide primaire tumoren was röntgenologisch „adekwaat” onderzocht.

Botdestructie is één van de tekenen van een als T₄ te klassificeren tumor. Bij één patiënt met een in staging T₃ verkerende tumor werd botdestructie gevonden. Deze botdestructie behoorde bij een schedel-metastase van een tweede tumor elders in het lichaam. Dit werd later ook pathologisch anatomisch bevestigd.

In het hoofdstuk Anatomie van de Nasofarynx (blz. 17) toonden we aan dat intracraniele uitbreiding van de tumor mogelijk is zonder dat botdestructie optreedt. Bij vijf van onze als T₄-gestageerde patiënten werden in het geheel geen afwijkingen gevonden en bij vier patiënten werd „slechts sinusluiering” op de röntgenfoto gezien. De mogelijkheid is natuurlijk niet uitgesloten dat planigrafisch onderzoek van de schedelbasis meer afwijkingen aan het licht zou hebben gebracht.

H. Neurologische afwijkingen

Bij 101 van de 251 patiënten werden aanwijzingen gevonden voor, of vermoedden we, het bestaan van neurologische stoornissen aan hersenzenuwen. De klinische status leende zich namelijk in het algemeen niet voor een uitgebreide analyse van hersenzenuwuitval. Een uitvoerig neurologisch onderzoek werd maar bij enkele patiënten gedaan. Naar beste weten menen wij dat de onderstaande opgave van de gevonden afwijkingen de meest eerlijke is.

Het was onmogelijk een juiste weergave te geven van de gehele of gedeeltelijke uitval van oogspierzenuwen, nervus facialis, nervus vagus, nervus accessorius en nervus hypoglossus.

De nervus trigeminus gaf naast pijnklachten vaak sensibiliteitsstoornissen. Deze klachten troffen we herhaalde malen in de klinische status aan.

Door de onderzoekende keel-, neus- en oorarts werd vaak het al dan niet aanwezig zijn van een „signe du rideau” (N. X) vermeld. Heesheid als uiting van nervus vagus-uitval werd veel minder vaak genoteerd. Slechts in een enkel geval werden de stembanden door middel van indirecte laryngoscopie onderzocht. Blijkbaar was men zodanig door het maligne proces in de nasofarynx geïmponeerd dat veelal een uitgebreider, niet direkt op de primaire tumor en haar metastasen gericht, onderzoek achterwege gelaten werd.

Uitval van de palatumfunctie aan één zijde als gevolg van aantasting van de nervi VII en IX is moeilijk te onderscheiden van een uitval van de palatumfunctie als gevolg van ingroei van de muscoli levator veli palatini et tensor veli palatini.

TABEL 16

Neurologische afwijkingen

aangedane zenuw(en) of tak(ken) van één hersenzenuw	aantal patiënten
ramus maxillaris en ramus mandibularis (N. V)	28
ramus ophthalmicus (N. V)	1
ramus mandibularis (N. V)	1
oogspierzenuwen + nervus trigeminus	8
oogspierzenuwen	7
andere hersenzenuwen in combinatie met nervus trigeminus	27
signe du rideau (N. X)	11
andere hersenzenuwuitval zonder nervus trigeminus	16
onzekere hersenzenuwuitval	2
totaal	101

Amaurose als gevolg van nervus opticus uitval kwam bij 7 patiënten voor (zie „Oogafwijkingen”, blz. 85).

Bloom (1961) vond bij 26 (45 %) van zijn 57 patiënten aantasting van hersenzenuwen.

TABEL 17

Aantasting van hersenzenuwen verdeeld over 26 patiënten, volgens Bloom (1961)

naam van de aangetaste hersenzenuw	aantal patiënten bij wie het voorkwam
nervus olfactorius	2
nervus opticus	4
nervus oculomotorius	11
nervus trochlearis	6
nervus trigeminus	19
nervus abducens	14
nervus facialis	7
nervus octavus	6
nervus glossopharyngeus	14
nervus vagus	5
nervus accessorius	4
nervus hypoglossus	8
totaal	108

Uit de tabel blijkt dat Bloom 108 maal uitval van een hersenzenuw heeft gevonden. We kunnen hieruit konkluderen dat zelden een solitaire zenuw-uitval wordt gezien. De nervus trigeminus was het meest frekwent aangetast, gevolgd door de oogspierzenuwen en de nervus vagus.

I. Oogafwijkingen

Door ingroei van de primaire tumor in de orbita via de fissurae orbitalis inferior et superior of via de ethmoidcellen kan de orbitainhoud prolabereren. Een bewegingsbeperking van de oogbol en een protrusio bulbi zijn de eerste verschijnselen die ons hierbij opvallen. (zie fig. 35, bijlage blz. X).

TABEL 18

Oogafwijkingen die bij onze patiënten gevonden werden

oogafwijkingen	aantal patiënten
geen	235
protrusio bulbi	5
amaurose tengevolge van lesie van de nervus opticus	7
protrusio bulbi en amaurose	3
onzeker	1
totaal	251

Godtfredsen en Lederman (1964) vonden op een serie van 673 patiënten (een samenvoeging van de door de schrijvers in respectievelijk Scandinavië en Londen verzamelde patiënten) bij 240 (36 %) van hen ophthalmologische afwijkingen. In 55 % gingen deze gepaard met otologische en rhinologische klachten. Halskliermetastasen waren klinisch bij 75 % van de patiënten aanwezig. Van de 240 patiënten met oogsymptomen had 65 % oogspierparesen en 17 % een exophthalmus. Uitval van de nervus opticus werd in 12 % van de gevallen waargenomen. Het syndroom van Horner zagen zij bij 16 %. Bij 25 % van de patiënten met oogsymptomen werd tevens aantasting van de nervus trigeminus aangetoond. In 50 % werd een andere hersenzenuwuitval gevonden.

J. Histopathologie

De microscopische preparaten van het weggenomen weefsel van onze patiënten met maligne tumoren in de nasofarynx werden met behulp van de door ons opgegeven criteria (hoofdstuk Histopathologische Klassifikatie, blz. 47) gereviseerd en geklassificeerd. In hoofdstuk

„Materiaal en (Methode” blz. 62) beschreven wij op welke wijze voor iedere patiënt een histopathologische diagnose gesteld werd. Circa 1400 preparaten stonden ons ter beschikking. Het weefsel voor pathologisch-anatomisch onderzoek was afkomstig uit:

nasofarynx (eventueel tevens uit hals of elders

uit het lichaam)	218 (87 %) patiënten
hals (eventueel tevens van elders uit het lichaam)	18 (7 %) patiënten
uitsluitend uit andere plaatsen dan uit	
nasofarynx of uit de hals	7 (3 %) patiënten
onbekend	8 (3 %) patiënten

Het microscopisch preparaat dat gemaakt was van weefsel afkomstig uit de nasofarynx, werd, voor zover dat mogelijk was, voor het stellen van de histopathologische diagnose gebruikt. Wanneer geen materiaal uit de neus-keelholte ter beschikking was (dit was bij 18 patiënten het geval), werd weefsel uit een halskliermetastase voor het stellen van de histologische diagnose gebruikt. In vrijwel alle gevallen is men pas met de therapie begonnen nadat de histopathologische diagnose bekend was.

De histologische kleuringen waarvan wij gebruik gemaakt hebben voor het stellen van de histopathologische diagnose zijn in de volgende tabel gespecificeerd.

TABEL 19

Lijst van histologische kleuringsmethoden

kleuring	aantal patiënten
Haematoxyline/eosine of haematoxyline/azofloxine (HE resp. HA)	176
HE of HA + zilverimpregnatie	36
HE of HA + „Periodic Acid Schiff-methode (PAS)	9
HE of HA + van Giesson elastinekleuring + zilverimpregnatie + PAS	2
HE of HA + van Giesson elastinekleuring	1
HE of HA + zilverimpregnatie + PAS	1
HE of HA + andere kleuringstechnieken	16
onbekend	10
totaal	251

TABEL 20

Pathologisch anatomische diagnoses

pathologisch anatomische diagnose	aantal patiënten
goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom	12
matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom	23
slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom	51
	86
ongedifferentieerd carcinoom	98
	98
„maligne tumor”	31
	31
reticulosarcoom	2
lymfosarcoom	8
	10
andere diagnose	7
afwezig	10
niet te beoordelen	10
	26
totaal	251

Het meest werd de diagnose ongedifferentieerd carcinoom en slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom gesteld. In volgorde van frequentie volgt de diagnose „maligne tumor”.

K. Dubbeltumoren

Bij 12 (5 %) van onze 251 patiënten werd een tweede (in één geval zelfs een derde) maligniteit elders in het lichaam vastgesteld. Dit gebeurde ten tijde dat de diagnose nasofarynx tumor werd gesteld of in de daarop volgende observatieperiode. Het histologisch type van de gevonden tumoren was verschillend.

TABEL 21

Overzicht van het aantal patiënten bij wie, naast een maligne tumor in de nasofarynx, elders in het lichaam één (of meerdere) tumor(en) gevonden werd(en)

histologisch type en localisatie van de elders gevonden tumor	aantal patiënten
basaalcelcarcinoom van de huid	4
adenocarcinoma ventriculi	2
ovariumcarcinoom	1
verhoornend plaveiselcelcarcinoom van de vagina	1
Grawitz tumor	1
adenocarcinoma van de prostaat	1
lymfogranuloma malignum (M. Hodgkin)	1
lymfatische leucaemie	
+ cylindroma van een speekselklier	1
totaal	12

Wanneer we het aantal patiënten met dubbeltumoren uit onze serie en die van Delemarre en De Jager (1965) vergelijken, lijkt het alsof

ons aantal betrekkelijk laag is. Zij vonden in hun obductie-statistiek bij 90 mannen met maligne tumoren, allen boven de 70 jaar, 13 patiënten (12 %) met dubbeltumoren. De gemiddelde leeftijd van de patiënten uit hun serie bedroeg 82 jaar. Van de 13 patiënten met dubbeltumoren uit hun serie hadden 9 een prostaatacarcinoom. Dit was meestal een microcarcinoom. Hieronder verstonden we een niet gemetastaseerde, klinisch niet ontdekte tumor van de prostaat. De beide series zijn moeilijk te vergelijken, omdat een verschillend uitgangspunt aan de onderzoeken ten grondslag lag. Wij gaan uit van klinisch ontdekte dubbeltumoren, waarvan er één zich in de nasofarynx moet bevinden. Delemarre en De Jager daarentegen gaan uit van bij obductie gevonden dubbeltumoren.

Sarasin (1933) onderzocht 1000 patiënten met maligne epitheliale tumoren van de mondholte. Hij ontdekte bij 50 patiënten (5 %) een tweede tumor. Dit komt geheel overeen met het door ons gevonden percentage van klinisch ontdekte dubbeltumoren.

L. Histopathologie en T-stagering, N-stagering en Stadium

Opdat wij de betekenis konden nagaan die de histopathologische diagnose heeft voor het klinische beeld, hebben wij de histopathologische diagnoses achtereenvolgens uitgezet tegen de stagering van de primaire tumor T, de stagering van de halslymfklieren N en het Stadium S. De patiënten waarvan de TNM-indeling onbekend was, werden buiten beschouwing gelaten. De patiënten waarvan het Stadium van tumorgroei en -uitbreiding onbekend was, werden eveneens buiten beschouwing gelaten. Evenzo geschiedde met de histopathologische diagnoses reticulosarcoom, lymfosarcoom en andere of onbekende diagnoses. De verschillende typen plaveiselcelcarcinoom werden samengevoegd.

TABEL 22

Histopathologische diagnose en de T-stagering

(Patiënten met hematogene metastasen niet meegerekend)

histopathologische diagnose	stagering primaire tumor				totaal
	T ₀ + T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	
plaveiselcelcarcinoom	9	21	28	26	84
ongedifferentieerd carcinoom	12	21	30	30	93
„maligne tumor”	2	11	15	1	29
totaal	23	53	73	57	206

χ^2 toets; P kleiner dan 0,05; significant.

Uit bovenstaande tabel blijkt dat de histologische diagnose-groepen niet homogeen over de T-stagering van de primaire tumoren zijn verdeeld. Er is voor de diagnosegroepen ongedifferentieerd carcinoom en „maligne tumor” een voorkeur voor stagering T₃. Het ongedifferentieerd carcinoom wordt relatief te veel gevonden in stagering T₁, „maligne tumor” daarentegen te weinig. Dit wijst op een grotere uitbreiding in de nasofarynx van de primaire tumoren die ongedifferentieerde histopathologische beelden hebben.

In hoeverre ditzelfde van toepassing is voor de lymfkliermetastasen aan de hals, toont de volgende tabel.

TABEL 23

Histopathologische diagnose en de stagering van de halskliermetastasen

(Patiënten met hematogene metastasen niet meegerekend)

histopathologische diagnose	stagering halskliermetastasen			totaal
	N ₀	N ₁ + N ₂	N ₃	
plaveiselcelcarcinoom	30	37	17	84
ongedifferentieerd carcinoom	19	42	32	93
„maligne tumor”	12	10	7	29
totaal	61	89	56	206

χ^2 toets: P groter dan 0,05; niet significant.

In tegenstelling tot de stagering van de primaire tumor (T) is de stagering van de halskliermetastasen wel min of meer homogeen verdeeld over de histopathologische diagnosegroepen in ons materiaal.

Tenslotte hebben we de histopathologische diagnose uitgezet tegen het Stadium (S).

TABEL 24

Histopathologische diagnose en het Stadium waarin patiënten voor behandeling komen

(Patiënten met hematogene metastasen zijn in de tabel opgenomen)

histopathologische diagnose	Stadium				totaal
	I	II	III	IV	
plaveiselcelcarcinoom	10	15	33	28	86
ongedifferentieerd carcinoom	8	14	41	34	97
„maligne tumor”	7	4	17	3	31
totaal	25	33	91	65	214

χ^2 toets: P groter dan 0,05; niet significant.

Er werd in ons patiëntenmateriaal geen aantoonbare samenhang gevonden tussen de histopathologische diagnose en het Stadium.

M. „Lymfocyttaire infiltratie *)

Wij menen dat het weinig zinvol is de diagnosegroepen ongedifferentieerd carcinoom en „maligne tumor” op te splitsen in een groter aantal histopathologische typen (zie hoofdstuk Histopathologische Klassifikatie, blz. 47). Het geeft geen verheldering van het klinische beeld en het levert geen wezenlijke bijdrage voor de behandeling van patiënten met een maligne tumor in de nasofarynx.

Deze wijze van indelen in histopathologische diagnosegroepen bergt misschien de kans in zich „het kind met het badwater weg te gooien”. Opdat dit ons niet zou overkomen, werd een proefonderzoek gedaan. De microscopische preparaten van weefsels van 28 patiënten die zich klinisch voor wat betreft de primaire tumor in stadium T₂ (zie voor verklaring blz. 53) bevonden, bij wie evenmin hematogene metastasen konden worden aangetoond, werden getoetst op een aantal deelvragen. Alvorens deze toets gedaan werd, onderzochten wij of in deze kleine hoeveelheid materiaal storende factoren optraden ten opzichte van het verschil in N-stagering, de overlevingskans — met name of de patiënten binnen vijf jaar overleden waren, of vijf jaar overleefd hadden — en de histopathologische diagnose.

Er bleek geen aantoonbare relatie tussen bovengenoemde factoren voor het tumorstadium T₂ en histopathologische diagnoses slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom, ongedifferentieerd carcinoom, „maligne tumor” en reticulosarcoom te bestaan, zoals dit ook in het overige materiaal het geval was.

Van de nu volgende variabelen (deelvragen) was de toetsing, met correctie voor kleine getallen, niet significant voor wat betreft de histopathologische diagnose, de N-stagering en de overlevingskans (langer of korter dan vijf jaar):

- de mitoserijkdom en het optreden van atypische mitosen
- de kleurbaarheid van het kernchromatine in het haematoxyline-eosine/azofloxine preparaat
- de mate van polymorfie der tumorcellen
- de kerngrootte, uitgedrukt in groter dan 8 μ en kleiner dan 8 μ
- de kernvorm, uitgedrukt in rond tot ovaal of spoelvormig
- het onderlinge celverband, uitgedrukt in het optreden van tumor-

*) Wij hebben deze term uit andere, welke voor hetzelfde doel worden gebruikt, gekozen; lymfoïde infiltratie, lymfatische infiltratie, lymfoplasmacellulaire infiltratie, etc.

groei in grote velden en strengen of tumorgroei als losse cellen en kleine nesten

- g) de mate waarin het cytoplasma van tumorcellen onderling lijkt samen te hangen. (Mesenchymale tumoren lijken vaak een syncytiaal verband te hebben en epitheliale tumoren lijken vaak een min of meer scherpe celmembraan te hebben.)

Het materiaal kon niet worden getoetst op de volgende variabelen (deelvragen), omdat zinvolle toetsing, ook met correctie voor kleine getallen, niet mogelijk bleek:

- h) de mate van fibrose en hyalinose in de tumor
i) de mate van begeleidend acute ontsteking, uitgedrukt in de hoeveelheid aanwezige polynucleaire granulocyten
j) de mate van necrose die in de primaire tumoren optreedt als uiting van een slechte vascularisatie in de tumor.

De vragen a) tot en met g) zijn alle min of meer gericht op materiaal dat een zekere graad van histologische maligniteit bezit of een bepaald morfologisch beeld heeft dat aanleiding gaf tot een bepaalde histopathologische subtypering.

Hoewel wij al deze vragen slechts op de microscopische preparaten van weefsel van een klein aantal patiënten hebben getoetst, menen wij dat de uitkomsten toch enige steun aan onze opvatting „het niet zinvol zijn van een meer verfijnde histopathologische typering” kan verlenen. De deelvragen h), i) en j) hebben wij niet op een grotere serie getoetst.

Wij meenden dat voor het al dan niet bestaan van lymfo-epitheliale tumoren, als afzonderlijke histopathologische en klinische entiteit, informatie over een groter aantal patiënten vereist was, temeer daar de discussie dienaangaande nog steeds niet gesloten is. Men neigt er echter meer en meer toe deze tumoren te beschouwen als een onderdeel van „ongedifferentieerde tumoren” (zie hoofdstuk Histopathologische Klassifikatie, blz. 47).

Opdat ook wij een steentje in de discussie kunnen bijdragen, hebben wij de microscopische preparaten van het weefsel van vrijwel alle patiënten onderworpen aan een onderzoek naar de „lymfocyttaire infiltratie”. Indien de lymfocyten zich tussen de afzonderlijke tumorcellen bevonden, noemden we het „lymfocyttaire infiltratie in de tumor”; wanneer de lymfocyten om velden en strengen tumorweefsel gelegen waren, noemden we het „lymfocyttaire infiltratie om de tumor”. De mate van „lymfocyttaire infiltratie” werd uitgezet tegen de histopathologische diagnose.

TABEL 25

Histopathologische diagnose en de mate van „lymfocyttaire infiltratie”

histologische diagnose	„lymfocyttaire infiltratie” in/om de tumor			totaal
	geen/geen	geen/veel	veel/veel	
plaveiselcelcarcinoom	42	38	2	82
ongedifferentieerd carcinoom	20	51	21	92
„maligne tumor”	6	3	20	29
totaal	68	92	43	203

χ^2 toets: P kleiner dan 0,001; significant.

(De beoordeling van het microscopisch materiaal van het weefsel van 48 patiënten is niet in bovenstaande tabel verwerkt, omdat of de diagnose niet onder de in de tabel genoemde histopathologische diagnoses viel, of de lymfocyttaire infiltratie niet te beoordelen was, dan wel de lymfocyttaire infiltratie het beeld toonde van „veel lymfocyten in de tumor en geen of weinig lymfocyten om de tumor” (3 patiënten).)

Uit de tabel blijkt dat een zeer duidelijk verband bestaat tussen de gestelde histopathologische diagnose en het voorkomen van veel „lymfocytair infiltraat” in en om de tumor. Dit verbaast ons in het geheel niet. Het merendeel van de zogenoemde lymfo-epitheliale tumoren moet immers, wanneer men het „lymfocyttaire infiltraat” buiten beschouwing laat, worden gerekend tot het ongedifferentieerd carcinoom of tot maligne tumor zonder nadere aanduiding.

Opdat wij enig inzicht zouden kunnen krijgen in het klinische beeld van patiënten met tumoren met „lymfocyttaire infiltratie” werd dit gegeven in relatie gebracht met de T-stagering van de primaire tumor.

TABEL 26

De T-stagering en de „lymfocyttaire infiltratie”

(De microscopische preparaten van weefsel van 39 patiënten met

- a. hematogene metastasen
b. onbekende T-stagering
c. onbekende „lymfocyttaire infiltratie” en
d. veel „lymfocytair infiltraat” in de tumor en geen „lymfocytair infiltraat” om de tumor in het microscopisch beeld werden niet in de tabel verwerkt).

T-stagering	„lymfocyttaire infiltratie” in/om de tumor			totaal
	geen/geen	geen/veel	veel/veel	
T ₀	2	4	2	8
T ₁	3	9	5	17
T ₂	15	25	17	57
T ₃	28	28	17	73
T ₄	25	26	6	57
totaal	73	92	47	212

χ^2 toets: P groter dan 0,05; niet significant.

Er blijkt dus geen aantoonbare relatie te bestaan tussen de mate van „lymfocytaire infiltratie” en de staging van de primaire tumor (T).

Vervolgens werd de N-staging van de halskliermetastasen in relatie tot de „lymfocytaire infiltratie” onderzocht.

TABEL 27

De N-staging en de „lymfocytaire infiltratie”

(De microscopische preparaten van weefsel van dezelfde 39 patiënten als die van tabel 26 werden om dezelfde redenen niet in de tabel verwerkt.

N-staging	„lymfocytaire infiltratie” in/om de tumor			totaal
	geen/geen	geen/veel	veel/veel	
N ₀	25	29	18	72
N ₁	18	28	10	56
N ₂	11	12	8	31
N ₃	19	23	11	53
totaal	73	92	47	212

χ^2 toets: P groter dan 0,10; niet significant.

Tenslotte meenden we het Stadium in relatie te moeten brengen met de lymfocytaire infiltratie.

TABEL 28

De Stadium-indeling en de „lymfocytaire infiltratie”

(De microscopische preparaten van weefsel van 30 patiënten zijn niet in de tabel verwerkt omdat niet bekend was in welk Stadium zich tumorgroei en -uitbreiding bevond, de „lymfocytaire infiltratie” in en om de tumor niet te beoordelen was, er veel lymfocyten in en weinig lymfocyten om de tumor gevonden werden)

Stadium	„lymfocytaire infiltratie” in/om de tumor			totaal
	geen/geen	geen/veel	veel/veel	
I	9	12	12	33
II	6	17	8	31
III	33	37	21	91
IV	26	31	9	66
totaal	74	97	50	221

χ^2 toets: P groter dan 0,10; niet significant.

Een samenhang tussen „lymfocytair infiltraat”, in het bijzonder „veel lymfocyten in en om de tumor”, en het klinische beeld dat de patiënten op het moment van diagnose hebben, valt uit bovenstaande tabellen niet te destilleren.

In het hoofdstuk Prognose (blz. 110) komen wij terug op de relatie van „lymfocytaire infiltratie” met de overlevingskans.

HOOFDSTUK XII

THERAPIE

A. Inleiding

Het merendeel van de patiënten met maligne tumoren in de nasofarynx werd uitsluitend radiologisch behandeld. Men maakte bij de behandeling van vele technieken gebruik. In een aantal gevallen is voor de behandeling een combinatie toegepast van intracavitair radium (in de nasofarynx) en uitwendige bestraling van zowel de nasofarynx als de hals. De behandeling die bestond uit uitwendige bestraling was in hoge mate gevarieerd. Er werd onder andere gebruik gemaakt van pendelbestraling, „beamdirection” meestal vanuit 6 richtingen, 4- of 3-velden techniek, wigfilterbestraling en bestraling vanuit 2 bitemporale opponerende velden. Bij de 4-velden techniek wordt voor een hoge stralendosis in de nasofarynx gezorgd door bestraling vanuit opponerende bitemporale velden en vanuit 2 frontale velden, die op de sinus maxillares gericht zijn en waarvan de stralenbundels langs de bodem van de orbita, juist langs de onderzijde van de oogbollen, de nasofarynx bereiken. Als regel werd het oog gespaard (soms werd het oog met lood afgedekt). Bij enkele patiënten was de primaire tumor te uitgebreid om het oog nog te kunnen sparen; de uitbreiding had in die gevallen plaats gevonden naar het gebied van het achterste mediale deel van de orbita.

De stralenkwaliteiten waren eveneens zeer wisselend. De gebruikte kwaliteiten van de conventionele methodieken wisselden van 180 tot 250 kV. Indien men megavoltbestraling toepaste, werd in de regel van een „cobalt-60” bron gebruik gemaakt. Slechts 30 patiënten werden met telecobalt behandeld.

De grootte van de gebruikte velden voor bestraling van de primaire tumor en van de halsklieren varieerde eveneens zeer sterk. Deze variatie betrof niet alleen de oppervlakte maar ook de vorm van het veld. In een aantal statussen van de patiënten was de localisatie van het veld in een schets weergegeven. In een enkel geval werden „instelfoto's” gemaakt. In de statussen van het overgrote deel der patiënten konden wij deze gegevens niet terugvinden. Voor de verwerking van de ons wel ter beschikking staande radiologische gegevens zijn we van de vooronderstelling uitgegaan dat de richting van de stralenbundels de juiste is geweest.

Bij onze berekeningen zijn wij ons zeer wel bewust dat wij uitgegaan zijn van benaderingen van de werkelijk gegeven stralendoses. De nauwkeurigheid in de opgave van de stralendosis liet vaak veel te wensen over. Wij schatten de onnauwkeurigheid op circa 20 %. Een verschil van 10 % tussen berekende stralendosis en werkelijke stralendosis is in de radiotherapie niet ongewoon. Het is niet ondenkbaar dat het verschil bij de zeer lage stralendoseringen meer dan 20 % kan bedragen. De stralendoses blijft dan echter beneden de dosis die als adequaat moet worden beschouwd.

Alle waarden voor de tumordoses werden berekend in rad. Onder tumordosis verstaan we het aantal rad dat in de tumor geabsorbeerd wordt, nadat een zekere hoeveelheid „gezond” weefsel gepasseerd werd, waarbij een deel van de straling geabsorbeerd is. Bij de berekening zijn we ervan uitgegaan dat $1 R \sim 0,96$ rad is. Het RBE van de dosis gegeven door middel van megavoltbestraling („cobalt-60” bij onze patiënten) werd gesteld op 0,85 (RBE = Relatief Biologisch Effect).

Omdat gegevens over de dikte van de hals, de grootte van het hoofd, etc. van iedere patiënt afzonderlijk ontbraken, zijn wij, opdat wij de tumordoses konden berekenen die uiteindelijk vanuit verschillende hoeken van inval de primaire tumor bereikten, uitgegaan van „gemiddelde” maten voor de afstand huid-nasofarynx. Deze afstanden kunnen tot op zekere hoogte van patiënt tot patiënt wisselen; kleinere afstanden wanneer het kinderen of vrouwen van klein postuur betreft, grotere afstanden bij forse manlijke patiënten. Voor jonge kinderen in ons patiëntenmateriaal werden correcties op de „gemiddelde” afstand huid-nasofarynx aangebracht.

A. Afstand huid tot het centrum van de nasofarynx.

1. Bitemporale opponerende velden: Afstand huid-centrum-nasofarynx 7 cm. (Wij namen aan dat de bitemporale diameter van de schedel 14 cm was (variatie 13—15 cm).)
2. Transmaxillaire benadering: Orbitarand ter hoogte van het foramen infra-orbitale tot het centrum van de nasofarynx 7 cm.
3. Transnasale en transethmoidale benadering: Afstand neuswortel tot het midden van de nasofarynx 9 cm.
4. Benadering van de nasofarynx van uit de nek: Afstand nek ter hoogte van de protuberantia occipitalis externa tot het centrum van de nasofarynx 10 cm.
5. Transcraniële benadering: Afstand vertex tot het centrum van de nasofarynx 14 cm.
6. Benadering vanaf de onderkaak: Het is zeer moeilijk een gemiddelde afstand te bepalen, omdat het deel van het veld dat intreedt bij de kaakhoeken dichterbij ligt bij de nasofarynx dan het deel dat intreedt bij de kin. De gemiddelde afstand stelden wij op 9 cm.

B. Afstand huid tot het midden van de halskliermetastasen.

De afstand van het midden van de halskliermetastasen stelden wij op 3 cm onder het niveau van de halshuid. Het bezwaar dat kleefst aan het samenbrengen van grote en kleine lymfklierpakketten onder één noemer voor wat betreft de afstand van de huid tot het midden van de halskliermetastasen, konden wij helaas niet ondervangen. We beschikten niet over de exacte afmetingen van de halskliermetastasen van iedere patiënt afzonderlijk.

Wij menen dat stralenbundels, gericht op de nasofarynx via twee bitemporale opponerende velden die groter zijn dan 50 cm², voor een deel ook op de halsklieren gericht zijn geweest. Wanneer hierbij bijvoorbeeld een oppervlakte van 150 cm² werd bestraald, beschouwden wij de distale 100 cm² als veld bestemd voor de halskliermetastasen. Voor de berekening van de tumordosis in de halskliermetastasen gingen wij van deze 100 cm² uit.

Voor de behandeling van de primaire tumor maakten wij van de volgende indelingen gebruik:

I. Voor de primaire tumor:

1. Het aantal rad per week waarbij de totale therapie-duur wordt uitgedrukt als een functie van het totale aantal rad.
 - 0 rad per week
 - minder dan 1000 rad per week
 - ongeveer 1000 rad per week
 - meer dan 1000 rad per week
 - onbekend
2. De veldgrootte is opgegeven in cm². De vorm en de positie van het veld (bijvoorbeeld rechthoekig (staand of liggend), vierkant, rond of onregelmatig van vorm) werden niet vermeld.
 - geen veld
 - kleiner dan 24 cm²
 - 25 cm² tot 50 cm²
 - 50 cm² tot 100 cm²
 - groter dan 100 cm²
 - onbekend
3. De tumordosis in de nasofarynx werd uitgedrukt in rad.
 - 0 rad
 - minder dan 2000 rad
 - 2000 tot 3000 rad
 - 3000 tot 4000 rad
 - 4000 tot 5000 rad
 - 5000 tot 6000 rad
 - 6000 tot 6500 rad
 - meer dan 6500 rad
 - onbekend

II. Voor de hals:

(De gegevens werden voor de linker en rechter zijde van de hals apart vermeld.)

4. Het aantal rad per week waarbij de totale therapie-duur wordt uitgedrukt als een functie van het totale aantal rad.
 - 0 rad per week
 - minder dan 1000 rad per week
 - ongeveer 1000 rad per week
 - meer dan 1000 rad per week
 - onbekend
5. Veldgrootte: Wanneer de nasofarynx en de hals in één gekombineerd veld werden bestraald, werd 50 cm² beschouwd als veld dat uitsluitend gericht was op de nasofarynx. Deze 50 cm² werden van het totale oppervlak afgetrokken. Het resterende oppervlak werd als veldgrootte op de hals vermeld.

- geen veld
- kleiner dan 100 cm²
- 100 tot 150 cm²
- groter dan 150 cm²
- onbekend

6. Tumordosis in de halskliermetastasen:

- 0 rad
- minder dan 1500 rad
- 1500 tot 2000 rad
- 2000 tot 3000 rad
- 3000 tot 4000 rad
- 4000 en meer
- onbekend

Indien er naast radiologische behandeling een andere behandeling (bijvoorbeeld chirurgisch) had plaats gevonden, werd dit op ons „enquête formulier” apart vermeld.

Het optreden van een recidief wordt door ons als een mislukken van de curatieve therapie beschouwd. Onder lokaal recidief verstaan we in dit geval een „tumorresidu” in de nasofarynx dat na zekere tijd weer klinisch aantoonbaar wordt. Onder lokaal recidief van de hals verstaan we in dit geval het hernieuwd optreden van metastasen van het maligne proces in het bestraalde deel van de hals. Metastasen die buiten het bestraalde halsveld optreden noemen we „nieuwe” halskliermetastasen. Indien geen lokaal recidief optreedt, wordt dit gezien als het slagen van de behandeling.

Bij het stellen van de diagnose weten wij meestal niet in hoeverre het proces reeds hematogeen gemetastaseerd is (zie blz. 70). Het slagen van de behandeling houdt dus nimmer in dat de patiënt als „gezezen” beschouwd moet worden. In het algemeen moeten we dus stellen dat de beste palliatie, curatie van de primaire tumor (en eventueel aanwezige halskliermetastasen) is. De gevolgen van eventuele hematogene uitzaaiing lijken ons voor de patiënt minder erg dan het afschuwelijk lijden dat inherent is aan bijvoorbeeld het uitgroeien van intracraniele uitlopers van de primaire tumor, ingroei in aangrenzende structuren van de schedelbasis, met de daarmee gepaard gaande locale verschijnselen en/of uitval van hersenzenuwen. Ook hernieuwd optreden van halskliermetastasen, zowel in als buiten het bestraalde gebied, die eveneens tot afschuwelijke complicaties aanleiding kunnen geven (ulcera, bloedingen) moeten zo mogelijk vermeden worden (Van den Bergh, 1969). Een zodanige „planning” van de therapie dat de kans bestaat dat al het tumorweefsel in het hoofd-halsgebied vernietigd wordt, is volgens ons een eerste vereiste.

B. Therapie van de primaire tumor in de nasofarynx

Bij de bespreking van de behandeling van de primaire tumor in de nasofarynx beperken wij ons tot het geven van een algemeen overzicht van de toegepaste dosis per week, de veldgrootte en de totale tumordosis. Het bespreken van ieder detail der toegepaste therapieën lijkt ons niet relevant. Het aantal patiënten dat door middel van één duidelijk omschreven therapie behandeld werd, is bovendien buitengewoon klein.

TABEL 29

Overzicht van de behandeling van de primaire tumor

I. hoeveelheid „rad” per week	aantal patiënten
0 rad/week	6 (2 %)
minder dan 1000 rad/week	100 (40 %)
ongeveer 1000 rad/week	68 (27 %)
meer dan 1000 rad/week	76 (30 %)
onbekend	1 (—)
	totaal 251
II. veldgrootte in cm ²	
geen veld	8 (3 %)
kleiner dan 24	16 (6 %)
25—50	77 (31 %)
50—100	64 (26 %)
meer dan 100	84 (34 %)
onbekend	2 (1 %)
	totaal 251
III. totale tumordosis in „rad”	
0 rad	6 (2 %)
minder dan 2000 rad	14 (6 %)
2000—3000 rad	34 (14 %)
3000—4000 rad	64 (26 %)
4000—5000 rad	58 (23 %)
5000—6000 rad	38 (15 %)
6000—6500 rad	17 (7 %)
meer dan 6500 rad	19 (8 %)
onbekend	1 (—)
	totaal 251

Tabel 29 toont ons dat gewoonlijk een veldgrootte van meer dan 25 cm² werd toegepast, de gegeven tumordosis tussen de 3000 en 6000 rad gelegen was en dat de relatieve dosis/tijd uitgedrukt in het aantal rad per week, in 57 % van de gevallen 1000 rad per week of meer geweest is.

Opdat wij enig inzicht zouden kunnen krijgen in het resultaat van de behandeling hebben wij zogenoemde „plots” gemaakt van de toegepaste tumordoses, de tijd waarin de respectieve doses werden toegediend en het al of niet optreden van een lokaal recidief bij patiënten

met een overlevingsduur van tenminste 18 maanden. Er werd een periode van 18 maanden gekozen, omdat 81 % van de locale recidieven (108 patiënten) binnen de periode 0-18 maanden optrad (zie tabel 30). In de tabel zijn de patiënten die na 18 maanden een lokaal recidief hebben ontwikkeld eveneens opgenomen.

TABEL 30

Het optreden van een eerste en tweede lokaal recidief in de nasofarynx en de periode waarin deze voorkomen

lokaal recidief	tijd					totaal
	0-6 mnd	7-12 mnd	13-18 mnd	19-24 mnd	>24 mnd	
eerste	70	29	9	4	22	134 (53 %)
tweede	9	5	12	5	18	49 (20 %)

Er werden afzonderlijke „plots” gemaakt voor patiënten met een primaire tumor gestageerd als T₀-T₂, T₃ en T₄. Alleen de histopathologische diagnoses plaveiscelcarcinoom en ongedifferentieerd carcinoom werden in deze „plots” betrokken; voor elke histopathologische diagnosegroep werd een aparte „plot” gemaakt. De afbeeldingen van deze „plots” zijn korthedshalve weggelaten. Er werd namelijk geen (lineair) verband aangetoond tussen de gegeven dosis en de tijd waarin deze dosis werd toegediend vóór het al dan niet optreden van locale recidieven.

Het bleek dat vrijwel alle radiotherapeuten van de verschillende behandelingscentra hun totale doses zodanig fractioneerden dat bij een langere behandelingsperiode hogere en bij een korte behandelingsperiode lagere doses gegeven werden. Een overeenkomstige relatie als degene die Strandqvist (1944) voor het al dan niet optreden van locale recidieven bij patiënten met huid- en lipcarcinomen heeft kunnen aantonen, vonden wij voor carcinomen in de nasofarynx niet.

Wij vonden alleen een relatie tussen de totaal toegediende tumordosis in de nasofarynx en het optreden van een lokaal recidief. De patiënten die binnen 18 maanden overleden aan een andere doodsoorzaak dan aan de primaire tumor, werden evenals patiënten met een onbekende T-stagering en onbekend lokaal recidief niet in onderstaande tabel betrokken.

TABEL 31

Het optreden van een lokaal recidief bij tumordoses 0-3000 rad, 3000-5000 rad en meer dan 5000 rad

T-stagering lokaal recidief		tumordosis in rad			totaal
		0-3000	3000-5000	meer dan 5000	
T ₀ , T ₁ , T ₂	geén	8	22	18	48
	wel	9	21	3	33
A	totaal	17	43	21	81
„Verlooptoets” (T + 2,3964): P kleiner dan 0,005; significant.					
T ₃	geén	5	10	8	23
	wel	12	26	8	46
B	totaal	17	36	16	69
„Verlooptoets” (T + 1,2448): P groter dan 0,20; niet significant.					
T ₄	geén	0	4	10	14
	wel	8	21	16	45
C	totaal	8	25	26	59

„Verlooptoets” (T + 2,2171): P kleiner dan 0,05; significant.

$$\text{Totaal } \frac{(A+B+C)}{\sqrt{3}} = 3,3832; \quad P_{\text{totaal}} (A+B+C) \text{ kleiner dan } 0,001; \text{ significant.}$$

Uit bovenstaande tabel blijkt dat er bij een hogere tumordosis een afname van de kans op het optreden van een lokaal recidief in de nasofarynx bij onze patiënten is. Bovendien lijkt het alsof een hogere T-stagering een grotere kans op een lokaal recidief, onafhankelijk van de tumordosis, geeft (P kleiner dan 0,001). Beide waarnemingen zijn voor radiotherapeuten geen nieuws. Zij sluiten bij de heersende mening aan dat in het algemeen bij de behandeling van maligne tumoren een kleine tumor die met een curatieve dosis röntgenstralen behandeld wordt de beste genezingskansen heeft.

Bij het optreden van een lokaal recidief in de nasofarynx spelen, behoudens de toegediende hoeveelheid röntgenstralen, nog talrijke andere factoren een rol. Deze zijn niet goed te evalueren. Bij onze patiënten zijn wij er bijvoorbeeld van uitgegaan dat de gehele primaire tumor in het bestralingsveld gelegen is, hoewel we dit niet op grond van feitenmateriaal kunnen staven.

Ho (1967) wijst in zijn overzicht over de mogelijkheden en beperkingen van de röntgendiagnostiek bij patiënten met een carcinoom in de nasofarynx op de mogelijkheid dat tumoren zich kunnen hebben uitgebreid in de sinus sphenoidalis en zelfs in de achterste ethmoidcellen, terwijl op de röntgenfoto geen botdestructie zichtbaar hoeft te zijn. Op basis van deze kennis zal de radiotherapeut er bij de behandeling van zijn patiënten in vele gevallen toe over moeten gaan ook

de schedelbasis waarin de sinus sphenoidalis en de achterste ethmoidcellen gelegen zijn, te betrekken in het behandelingsplan. Het is mogelijk dat door deze wijze van bestralen in de toekomst het grote aantal locale recidieven (134 van onze 251 patiënten = 53 %) afneemt.

De absorptie van röntgenstralen door de, de nasofarynx omringende botstructuren en het effect van luchthoudende holten, die de nasofarynx omgeven, op de toegediende stralendosis die het bepalen van een exacte tumordosis verhinderen, vormen storende factoren. Hoe groot de invloed van deze factoren is, zou men kunnen testen op phantomen. Door op verschillende niveaus in deze phantomen de dosis te meten, is het mogelijk de isodoselijnen behorende bij variërende veldgroottes en verschillende stralenkwaliteiten te bepalen.

Ho e.a. (1968) gebruikten hiervoor electronenbundels van 20 Mega-electron Volt in plaats van röntgenstralen die in de regel voor „dieptetherapie” worden gebruikt. Zij vonden dat de uitkomsten van hun metingen aanzienlijk verschilden met de vóóraf door hen berekende isodoselijnen.

Wootton en Cantril (1959) verrichtten dosimetrie met behulp van een ionisatiekamer die bij een proefpersoon (patiënt) door de neus in het lumen van de nasofarynx werd gebracht. Zij vonden dat de gemeten dosis in de nasofarynx, indien zij 250 kV-apparatuur gefilterd door 2 mm Cu gebruikten, bij veldgroottes variërend van 8 x 8 cm tot 8 x 12 cm, 22 % lager was dan de vóóraf door hen berekende dosis. Nordberg en Olivecrona (1966) toonden grote inhomogeniteit in tumordoses aan op craniocaudaal niveau van slechts 1½ cm verschil. Zij pasten vier bestralingsvelden toe van 6 x 7 cm; de kwaliteit van de gebruikte apparatuur was 200 kV; het filter 1 mm Cu.

Het gebruik van stralenbundels met hogere energieën, zoals megavoltbestraling, verdient in het gebied van de nasofarynx de voorkeur. Niet alleen omdat het een sparend effect op de huid heeft, maar ook omdat bot en weke delen ongeveer gelijke absorptie voor deze „harde stralen” tonen. Fletcher e.a. (1964) vonden bij dosimetrie dat bestraling met een Bëtatron een gunstiger dosisverdeling gaf dan bestraling met „cobalt-60”. Dit zou, aldus Fletcher, zowel voor bestraling van twee bitemporale opponerende velden gelden, als voor bestraling van twee bitemporale opponerende velden gekombineerd met twee transmaxillaire velden.

Voor carcinomen in de nasofarynx lijkt het aangewezen een tumordosis van tenminste 5000 rad te geven. Gezien het feit dat lymfo- en

reticulosarcomen in het algemeen veel stralengevoeliger zijn, kan met lagere doseringen (circa 4000 rad) volstaan worden (Fletcher, 1966).

Bij 15 patiënten werd naast radiotherapie electrocoagulatie van de tumor in de nasofarynx toegepast, 3 patiënten kregen naast radiotherapie een chemotherapeutische behandeling en 2 patiënten werden behalve radiotherapeutisch ook neurochirurgisch behandeld.

C. Therapie van de halskliermetastasen

De halskliermetastasen werden bestraald of via afzonderlijke velden, min of meer goed aansluitend op het bestralingsveld van de primaire tumor, of via één veld waarin zowel de primaire tumor als de halskliermetastasen waren opgenomen. Op blz. 97 van dit hoofdstuk vermeldde wij op welke wijze de oppervlakte van de gebruikte velden door ons berekend werd.

Wij kunnen helaas niet door middel van analyse van onze gegevens de vraag beantwoorden hoe groot de bestralingsvelden van de halskliermetastasen van primaire tumoren van de nasofarynx moeten zijn.

De beoordeling van de resultaten van de bestraling der halskliermetastasen wordt bemoeilijkt door enige storende factoren.

Ten eerste heeft de radiologische behandeling van lymfkliermetastasen in het algemeen op zichzelf reeds minder goede resultaten dan radiologische behandeling van de primaire tumor, omdat bij de noodzakelijke vergroting van de bestralingsvelden de totale toegepaste dosis lager moet zijn. Bij toepassingen van een hoge dosis in een groot doorstraald volume zou het „gezonde” weefsel zich onvoldoende kunnen herstellen. Men zou dit kunnen gebruiken als argument voor chirurgische behandeling van halskliermetastasen van een carcinoom in de nasofarynx wanneer de primaire tumor gecureerd is door middel van radiotherapeutische behandeling. Wij zien onder meer als bezwaren van halsklierextirpatie van nasofarynx tumoren:

- Het feit dat het merendeel van de patiënten voor behandeling komt als zich reeds halskliermetastasen gevormd hebben. Men kan niet wachten met halsklierextirpatie tot men zich een oordeel heeft kunnen vormen over het lokaal curatief effect van een eventuele bestraling op de primaire tumor, tenzij men een serie groeiremmende bestralingen op de metastasen geeft. Hieraan zijn op zichzelf chirurgisch-technische bezwaren verbonden. Er zou vertraagde wondgenezing en vooral fibrosering op kunnen treden, hetgeen de dissectie zou kunnen bemoeilijken.
- Dat de halskliermetastasen van patiënten met een maligne tumor in de nasofarynx vaak tot aan de schedelbasis reiken. De retrofaryngeale lymfkliermetastasen zijn bovendien niet voor chirurgische behandeling toegankelijk.
- Dat van onze patiënten bij circa 30 % de lymfkliermetastasen aan de huid of aan de vaatsteel gefixeerd waren (N₃-stagering). Deze komen niet meer voor chirurgische behandeling in aanmerking.
- Dat op het moment van de eerste behandeling reeds bij 82 van onze patiënten (1/3 deel) aan twee zijden van de hals lymfogene metastasen gevonden werden. Een halsklierextirpatie met opoffering van de vena jugularis interna, zonder dat er al te grote risico's aan verbonden zijn, is slechts mogelijk aan een zijde van de hals. De kans op cerebrale complicaties bij het verrichten van een halsklierextirpatie aan twee zijden, met opoffering van de vena jugularis interna is veel groter. Men moet in het laatste geval aan één kant de vena jugularis sparen, hetgeen aan de „radicaliteit” van de ingreep afbreuk zou kunnen doen.

Tevens zijn de toegepaste veldgrootte's en toegediende tumordoses in ons materiaal zo gevarieerd dat geen sprake kan zijn van enige oordeelsvorming omtrent behandelingsresultaten in dit materiaal.

Ook hier beperken wij ons tot het geven van een overzicht van de toegepaste therapie ingedeeld naar veldgrootte en tumordosis afzonderlijk.

TABEL 32

Opgave van de toegepaste veldgroottes en tumordoses bij 251 patiënten met maligne tumoren in de nasofarynx

I. veldgrootte	aantal patiënten
aan beide zijden geen veld	43
kleiner dan 100 cm ² aan beide zijden	80
tussen 100 en 150 cm ² aan beide zijden	63
meer dan 150 cm ² aan beide zijden	19
aan één zijde geen veld, aan andere zijde wel	30
aan beide zijden wel een veld, maar van ongelijke afmetingen	13
onbekend	3
totaal	251

II. tumordosis in rad

geen radiotherapie	43
minder dan 1500 rad	8
1500—2000 rad	11
2000—3000 rad	44
3000—4000 rad	58
meer dan 4000 rad	33
aan beide zijden van de hals ongelijke toediening van tumordoses	52
onbekend	2
totaal	251

In tabel 33 vergelijken we de gegeven tumordosis in rad met het optreden van een „recidief in het bestraalde veld van de hals” en het optreden van nieuwe metastasen buiten het bestraalde veld. Gezien het voorgaande zijn we ons bewust van de bezwaren verbonden aan de beschouwingen die voortvloeien uit het analyseren van de gegevens van de tabellen 33 en 34.

TABEL 33

De toegediende tumordosis in de halskliermetastasen en het optreden van nieuwe halskliermetastasen of hernieuwd uitgroeien van bestaande halskliermetastasen in het bestraalde veld en het optreden van nieuwe halskliermetastasen buiten het bestraalde veld

tumordosis in rad	recidief in bestralingsveld			nieuwe metastasen buiten bestralingsveld			totaal
	geén	wel	onbekend	geén	wel	onbekend	
geen therapie	40	3	—	32	9	2	43
minder dan 2000	14	5	—	13	6	—	19
2000—3000	30	13	1	32	10	2	44
3000—4000	39	18	1	36	21	1	58
meer dan 4000	28	3	2	21	10	2	33
aan één zijde geen radiotherapie aan de andere zijde wel	22	8	—	15	15	—	30
verschillende doses aan beide zijden	14	8	—	13	9	—	22
onbekend	—	1	1	1	—	1	2
totaal	187	59	5	163	80	8	251

De gegevens uit tabel 33 wijzen niet duidelijk op een verminderde kans op het krijgen van een „recidief” in het bestraalde veld bij toename van de tumordosis.

TABEL 34

De veldgrootte en het optreden van „recidieven” in de hals in het bestralingsveld en „nieuwe” metastasen buiten het bestralingsveld

veldgrootte in cm ²	recidief in bestralingsveld			nieuwe metastasen buiten bestralingsveld			totaal
	geén	wel	onbekend	geén	wel	onbekend	
geen veld	40	3	—	32	9	2	43
kleiner dan 100	53	24	3	49	28	3	80
tussen 100 en 150	49	13	1	45	17	1	63
meer dan 150	14	5	—	14	4	1	19
aan één zijde geen veld, aan de andere zijde wel	22	8	—	15	15	—	30
velden van ongelijke grootte	8	5	1	8	6	—	14
onbekend	1	1	—	—	1	1	2
totaal	187	59	5	163	80	8	251

Er is bij oppervlakkige beschouwing van de gegevens uit tabel 34 evenmin een relatie tussen de veldgrootte en het later optreden van lymfkliermetastasen in of buiten het bestralingsveld aantoonbaar.

Statistische analyse van de tabellen 33 en 34 kan, zelfs wanneer deze gesplitst zouden zijn naar N-staging, een overlevingsperiode van een zekere tijdsduur en pathologisch-anatomische diagnoses, tot zeer

aanvechtbare konklusies leiden, omdat geen rekening gehouden kan worden met de kans dat het optreden van een lokaal recidief in de nasofarynx gedurende de gehele observatieperiode oorzaak had kunnen zijn van hernieuwde uitzaaiing naar lymfklieren. Een lokaal recidief is immers een tumorresidu dat na een zekere tijd weer klinisch aantoonbaar wordt.

De vraag hoe groot de bestralingsvelden van de halskliermetastasen van primaire tumoren van de nasofarynx moeten zijn, zou slechts door middel van een prospectieve studie kunnen worden beantwoord.

Van de 76 patiënten die in behandeling kwamen zonder dat halskliermetastasen aantoonbaar waren (N_0 -staging), ontwikkelden 18 patiënten (24 %) in de „follow up”-periode halskliermetastasen buiten het bestralingsveld dat gericht was op de primaire tumor. Bij deze 18 patiënten — $\frac{1}{4}$ van de patiënten die wat halskliermetastasen betreft in een gunstiger positie verkeerden ten aanzien van prognose en overleving (zie hoofdstuk „Prognose”, blz. 110) — was de uitbreiding in de lymfklieren blijkbaar verder voortgeschreden dan op grond van de grootte der toegepaste velden werd verwacht. Het lijkt ons daarom zinvol tot profylactische bestraling van de halsklieren over te gaan in alle gevallen van carcinoom of sarcoom uitgaande van de nasofarynx. Over de grootte van de te bestralen velden kunnen wij geen zekere uitspraak doen. Het lijkt ons toe dat profylactische bestraling van de gehele hals (tot supraclaviculair) met voldoende hoge doses naar alle waarschijnlijkheid het ontstaan van „secundaire” halskliermetastasen zal doen verminderen.

Tenslotte geven we een overzicht van andere behandelingen van halskliermetastasen al dan niet gekombineerd met radiotherapie.

TABEL 35

Overzicht van andere dan radiotherapeutische behandelingswijzen van halskliermetastasen van een primaire tumor in de nasofarynx al dan niet gecombineerd met radiotherapie

behandelingswijze	aantal patiënten
halsklierextirpatie	7
eerst radiotherapie, vervolgens chirurgisch	9
vooraf radiotherapie dan chirurgische therapie met daarna, omdat de chirurgische behandeling niet radicaal was, radiotherapie	7
eerst chirurgische behandeling, vervolgens omdat deze niet radicaal was radiotherapie	4
totaal	27

Uit tabel 35 blijkt dat 7 patiënten uitsluitend chirurgisch voor hun halskliermetastasen behandeld zijn. Van deze kleine groep patiënten is een 2-tal in leven zonder tumor. Eén van de met halsklierextirpatie behandelde patiënten heeft de ingreep kort na elkaar aan de linker en aan de rechter zijde van de hals doorstaan zonder dat zich ernstige complicaties voordeden, hoewel de vena jugularis interna aan beide zijden werd opgeofferd.

D. Complicaties

Bij 31 van de 251 patiënten (12 %) werden in de respectieve klinische statussen complicaties van de bestraling vermeld.

TABEL 36

Overzicht van de in de respectieve klinische statussen vermeld staande complicaties van de bestraling van 31 patiënten

chronische ulceratie van slijmvlies zonder dat er aanwijzingen waren voor een recidief van het maligne proces	9
necrose en sequestratie van botfragmenten	4
aanwijzingen voor het bestaan van stralings-encephalopathie	4
aanwijzingen voor het bestaan van stralings-myelopathie	1
chronische ulcera in de hals	3
cataract ten gevolge van bestraling	1
kombinaties van bovengenoemde complicaties	2
onzeker	7
totaal	31

Op ons „enquête-formulier” noteerden wij of er naast radiologische behandeling ook electrocoagulatie van de primaire tumor had plaats gevonden. Van de 15 patiënten die een dergelijke ingreep ondergaan hadden werden 13 patiënten via de transpalatinale toegangsweg, volgens onder andere Wilson 1950), geopereerd. Hierbij vindt transversale klieving van het weke verhemelte plaats, op de grens waar het palatum molle overgaat in het palatum durum. Het is essentieel voor de bloedvoorziening van het palatum molle de arteriae palatinae te sparen. Alle patiënten werden bestraald, waarbij wat de dosering betrof geen rekening gehouden werd met de operatie. Bij 5 van de aldus behandelde patiënten ontwikkelde zich een fistel in het palatum molle. Aan de gevolgen van het maligne proces zijn 4 van deze 5 patiënten overleden; 1 patiënt is in leven zonder tumor, maar met een fistel in het weke verhemelte. Van de 8 patiënten die geen fistel in het palatum molle ontwikkelden, zijn er 3 in leven, waarvan 2 met en 1 zonder maligne tumor. De overige 5 patiënten zijn aan de gevolgen van het maligne proces in de nasofarynx overleden. Deze gegevens wijzen erop dat het opereren via een transpalatinale toegangsweg niet geheel zonder risico is, wanneer röntgenbestraling op deze behandeling zal volgen.

HOOFDSTUK XIII

METASTASEN BUITEN HET HOOFD-HALSGBIED

Van 97 patiënten vonden wij in de status vermeld dat metastasen elders in het lichaam opgetreden waren enige tijd voordat de dood intrad. De localisatie van deze metastasen kan sterk uiteenlopen, maar zij zijn in het algemeen van hematogene aard. Bij één patiënt werden tijdens het leven lymfogene metastasen in het mediastinum aangetoond. Ook deze patiënt ontwikkelde in een later stadium hematogene metastasen.

Het tijdsverloop tussen het ontdekken van de primaire tumor en het optreden van hematogene metastasen werd zeer wisselend opgegeven.

TABEL 37

Tijdsverloop, in maanden, tussen het begin van de behandeling en het optreden van metastasen op afstand

tijdsverloop	aantal patiënten
binnen één maand	6
1—3 maanden	7
3—6 maanden	11
6—9 maanden	6
9—12 maanden	8
12—18 maanden	16
18—24 maanden	5
na 2 jaar	18
onbekend	20
totaal	97

Bij 14 patiënten werd obductie verricht. Helaas werd in deze gevallen de nasofarynx niet goed op het bestaan van een locale uitgroei van tumor onderzocht (zie hoofdstuk „Obductietechnieken op Rhinologisch Gebied”, blz. 42). In één geval slechts werden repen nasofarynx-slijmvlies voor onderzoek uitgenomen. De in tabel 38 gegeven opsomming van obductiebevindingen moet noodzakelijkerwijs ten aanzien van de nasofarynx onvolledig zijn.

TABEL 38

Obductiebevindingen bij 14 patiënten

obductiebevindingen	aantal patiënten
geen tekenen van tumor	1
tumor in nasofarynx	1
intracranieële uitbreiding van de primaire tumor	4
lymfogene en hematogene metastasen in skelet, lever, longen (en subcutaan)	8
totaal	14

De patiënt bij wie geen tumor werd gevonden is aan de gevolgen van een vergiftiging overleden. Bij één patiënt werd tijdens het leven geen primaire tumor in de nasofarynx gevonden; men dacht bij deze patiënt aan het bestaan van een primair branchiogeen carcinoom. De halskliermetastasen van deze patiënt werden operatief „radicaal” verwijderd. De patiënt overleed echter op de operatietafel ten gevolge van een luchtembolie. Bij de obductie werd uitsluitend een zich subepitheliaal uitbreidend carcinoom in de nasofarynx gevonden.

HOOFDSTUK XIV

PROGNOSE

Op 1 januari 1968 waren volgens onze gegevens nog 53 patiënten in leven zonder maligne tumor en waren 5 andere patiënten in leven met maligne tumor.

TABEL 39

Overzicht van de doodsoorzaken van 193 patiënten

doodsoorzaak	aantal patiënten
intercurrent zonder tumor	10
intercurrent met tumor	10
intercurrent tijdens de eerste behandeling	3
uitbreiding van de primaire tumor al dan niet samengaan met halskliermetastasen en/of hematogene metastasen	116
halskliermetastasen met of zonder hematogene uitzaaiing	16
hematogene uitzaaiing	32
onbekend	6
totaal	193

Uit tabel 39 blijkt dat 116 patiënten overleden zijn aan hernieuwde uitgroei van de primaire tumor al dan niet samengaan met halskliermetastasen en/of hematogene metastasen. Reeds eerder werd vermeld dat men bij 134 patiënten „locale recidieven” in de nasofarynx gevonden heeft. Men blijkt er bij 18 patiënten in geslaagd te zijn het „locale recidief” alsnog met succes te behandelen.

Omdat wij het niet zonder belang achten een indruk te krijgen over de factoren die de prognose onder meer zouden kunnen beïnvloeden, hebben wij de overlevingskans na 5 jaar (niet gecorrigeerd naar leeftijd) in relatie gebracht met de T-stagering, de N-stagering, het Stadium, de histopathologische diagnose en de „lymfocyttaire infiltratie”.

TABEL 40

Het T-stadium in samenhang met de overlevingskans na 5 jaar

(De gegevens van de patiënten die een onbekende T-stagering hadden of die hematogene metastasen bij het begin van de behandeling hadden, werden niet in de tabel verwerkt evenals de gegevens van de patiënten, die binnen 5 jaar levend uit de „follow up” ontslagen werden (20 patiënten).)

T-stagering	binnen 5 jaar overleden	na 5 jaar in leven	totaal
T ₀	6	2	8
T ₁	6	11	17
T ₂	35	25	60
T ₃	67	16	83
T ₄	55	8	63
totaal	169 (73 %)	62 (27 %)	231

„Verlooptoets: P kleiner dan 0,001; significant (P kleiner dan 10⁻⁴).

Tabel 40 laat ons zien dat er een duidelijke samenhang is tussen de uitbreiding van de primaire tumor (T) en de overlevingskans na 5 jaar.

TABEL 41

De N-stagering in samenhang met de overlevingskans na 5 jaar

(De gegevens van de patiënten die een onbekende N-stagering hadden, of die hematogene metastasen bij het begin van de behandeling hadden, werden niet in de tabel verwerkt evenals de gegevens van de patiënten die binnen 5 jaar levend uit de „follow up” ontslagen werden (20 patiënten).)

N-stagering	binnen 5 jaar overleden	na 5 jaar in leven	totaal
N ₀	43	32	75
N ₁	43	17	60
N ₂	24	8	32
N ₃	59	5	64
totaal	169	62	231

„Verlooptoets: P kleiner dan 0,001; significant (P kleiner dan 10⁻⁴).

Tabel 41 laat ons evenzeer zien dat er een duidelijke samenhang is tussen de toename van de halskliermetastasering en de afname in overlevingskans na 5 jaar.

Deze samenhang wordt nog sterker gevonden bij de indeling in Stadium.

TABEL 42

De Stadiumindeling op het moment dat de patiënten behandeld werden in relatie met de overlevingskans na 5 jaar

(De gegevens van de patiënten waarvan het Stadium der tumorgroei en uitbreiding niet bekend was en de gegevens van de patiënten die binnen 5 jaar levend uit de „follow up” ontslagen werden, zijn niet in de tabel opgenomen (16 patiënten).)

Stadium	binnen 5 jaar overleden	na 5 jaar in leven	totaal
I	13	22	35
II	16	14	30
III	85	17	102
IV	63	5	68
totaal	177	58	235

„Verlooptoets: P kleiner dan 0,001; significant (P kleiner dan 10⁻⁹).

TABEL 43

Histopathologische diagnose en de overlevingskans na 5 jaar

(De gegevens van de patiënten van wie de microscopische preparaten niet achterhaald konden worden en de gegevens van de patiënten waar de diagnose lymfo- of reticulosarcoom histopathologisch gesteld was, werden evenals de gegevens van de patiënten die binnen 5 jaar levend uit de „follow up” ontslagen werden, niet in de tabel verwerkt (46 patiënten).)

histopathologische diagnose	binnen 5 jaar overleden	na 5 jaar in leven	totaal
goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom	9	3	12
matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom	16	5	21
slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom	40	8	48
ongedifferentieerd carcinoom	70	24	94
„maligne tumor”	22	8	30
totaal	157	48	205

χ² toets: P groter dan 0,05; niet significant.

Tabel 43 toont dat de histopathologische diagnose ingedeeld op de in de tabel beschreven wijze in ons patiëntenmateriaal geen aanwijsbare invloed heeft op de prognose. Gezien het feit dat er tussen Stadium en histopathologische diagnose, tussen „lymfocyttaire infiltratie” en Stadium en tussen histopathologische diagnose en overlevingskans na 5 jaar geen aantoonbare relatie bestaat, menen wij de „lymfocyttaire infiltratie” uit te mogen zetten tegen de overlevingskans na 5 jaar. Er is immers wel een verband aangetoond tussen „lymfocyttaire infiltratie” en histopathologische diagnose (zie tabel 25).

TABEL 44

De „lymfocyttaire infiltratie” en de overlevingskans na 5 jaar

(De gegevens van de patiënten met onbekende „lymfocyttaire infiltratie” in het microscopisch materiaal en de gegevens van de patiënten die binnen 5 jaar levend uit de „follow up” ontslagen werden, werden evenals de gegevens van de patiënten waarvan in het microscopisch materiaal veel lymfocyten *in* en geen lymfocyten *om* de tumor gevonden werden, niet in de tabel verwerkt (38 patiënten).)

„lymfocyttaire infiltratie” in tumor/om tumor	binnen 5 jaar overleden	na 5 jaar in leven	totaal
geen/geen	60	13	73
geen/veel	68	25	93
veel/veel	32	15	47
	totaal 160	53	213

χ^2 toets: P groter dan 0,10; niet significant.

Tabel 44 laat ons zien dat er in onze patiëntenserie geen aantoonbare invloed is van de „lymfocyttaire infiltratie”, met name van veel lymfocyten *in* en *om* de tumoren, op de overlevingskans na 5 jaar. Het begrip lymfo-epitheliale tumor, histologisch gekenmerkt door „veel lymfocyten *in* en *om* de tumor” moet op grond van de bevindingen in dit hoofdstuk en op grond van de bevindingen in het hoofdstuk Analyse van 251 Patiënten, sub J en M (blz. 86, 94), slechts gezien worden als één van de vele histopathologische kenmerken bij maligne nasofaryngeale tumoren.

Wanneer wij uitgaan van de vooronderstelling dat onze 251 patiënten als een aselechte steekproef uit de populatie van patiënten met maligne nasofaryngeale tumoren mogen worden beschouwd, mag een berekening van de overleving volgens de „actuariële methode” worden toegepast (Berkson en Gage, 1950).

TABEL 45 (zie ook figuur 36)

Overlevingskans van 251 patiënten met een maligne tumor in de nasofarynx
Analyse volgens Berkson & Gage.

intervallen na begin observatieperiode	beëindiging overleden	beëindiging overleden	levenden begin interval	levenden herleid	interval sterftkans	overlevingskans in %
0—1 jaar .	85	—	251	251	0,3386	100,0
1—2 jaar .	48	—	166	166	0,2892	66,1
2—3 jaar .	18	—	118	118	0,1525	47,0
3—4 jaar .	16	2	100	99	0,1616	39,9
4—5 jaar .	11	8	82	78	0,1410	33,5
5—6 jaar .	2	4	63	61	0,0328	28,8
6—7 jaar .	2	3	57	55½	0,0360	27,9
7—8 jaar .	2	2	52	51	0,0392	26,9
8—9 jaar .	4	4	48	46	0,0870	25,8
9—10 jaar .	2	9	40	35½	0,0563	23,6
10—11 jaar .	1	1	29	28½	0,0351	22,3
11—~ jaar .	2	25	27	—	—	21,5
	193	58				

Uit deze analyse blijkt dat de overlevingskans van onze 251 patiënten na 5 jaar 29 % bedraagt en na 10 jaar 22 %.

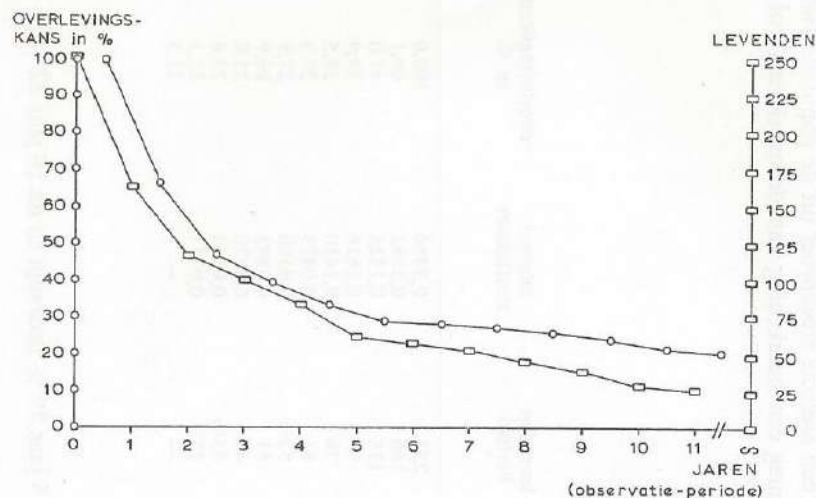


fig. 36

Overlevingskans (○) en het aantal levenden (□), berekend volgens Berkson en Gage, van 251 patiënten met maligne nasofaryngeale tumoren.

HOOFDSTUK XV

STATISTISCHE ANALYSE VAN STADIUM, HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSE, „LYMFOCYTAIRE INFILTRATIE”, THERAPIE EN 5-JAARS OVERLEVINGSKANS IN HUN ONDERLINGE SAMENHANG

De voorgaande toetsingen zijn steeds toegepast op een eventueel bestaand verband tussen 2 factoren (bijvoorbeeld histopathologie en 5-jaars overleving) zonder dat er rekening mee werd gehouden dat het resultaat beïnvloed zou kunnen zijn door andere factoren (bijvoorbeeld het Stadium). Indien de uitkomst bijvoorbeeld geweest zou zijn dat ongedifferentieerde carcinomen een slechtere prognose hebben dan de overige carcinomen, was nog niet bewezen dat er inderdaad een directe relatie bestond tussen histopathologie en 5-jaars overleving; immers deze relatie zou ook opgetreden kunnen zijn doordat er bijvoorbeeld bij de ongedifferentieerde carcinomen relatief meer tumoren met een Stadium III of IV waren.

In dit fiktieve voorbeeld zou de konklusie „er is een verband tussen histopathologie en prognose” gecontroleerd kunnen worden door het patiëntenmateriaal eerst op te splitsen in vier groepen, namelijk patiënten met een tumor in respectievelijk Stadium I, II, III en IV, en dan voor ieder van deze vier groepen de toetsing uit te voeren. Wanneer voor alle vier groepen de toetsing weer een significant verband aantoonde tussen histopathologie en prognose is de konklusie duidelijk (als we tenminste zeker weten dat er geen andere factor een rol speelt). Het wordt moeilijker als sommige toetsingen wel een significant verband aantonen en andere niet of als dit voor één van de afzonderlijke toetsingen het geval is, terwijl in de vier groepen toch wel éénzelfde tendens aanwezig lijkt te zijn. In een dergelijk geval is het mogelijk de afzonderlijke toetsingsgrootheden samen te vatten tot één toetsingsgrootheid; indien deze „over all toets” tot de uitspraak „significant” leidt, kan de konklusie luiden dat er wel een verband is tussen histopathologie en prognose min of meer onafhankelijk van de Stadiumindeling.

In het gegeven voorbeeld beschouwden wij de onderlinge relatie tussen 3 factoren, te weten histopathologie, Stadium en prognose. Dit aantal kan natuurlijk uitgebreid worden. In het hierna volgende zullen we de relaties tussen therapie, histopathologie, Stadium, „lymfocytaire infiltratie” en prognose in beschouwing nemen.

Wij deelden de therapie voor de primaire tumor in 2 soorten in, namelijk:

therapie 1: Een totale dosis van 4000 rad of meer gegeven in circa 1000 rad/week of meer dan 1000 rad/week.

therapie 2: Een totale dosis van minder dan 4000 rad gegeven in minder dan 1000 rad/week.

Als maat voor de prognose is de mediaan * van de overlevingstijd in kwartalen genomen. De patiënten die levend uit de „follow up” ontslagen zijn binnen 5 jaar werden weggelaten evenals de patiënten waarvan één of meer gegevens onbekend zijn; de patiënten die ontslagen zijn uit de „follow up” na 5 jaar of meer hebben arbitrair als overlevingstijd 60 kwartalen gekregen. Door het gebruik van de mediaan als gegeven en door de te gebruiken toetsingsmethoden heeft deze keus weinig invloed op het eindresultaat. De op deze wijze verkregen gegevens zijn vermeld in tabel 46 (A).

TABEL 46 (A)

De (mediaan van de) overlevingsperiode bij een bepaalde therapie, histopathologie, Stadium en „lymfocytaire infiltratie”

(Het getal „60” betekent dat de betreffende patiënt(en) na 5 jaar of meer levend uit de „follow up” ontslagen is (zijn).)

	„lymfocytaire infiltratie”	therapie 1				therapie 2			
		Stadium				Stadium			
	in/om	I	II	III	IV	I	II	III	IV
1) plaveiselcelcarcinoom									
1	geen/geen	60	60	6,5	4	5	15	4	6
2	geen/veel	23,5	7	6	8,5	38,5	8	4,5	3
3	veel/veel	—	—	—	—	—	—	—	2,5
2) ongedifferentieerd carcinoom									
1	geen/geen	—	—	11	5,5	15	—	5	4
2	geen/veel	60	60	7	13	47	40	9	4,5
3	veel/veel	—	12	33,5	9	60	39	18	10
3) „maligne tumor”, reticulosarcoom, lymfosarcoom									
1	geen/geen	—	—	4	4	13	—	48	1
2	geen/veel	—	7	—	—	—	30,5	15	—
3	veel/veel	60	—	4	1	21	60	1	2,5

Indien we bijvoorbeeld na willen gaan of een verband bestaat tussen Stadium en prognose vormen we uit tabel 46 (A) tabel 47 (B).

*) De mediaan is de middelste van een serie getallen als deze naar grootte gerangschikt zijn.

TABEL 47 (B)

Stadium en prognose, gevormd uit tabel 46 (A)

therapie	histopath.	lymf. inf.	Stadium				rangnummer per rij			
			I	II	III	IV				
1	1)	1	60	60	6,5	4	3,5	3,5	2	1
		2	23,5	7	6	8,5	4	2	1	3
	2)	2	60	60	7	13	3,5	3,5	1	2
2	1)	1	5	15	4	6	2	4	1	3
		2	38,5	8	4,5	3	4	3	2	1
	2)	2	47	40	9	4,5	4	3	2	1
		3	60	39	18	10	4	3	2	1
	3)	3	21	60	1	2,5	3	4	1	2

Met behulp van de toets van Friedman, die berust op het rangnummer van een waarneming in zijn rij (zie tabel 47 (B)) kan men nagaan of de waargenomen verschillen per rij toevallig zijn of dat er systematische verschillen zijn tussen de vier kolommen. Dit is dus een „over all toets” op het effect van het Stadium op de prognose. Er blijkt inderdaad een significant verschil te zijn (P kleiner dan 0,005) tussen de kolommen I, II, III en IV, en wel zó dat de overlevingstijd afneemt naarmate het Stadium toeneemt. Op dezelfde wijze vinden we dat er geen significant verband bestaat tussen histopathologie en prognose (Friedman: P groter dan 0,05), tussen „lymfocytaire infiltratie” en prognose (Friedman: P groter dan 0,3) en tussen therapie en prognose (rangtekentoeets: P groter dan 0,05, Friedman: P groter dan 0,10).

Omdat de gebruikte toetsingsmethoden eigenlijk alleen zouden mogen worden toegepast als de medianen uit gelijksoortige verdelingen zouden stammen — hetgeen in ieder geval niet zo is, aangezien ze ontstaan zijn uit verschillende aantallen gegevens — zijn de twee twijfelgevallen (histopathologie tegen prognose en therapie tegen prognose) ook nog op een andere wijze bewerkt. Als criterium voor de prognose werd nu de 5-jaars overleving gebruikt. Er werd verder geen onderscheid meer gemaakt naar „lymfocytaire infiltratie”. Op deze wijze werd tabel C gevormd.

TABEL 48 (C)

Histopathologische diagnose en 5-jaars overleving

Therapie 1 (zie tabel 46 (A))

Stadium	I + II			III			IV		
	5-jaars overl.			5-jaars overl.			5-jaars overl.		
P.A.	nee	ja	totaal	nee	ja	totaal	nee	ja	totaal
1)	2	5	7	9	2	11	10	0	10
2)	3	6	9	9	2	11	8	5	13
3)	2	2	4	6	1	7	2	0	2
totaal	7	13	20	24	5	29	20	5	25
	C ₁			C ₂			C ₃		

Therapie 2 (zie tabel 46 (A))

Stadium	I + II			III			IV		
	5-jaars overl.			5-jaars overl.			5-jaars overl.		
P.A.	nee	ja	totaal	nee	ja	totaal	nee	ja	totaal
1)	10	5	15	15	2	17	15	1	16
2)	3	8	11	20	3	23	16	1	17
3)	5	6	11	6	3	9	4	0	4
totaal	18	19	37	41	8	49	35	2	37
	C ₄			C ₅			C ₆		

Geen van de 6 tabellen uit tabel 48 geven bij het gebruik van de χ^2 -toets — of bij C₆ een exacte toets — een significante uitkomst (P groter dan 0,10, P groter dan 0,30, P groter dan 0,80, P groter dan 0,70, P groter dan 0,40, P groter dan 0,05). De „over all toets” geeft eveneens geen significante uitkomst (P groter dan 0,40). Op grond van onze gegevens kunnen we ook nù niet konkluderen dat er een relatie bestaat tussen de histopathologie en de prognose.

Voor de therapie op de primaire tumor stelden we op gelijke wijze tabel 49 (D) samen.

TABEL 49 (D)

Therapie en 5-jaars overleving

(zie ook tabel 46 (A))

Stadium	I + II			1) plaveiselcelcarcinoom			IV		
P.A.	5-jaars overl.			5-jaars overl.			5-jaars overl.		
	nee	ja	totaal	nee	ja	totaal	nee	ja	totaal
therapie 1	2	5	7	9	2	11	10	0	10
therapie 2	10	5	15	15	2	17	15	1	16
totaal	12	10	22	24	4	28	25	1	26
	D ₁			D ₂			D ₃		
	2) ongedifferentieerd carcinoom								
therapie 1	3	6	9	9	2	11	8	5	13
therapie 2	3	8	11	20	3	23	16	1	17
totaal	6	14	20	29	5	34	24	6	30
	D ₄			D ₅			D ₆		
	3) „maligne tumor”, reticulosarcoom, lymfosarcoom								
therapie 1	2	2	4	8	1	9			
therapie 2	5	6	11	10	3	13			
totaal	7	8	15	18	4	22			
	D ₇			D ₈					

Alleen D₆ geeft bij de afzonderlijke toetsen een significante uitkomst (P kleiner dan 0,05). Alle overige zijn niet significant bij gebruik van de „normale” benadering (P groter dan 0,10, P groter dan 0,60, P groter dan 0,40, P groter dan 0,70, P groter dan 0,60, P groter dan 0,80, P groter dan 0,40). De „over all toets” geeft evenmin een significante uitkomst (P groter dan 0,30). We kunnen dus op grond van deze gegevens niet konkluderen dat de therapie van de primaire tumor een aantoonbare invloed heeft op de prognose bij ons patiënten-materiaal.

DEEL III

OVERWEGINGEN SAMENVATTING

HOOFDSTUK XVI

OVERWEGINGEN

Wij hebben er naar gestreefd door middel van deze studie de aandacht te vestigen op het voorkomen van maligne nasofarynx tumoren in Nederland. Hoewel dit niet de eerste mogelijkheid is waaraan men moet denken bij patiënten met neus-, keel-, oor- en halsklachten, mag deze toch zeker niet ontbreken in de differentiële diagnoses.

Opdat wij de klinische en histopathologische gegevens van patiënten met maligne nasofaryngeale tumoren en de behandelingsresultaten uit de verschillende centra met elkaar zouden kunnen vergelijken, hebben wij gebruik gemaakt van de TNM-indeling zoals deze is voorgesteld door de U.I.C.C. (1963—1967). Voor primaire tumoren die bij klinisch onderzoek geen zichtbare afwijkingen in de nasofarynx hadden veroorzaakt, vonden wij het noodzakelijk het symbool T₀ aan de indeling toe te voegen. Zowel de staging van de primaire tumor (T) als de staging van de halsklieren (N) toonden een korrelatie met de overlevingskans na 5 jaar, in die zin dat een hogere T- of N-staging een vermindering van de overlevingskans na 5 jaar gaf (tabel 40 en 41, blz. 110 en 111). De Stadiumindeling, een modifikatie van de indeling volgens Hsieh (1965), toonde deze korrelatie in nog sterkere mate (tabel 42, blz. 112). Het verdient aanbeveling het TNM-systeem meer algemeen te hanteren, opdat men bij verdere studie althans van identieke klinische gegevens kan uitgaan. Voor een prospectieve studie zou het aangewezen zijn de TNM-staging reeds en steeds in de klinische status te vermelden.

Het blijkt dat geen relatie bestaat tussen het klinisch gedrag van maligne nasofaryngeale tumoren en de belangrijkste histopathologische diagnosegroepen (plaveiselcelcarcinoom, ongedifferentieerd carcinoom, „maligne tumor”). Daarop vormt de T-staging mogelijk een uitzondering. Er werden namelijk meer ongedifferentieerde tumoren gevonden bij een hogere T-staging (tabel 22, 23 en 24, blz. 89 en 90).

Het stellen van de histopathologische diagnose maligne lymfo-epitheliale tumor lijkt ons voor de kliniek niet relevant. Wij hebben geen relatie kunnen vinden tussen het aantal lymfocyten *in* en *om* de tumor en de T- en N-staging, het Stadium en de overlevingskans na 5 jaar (tabel 26, 27, 28 en 44, blz. 93, 94 en 112).

Hoewel reticulosarcomen en lymfosarcomen in de nasofarynx kunnen voorkomen (ring van Waldeyer), hebben wij slechts 2 reticulo- en 8 lymfosarcomen gevonden. In twijfelgevallen lijkt de opvatting gerechtvaardigd de patiënten te behandelen als lijdende aan carcinomen.

Het merendeel van onze patiënten werd radiologisch behandeld. De toegediende tumordosis was niet in alle gevallen even hoog. Wij hebben de indruk dat men zich in vele gevallen heeft laten leiden door de veelal in het begin van de behandeling opmerkelijke regressie van de primaire tumor en de halskliermetastasen (zie blz. 48). Dat deze snelle regressie vaak niet tot een totaal verdwijnen van het maligne proces in het bestraalde gebied heeft geleid, blijkt uit het hoge aantal locale recidieven in de nasofarynx (tabel 30, blz. 100). We vonden een relatie tussen de toegediende tumordosis en de T-stagering. Patiënten met een kleine tumor (T_{0-2}), die behandeld waren met een tumordosis van meer dan 4000 rad, hebben een kleinere kans op het krijgen van een lokaal recidief (tabel 31, blz. 101).

Tevens hebben wij de indruk, dat vooral de schedelbasis waarin ook de sinus sphenoidalis en achterste ethmoidcellen zijn gelegen, in een aantal gevallen onvoldoende in de bestraling betrokken zijn geweest, hetgeen echter niet met behulp van ons materiaal te bewijzen viel. Hierdoor zou het voorkomen van het buitengewoon hoge aantal locale recidieven in Stadium T_3 en T_4 mede verklaard kunnen worden.

Wij menen dat tot profylactische bestraling van de hals moet worden overgegaan gezien het feit dat bij circa 1/4 van de patiënten die op het tijdstip van behandeling van de primaire tumor klinisch geen tekenen van halskliermetastasen toonden (N_0), zich later toch nog halskliermetastasen ontwikkelden (zie blz. 106).

Voor maligne nasofaryngeale tumoren (met uitzondering van lymfo- en reticulosarcomen) stellen wij bij patiënten met stagering $T_{0-4}N_0M_0$ voor, deze te bestralen met een totale (*curatieve*) tumordosis in de primaire tumor van 5000—7000 rad, gegeven in een wekelijkse dosis van 1000 tot 1500 rad en gegeven op 2 bitemporale opponerende huidvelden van 50 cm². Bij profylactische bestraling van halslymfklieren moeten de velden goed aansluiten aan de velden bestemd voor de primaire tumor. Een totale dosis van 3000—4000 rad in de halsklieren achten wij voldoende. Hoe groot de profylactisch te bestralen halsvelden moeten zijn, kunnen wij niet aangeven. Een prospectieve studie is daarover noodzakelijk.

Indien zich reeds halskliermetastasen hebben gevormd ($T_{0-4}N_{1-3}M_0$) is het niet goed mogelijk het totaal te bestralen weefselvolume

met voor de primaire tumor genoemde hoge doseringen te bestralen. Er moet dus noodzakelijkerwijs iets lager worden gedoseerd. Wij stellen als *palliatieve* behandeling voor, een totale tumordosis van 4000—6000 rad, voor zowel de primaire tumor als de halsklieren. Fractionering dient wederom zodanig plaats te vinden dat 1000 tot 1500 rad per week wordt toegediend. De velden gericht op de lymfkliermetastasen moeten aansluiten aan het veld bestemd voor de primaire tumor en alle halslymfklieren omvatten.

Voor reticulo- en lymfosarcomen kan men, gezien hun grotere stralengevoeligheid, volstaan met een totale tumordosis van circa 4000 rad.

Wij beogen met het geven van hoge stralendoses in betrekkelijk grote weefselvolumes de kansen op het optreden van een lokaal recidief in de nasofarynx, het hernieuwd uitgroeien van bestaande halskliermetastasen of het optreden van nieuwe halskliermetastasen zoveel mogelijk te beperken. Gezien het metastaseringspatroon (zie blz. 23) is het toepassen van bitemporale opponerende velden noodzakelijk, eventueel gekombineerd met velden gericht op de primaire tumor vanuit andere richtingen (bijvoorbeeld via een transmaxillaire- of via een transnasale- en/of via een transethmoïdale weg). De overlevingsperiode zou misschien kunnen worden verlengd. Indien hematogene metastasering reeds heeft plaatsgevonden, worden de patiënten in de hun nog toegemeten levensperiode misschien in mindere mate gehinderd door de complicaties die gepaard gaan met uitgroeien van intracranieële uitlopers, hersenzenuwuitval of de afschuwelijke gevolgen van de voortschrijding van halskliermetastasen.

Er werd geen aantoonbare relatie gevonden tussen de toegepaste radiotherapie, uitgedrukt in tumordosis, en de overlevingskansen na 5 jaar, ook niet wanneer rekening gehouden werd met het Stadium (zie tabel 49 D, blz. 118). Eén significante uitslag van een serie toetsen zegt echter niet zoveel, aangezien de kans dat bij n toetsingen de uitslag van een toets significant is (5 % niveau), gelijk is aan $1 - (0,95)^n$. Voor de 8 toetsen van tabel 49 D is de overschrijdingskans P niet meer $\alpha = 0,05$, maar $\alpha = 1 - (0,95)^8 = 0,10$ (zie blz. 66).

De overlevingskansen van onze patiënten werd berekend met behulp van de actuarische methode volgens Berkson & Gage (tabel 45, blz. 113). Vergelijking met andere auteurs toont aan dat het percentage van de overlevingskansen na 5 jaar (circa 29 %) ongeveer overeenkomt. Wij hebben hierbij bewust geen differentiatie gemaakt naar histopathologische diagnose, omdat deze van instituut tot instituut kan wisselen. Dit geldt evenzeer voor de Stadiumindelingen. Bovendien hebben wij

afgezien van het analyseren van de *genezingskans* na 5 jaar, omdat ook hierover zo vaak exacte cijfers ontbraken.

Overzicht van enkele auteurs die 5-jaars *overlevingspercentages* voor patiënten met maligne nasofaryngeale tumoren opgegeven hebben.

auteurs en jaar	aantal patiënten	5-jaars overleving	
		aantal patiënten	in procenten
Vaeth, 1965	129	35	28,2
Thomas & Waltz, 1965	381	91	24
Pang, 1965	66	13	19,8
Wang & Schultz, 1962	115	39	34
Novick e.a., 1965	42	11	26,2
Huang, 1964	39	8	30,7
Atkinson & Scott, 1967	227	—	24

Alle auteurs zijn unaniem van mening dat megavolt-therapie de overlevingspercentages enige procenten zal doen stijgen.

Atkinson en Scott vergeleken de overlevingspercentages van patiënten met nasofaryngeale tumoren met die van maligne tumoren van de „mondholte”. Zij vonden een vrijwel identiek overlevingspercentage.

We moeten beseffen dat slechts $\frac{1}{5}$ tot $\frac{1}{3}$ van de patiënten na 5 jaar nog in leven zal zijn met de tot nu toe bekende behandelingsmethodieken. Weliswaar leidt een lager Stadium tot een betere overlevingskans (tabel 42, blz. 111), maar we hebben niet kunnen aantonen dat een korte anamnese gekorreleerd is aan een lager Stadium (tabel 5, blz. 72).

Wanneer wij tot de „genezing” van veel hogere percentages willen komen, zal naar geheel nieuwe methoden van behandeling moeten worden gezocht. Intussen is het van het allergrootste belang ook de patiënten die uiteindelijk aan het maligne proces overlijden, de hun nog toegemeten periode door middel van de ons wél bekende behandelingsmethoden zo leefbaar mogelijk te maken.

SAMENVATTING

In het anatomisch deel van dit onderzoek schetsen we de topografische verhoudingen van de nasofarynx tot de omringende structuren, waarbij we speciale aandacht besteden aan de aan de nasofarynx grenzende fascieruimtes, de relatie van de nasofarynx tot de schedelbasis en de mogelijke wijze van penetratie van een maligne tumor in en door genoemde structuren.

In het historisch overzicht vestigen we de aandacht op het opmerkelijke feit dat in de jaren '30 enige auteurs meenden dat de nasofaryngeale tumoren metastasen waren van primaire tumoren die uit zouden gaan van halslymfklieren. We geven een overzicht van de tot 1944 bekende neurologische syndromen van hersenzenuwuitval optredende bij maligne nasofaryngeale tumoren, zoals deze in schema werden gebracht door Godtfredsen.

In het geografisch-pathologische deel laten we de hoge frekwentie in voorkomen van maligne nasofaryngeale tumoren in Zuid-Oost China zien. Het is opvallend dat ook in een gebied waar maligne nasofaryngeale tumoren frekwent voorkomen, grote verschillen in deze frekwentie gevonden kunnen worden, wanneer de bevolking wordt ingedeeld naar plaats van afkomst. Zeer vaak komen maligne nasofaryngeale tumoren voor bij de op het water levende bevolking (boat-people) in Hong Kong. Ook in andere delen van China worden de tumoren veel gezien. Van de noordelijke provincies toont met name de streek rondom Peking een vergelijkbare frekwentie in voorkomen van de genoemde tumoren als bijvoorbeeld Thailand en de Filippijnen. In Indonesië en Maleisië komen deze tumoren iets vaker voor. Ook in Kenia zien we een vrij hoge frekwentie.

Epidemiologisch en etiologisch kunnen we geen acceptabele verklaring vinden voor de verschillen in voorkomen van nasofaryngeale tumoren. De theorie, inhoudende dat een specifieke „raciale” gevoeligheid de kans op het krijgen van maligne nasofaryngeale tumoren verhoogt, mogelijkwerwijs gekombineerd met een virale component, heeft thans de meeste aanhangers.

Omdat bleek dat bij de inventarisatie van nasofaryngeale tumoren van onze 251 patiënten bij obductie slechts 1 maal een gericht onderzoek van de nasofarynx werd gedaan, meenden wij een uiteenzetting te moeten geven van de wijze waarop de nasofarynx bij overledenen onderzocht kan worden.

Wegens de soms tot verwarring aanleiding gevende subtypering van de histopathologische diagnoses hebben wij gemeend ons tot een eenvoudige indeling in enkele grote groepen te moeten beperken; mede omdat recent electronenmicroscopisch onderzoek steun geeft aan de steeds meer ingang vindende mening dat de ongedifferentieerde carcinomen — en de maligne tumoren waarvan het microscopisch beeld geen aanknopingspunt geeft voor de diagnose carcinoom — in wezen als anaplastische vormen van plaveiselcelcarcinomen moeten worden beschouwd. Bij de bespreking van het histopathologisch materiaal van onze 251 patiënten hebben wij argumenten gevonden om „lymfo-epitheliale” tumoren, die specifiek afkomstig zouden moeten zijn van de ring van Waldeyer, geen aparte plaats toe te kennen als histopathologische entiteit ten aanzien van het klinisch gedrag, de gevoeligheid voor behandeling met röntgenstralen en de prognose van patiënten die blijkens hun microscopisch beeld een lymfo-epitheliale tumor zouden hebben.

Door middel van dit onderzoek willen we nadrukkelijk de aandacht vestigen op het feit dat ook in ons land aan een maligne tumor in het gebied van de nasofarynx gedacht moet worden. Dat men hieraan veelal in eerste instantie niet gedacht heeft, vindt zijn weerslag onder andere in het grote aantal artsen dat door enige patiënten bezocht werd en in het aantal patiënten dat „symptomatische” ingrepen en manipulaties in het hoofd-halsgebied heeft ondergaan (117 van de 251 patiënten) voordat de juiste diagnose onderkend werd.

De leeftijdsopbouw van onze patiënten toont een top tussen de 40 en 65 jaar: de verhouding van het aantal mannen tot het aantal vrouwen is als 2 : 1.

Bij de localisatie-indeling van de primaire tumoren naar de wand(en) van de nasofarynx die door tumor werd(en) ingenomen bleek dat het merendeel der tumoren genesteld was in zowel het dak + achterwand als in de zijwand van de nasofarynx (67 %). In deze gevallen was de fossa van Rosenmüller steeds in het proces betrokken. Daarop baseren wij onze mening dat de fossa Rosenmülleri de voorkeurslocalisatie van een maligne tumor in de nasofarynx is.

De oorklachten en de halskliermetastasen waren, wanneer zij aan één zijde optraden, aan dezelfde zijde gelokaliseerd als de primaire tumor. Dit is voor de halskliermetastasen opmerkelijk, gezien het feit dat de lymfbanen in de nasofarynx de middellijn kruisen.

Hoewel het onderzoek van een „zeldzame tumor”, zoals de in het kader van onze bespreking vallende nasofaryngeale tumor, vrijwel nimmer volledig is geweest ten aanzien van alle structuren die kunnen worden aangetast, menen wij desalniettemin de indruk te hebben dat uitval of aantasting van hersenzenuwen beslist niet tot de zeldzame complicaties van een maligne proces in de nasofarynx behoort (101 van de 251 patiënten); vooral aantasting van de tweede en/of derde tak van de nervus trigeminus werd betrekkelijk veel waargenomen (65 patiënten).

Hoewel het in het algemeen gebruikelijk is de T₀-stagering te reserveren voor carcinoma in situ, hebben wij het symbool T₀ gebruikt voor tumoren in de nasofarynx die bij rhinoscopia posterior geen zichtbare afwijkingen toonden en waarvoor noch klinisch noch röntgenologisch aanwijzingen waren voor doorgroei van de primaire tumor tot buiten de grens van de nasofarynx.

De T(umor) N(ode) M(etastasis)-indeling van 250 patiënten is als volgt:

T ₀ 8 patiënten 4 %	N ₀ 79 patiënten 31 %	M ₀ 241 patiënten 96 %
T ₁ 19 patiënten 8 %	N ₁ 65 patiënten 26 %	M ₁ 9 patiënten 4 %
T ₂ 64 patiënten 25 %	N ₂ 36 patiënten 14 %	
T ₃ 93 patiënten 37 %	N ₃ 70 patiënten 28 %	
T ₄ 64 patiënten 25 %		

Voor de indeling in Stadia, waarvoor de U.I.C.C. nog geen aanwijzingen heeft gegeven, was het niet mogelijk een eigen indeling uit de TNM-indeling te formeren. Wij volgden in grote lijnen de indeling van Hsieh e.a. (1965). Onze Stadiumindeling ziet er als volgt uit:

S _I 36 patiënten 14 %	S _{III} 106 patiënten 42 %
S _{II} 34 patiënten 14 %	S _{IV} 74 patiënten 30 %

De tijd verlopend tussen het optreden van de eerste klacht en het stellen van de diagnose had geen relatie met het Stadium waarin de patiënten voor behandeling kwamen. Neus-, oor- en halsklachten, neus-, keel- en halsklachten en neus-, oor- en pijnklachten dienen, onafhankelijk van de volgorde waarin zij optreden, als de meest voorkomende combinaties van drie klachten te worden beschouwd (de halsklachten berustten op uitgroei van halskliermetastasen).

Wanneer we het aspect van de primaire tumoren bij rhinoscopia posterior indeelden in de groepen „geen afwijkingen”, „submuqueuze uitbreiding”, „ulcererend” of „exophytisch” lijkt het alsof maligne tumoren die een ulcererend of exophytisch aspect hadden binnen 6 maanden na het optreden van de eerste klacht ontdekt werden, en dat

maligne tumoren waarbij geen afwijkingen gevonden werden en maligne tumoren die zich submuqueus uitbreidden vaker na 6 maanden ontdekt werden.

Histopathologisch onderzoek van tumorweefsel van onze 251 patiënten leidde 232 maal tot een diagnose; in 34 % werd de diagnose plaveiselcelcarcinoom gesteld en in 39 % ongedifferentieerd carcinoom. „Maligne tumor” werd als diagnose gesteld wanneer wij geen tekenen van epitheliale rangschikking vonden in het microscopisch preparaat, terwijl evenmin tekenen van mesenchymale afkomst of reticulair rangschikking overtuigend waren (in 12 %). Reticulosarcoom en lymfosarcoom werd als diagnose respectievelijk bij 2 en 8 patiënten gesteld. Andere dan bovengenoemde diagnoses werden bij 7 patiënten gesteld. Wij vonden bij 12 patiënten (5 %) dubbeltumoren. Dit percentage werd ook door andere auteurs die retrospectief klinische series patiënten met maligne tumoren in het gebied van de mondholte onderzochten, opgegeven.

De histopathologische diagnosegroepen plaveiselcelcarcinoom, ongedifferentieerd carcinoom en „maligne tumor” toonden een relatie met de T-stagering van de primaire tumor. Naarmate het histopathologisch beeld minder gedifferentieerd was, werd een hoger T-stadium gevonden. Deze relatie werd niet gevonden voor de mate waarin halskliermetastasen waren opgetreden, uitgedrukt in de N-stagering. Evenmin was deze relatie aantoonbaar voor het Stadium (S). Ook voor de overlevingskans na 5 jaar werd geen aantoonbare relatie met de histopathologische diagnose gevonden.

Er was geen relatie aantoonbaar tussen het aantal lymfocyten *in en om* de tumor en de T- en N-stagering, het Stadium en de overlevingskans na 5 jaar. Op grond daarvan konden wij „lymfocyttaire infiltratie” alleen, niet als kenmerk aanvaarden voor het al dan niet bestaan van „lymfo-epitheliale tumoren”. Veronderstelde lymfo-epitheliale tumoren gedragen zich ook niet wezenlijk anders dan andere maligne tumoren van de nasofarynx, terwijl ook ten aanzien van de overlevingskans na 5 jaar geen kenmerkende verschillen, ten gunste of ten ongunste, met de histopathologische diagnosegroepen „maligne tumor” en ongedifferentieerd carcinoom werd aangetoond. Evenals het gebruik van de naam lymfo-epitheliale tumor in het algemeen menen wij dat ook het gebruik van termen als lymfo-epitheliale tumor type Schmincke, lymfo-epitheliale tumor type Regaud en lymfo-epitheliale tumor type Fossen achterwege gelaten kunnen worden. Wij menen dat er evenmin klinische argumenten kunnen worden aangevoerd voor ande-

re, minder gebruikelijke, histopathologische subtyperingen voor ongedifferentieerd carcinoom en „maligne tumor” in de nasofarynx.

De behandeling van de primaire tumor in de nasofarynx van het merendeel van onze patiënten was voornamelijk radiologisch. Naast een radiotherapeutische behandeling werden 15 patiënten tevens met electrocoagulatie, 3 patiënten tevens met chemotherapie en 2 patiënten tevens door middel van een neurochirurgische ingreep behandeld. De resultaten van de behandeling van de primaire tumor werden beoordeeld naar het al dan niet optreden van een lokaal recidief in de nasofarynx bij patiënten die na 18 maanden in leven waren en bij patiënten die binnen 18 maanden overleden waren en die bovendien onder andere een lokaal recidief hadden. Het blijkt dat het optreden van een lokaal recidief bij onze patiënten gekorreleerd was met de uitbreiding van de primaire tumor, uitgedrukt in de T-stagering, en met de hoogte van de tumordosis uitgedrukt in rad.

In het ons ter beschikking staande patiëntenmateriaal konden wij geen verband aantonen tussen de kans op het optreden van een lokaal recidief, de veldgrootte en de tijd waarin de totale tumordosis was toegediend. Het is achteraf niet mogelijk om met behulp van ons materiaal te onderzoeken welke andere factoren — zo deze er al zijn, zoals de wijze van bestralen, de localisatie van de velden en de gebruikte bestralingsapparatuur — hierop een invloed zouden kunnen hebben.

Bestraling van halskliermetastasen was in ons patiëntenmateriaal op zoveel verschillende wijzen en met dermate wisselende bestralingsdoses, veldgroottes en doses/tijd relaties verricht, dat geen goede evaluatie mogelijk is, mede omdat het locale recidief in de nasofarynx op zichzelf reeds weer van hernieuwde metastasering oorzaak kon zijn. Uit het optreden van halskliermetastasen bij circa ¼ van de patiënten die bij het begin van de behandeling klinisch geen tekenen van halskliermetastasen toonden, menen wij te mogen konkluderen dat profylactische bestraling van de hals bij patiënten met een maligne tumor in de nasofarynx aangewezen is.

Alle maligne tumoren met uitzondering van lymfo- en reticulosarcomen in de nasofarynx moeten ons inziens behandeld worden als carcinoomen. Zolang geen betere behandelingsmethode ontwikkeld is, bevelen wij radiotherapie aan. Een primaire tumor in de nasofarynx zonder tekenen van halskliermetastasen, of hematogene metastasen ($T_0-N_0M_0$) op het moment van de behandeling moet een tumordosis van 5000-7000 rad in de primaire tumor krijgen, waarbij de frac-

tionering zodanig plaats moet vinden dat wekelijks 1000-1500 rad gegeven wordt, terwijl het veld zodanig gekozen moet worden dat de schedelbasis en het achterste deel van de neus in het veld betrokken worden. Een oppervlakte van 50 cm² lijkt ons niet overdreven. De velden gericht op de halslymfklieren moeten goed op het veld bestemd voor de primaire tumor aansluiten. Een profylactische tumordosis van 3000-4000 rad achten wij aangewezen.

Indien reeds halskliermetastasen aantoonbaar zijn ($T_{0-4}N_{1-3}M_0$) moeten de bestralingsvelden alle klieren omvatten. Het is in dit geval niet goed meer mogelijk hoge tumordoses, zoals voor de primaire tumor alleen, toe te dienen. Wij stellen daarom een palliatieve behandeling voor waarbij de primaire tumor en de halskliermetastasen een tumordosis van 4000-6000 rad krijgen toegediend. De fractionering moet wederom zodanig plaatsvinden dat 1000-1500 rad per week wordt gegeven.

Lymfo- en reticulosarcomen vormen op dit alles een uitzondering. Bij deze tumoren kan men volstaan met het geven van lagere doses (circa 4000 rad).

De prognose van de patiënten uit onze serie steekt, ondanks de moeilijk te interpreteren behandelingsresultaten, nog niet zo slecht af tegen de prognose die in de literatuur voor tumoren uitgaande van de nasofarynx vermeld staat. Met de actuarische methode volgens Berkson & Gage (1950) berekenden wij de overlevingskans per jaar in procenten van onze 251 patiënten. Deze is als volgt:

0— 1 jaar	100 %	6— 7 jaar	27,9 %
1— 2 jaar	66,1 %	7— 8 jaar	26,9 %
2— 3 jaar	47,0 %	8— 9 jaar	25,8 %
3— 4 jaar	39,9 %	9—10 jaar	23,6 %
4— 5 jaar	33,5 %	10—11 jaar	22,3 %
5— 6 jaar	28,8 %	11—∞ jaar	21,5 %

Wij hebben de onderlinge samenhang van Stadium, histopathologische diagnose, „lymfocyttaire infiltratie”, radiotherapie van de primaire tumor en de overlevingskans na 5 jaar, statistisch geanalyseerd. Deze factoren werden in eerste instantie twee aan twee op hun onderlinge verband onderzocht, uitgesplitst naar hun invloed op de prognose (5-jaars overleving). Het blijkt dat het Stadium waarin de patiënt voor behandeling komt als enige van de bovengenoemde factoren een aantoonbare relatie heeft met de prognose. De histopathologische diagnose, de „lymfocyttaire infiltratie” en zelfs de radiotherapie voor zover daarover een oordeel mogelijk was, vormen in onze serie van 251 pa-

tiënten geen betekenis hebbende factor voor de overlevingskans na 5 jaar. Het is mogelijk dat indien een meer intensieve radiotherapeutische behandeling bij onze patiënten zou zijn toegepast, wel een invloed daarvan aantoonbaar zou zijn geweest. Het is evenwel ook mogelijk dat het maligne proces reeds voordat met de behandeling begonnen werd hematogene metastasen gevormd had, waardoor niet verwacht mocht worden dat de locale therapie enige invloed heeft op de prognose. Een uitwerking van deze gedachte is helaas met behulp van de ons ter beschikking staande gegevens niet mogelijk.

LITERATUUR

- ABOULKER, P., 1912
Geciteerd door Baranger, A., 1926
- ACHESON, E. D., R. H. COWDELL, E. H. HADFIELD, et al.
Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry.
Brit. Med. J. 2 (1968) 587—596
- ACHESON, E. D., R. H. COWDELL, B. JOLLES
Nasal cancer in the Northamptonshire boot and shoe industry.
Brit. Med. J. 1 (1970) 385—393
- ACHESON, E. D., E. H. HADFIELD, R. G. MACBETH
Carcinoma of the nasal cavity and accessory sinuses in woodworkers; preliminary communication.
Lancet 1 (1967) 311—312
- AIRD, I., H. H. BENTALL
Relationship between cancer of stomach and ABO blood groups.
Brit. Med. J. 1 (1953) 216—227
- ALBRECHT, R.
Maligne Geschwülste des Nasenrachens; die Nasenrachentumoren und ihre Behandlung.
Arch. Ohr. Nas. Kehlk. Heilk. 175 (1959) 24—68, 217—221
- ALI, M. Y.
Distribution and character of the squamous epithelium of the human nasopharynx.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 138—146
- ALI, M. Y.
Histology of the human nasopharyngeal mucosa.
J. Anat. 99 (1965) 657—672
- ATKINSON, L., G. C. SCOTT
Cancer of the nasopharynx in Australia 1953—1963; some clinical features and results.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 222—228
- AVELLIS, G., 1891
Geciteerd door Godtfredsen, 1944
- BAILAR, J. C.
Race, environment, and family in the epidemiology of cancer of the nasopharynx.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 101—105
- BAKER, R. D.
Postmortem examination; specific methods and procedures.
Philadelphia, Saunders, 1967, p. 42—59
- BARANGER, A.
Contribution à l'étude des tumeurs malignes du nasopharynx.
Thèse Paris, 1926
- BERG, J. M. VAN DEN
Medische macht en medische ethiek.
Nijkerk, Callenbach, 1969
- BERKSON, J., R. P. GAGE
Calculation of survival rates for cancer.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 25 (1950) 270—286
- BLOOM, S. M.
Cancer of the nasopharynx.
Laryngoscope 71 (1961) 1207—1260
- BONNE, C.
Cancer and human races.
Amer. J. Cancer 30 (1937) 435—454
- BONNE, C.
Reticuloendothelioma lymphoglandulae colli lateralis.
Geneesk. T. Ned.-Ind. 74 (1934) 692—693
- BREUR, K.
Groei en stralengevoeligheid van gezwellen bij de mens.
Proefschr. Leiden, 1965
- BUELL, P.
Nasopharyngeal cancer in Chinese of California.
Brit. J. Cancer 19 (1965) 459—470
- BURKE, T.
Nasopharyngeal carcinoma in tissue culture.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 198—202
- BURKE, T.
Tissue culture studies on nasopharyngeal cancer.
Singapore Med. J. 6 (1965) 75—79
- BURKITT, D.
Nasopharyngeal cancer in Eastern Africa.
in: Racial and geographical factors in tumour incidence.
Edinburgh, Univ. Press, 1967, p. 207—208
- Cancer incidence in Sweden 1958,
by RINGERTZ, N., A. A. SJOESTROEM, J. ERICSON, et al.
Stockholm, Swed. Cancer Registry Nat. Board Health, 1960
- Cancer incidence in Sweden 1959,
by RINGERTZ, N., B. TOERNBERG, A. SJOESTROEM, et al.
Stockholm, Nat. Board Health Cancer Registry, 1962
- Cancer incidence in Sweden 1960,
by RINGERTZ, N., B. TOERNBERG, A. SJOESTROEM, et al.
Stockholm, Nat. Board Health Cancer Registry, 1963
- CAPPELL, D. F.
On lymphoepithelioma of the nasopharynx and tonsils.
J. Path. Bact. 39 (1934) 49—64
- CAPPELL, D. F.
The pathology of nasopharyngeal tumours.
J. Laryng. 53 (1938) 558—580

- CASTELLANI, 1911
Geciteerd door Baranger, A., 1926
- CAZALAS, G.
Les espaces intra- et péri-pharyngiens.
Thèse Lyon, 1938
- CHAKRAVORTY, R. C., E. L. FRAZELL
Nasopharynx cancer; a 20-year review of end results.
Acta Un. Int. Cancr. **16** (1960) 1333—1336
- CHANG, C. P., et al.
Clinical staging of nasopharyngeal cancer.
Zhonghua Fangshexue Zazhi **10** (1965) 457—459
Sci. Abstr. China **4** (1966) no. 2, p. 26—27
- CHIA, K. B.
Radiotherapy in treatment of carcinoma of the nasopharynx.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 218—221
- CITELLI, S.
Ueber 10 Fälle von primären malignen Tumoren des Nasenrachens.
Z. Laryng. Rhinol. **4** (1911) 331—346
- CITELLI, S., U. CALAMIDA
Beitrag zu Lehre von den Epitheliomen des Nasenrachens.
Arch. Laryng. Rhinol. **13** (1903) 273—288
- CLIFFORD, P.
The administration of chemotherapeutic agents in the treatment of advanced head and neck cancer.
J. Laryng. **78** (1964) 350—373
- CLIFFORD, P.
Carcinoma of the nasopharynx in Kenya.
E. Afr. Med. J. **42** (1965) 373—396
- CLIFFORD, P.
Chemotherapy for nasopharyngeal cancer in Kenya.
E. Afr. Med. J. **42** (1965) 260—270
- CLIFFORD, P.
Malignant disease of the nasopharynx and paranasal sinuses in Kenya.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 82—94
- CLIFFORD, P., J. L. BEECHER
Nasopharyngeal cancer in Kenya; clinical and environmental aspects.
Brit. J. Cancer **18** (1964) 25—43
- CLIFFORD, P., R. D. BULBROOK
Endocrine studies in African males with nasopharyngeal cancer.
Lancet **1** (1966) 1228—1231
- CLIFFORD, P., B. V. BHARDWAY, L. R. WHITTAKER
Intensive nitrogen mustard therapy with abdominal aortic occlusion in nasopharyngeal carcinoma.
Brit. J. Cancer **19** (1965) 51—71
- CLIFFORD, P., H. G. OETTGEN, J. L. BEECHER, et al.
Nitrogen mustard therapy with aortic occlusion in nasopharyngeal carcinoma.
Brit. Med. J. **1** (1963) 1256—1260
- COMPAIRED, C.
Contribution à l'étude clinique des tumeurs malignes du nasopharynx.
Arch. Int. Laryng. Otol. Rhinol. **20** (1905) 368—394
- COORAY, G. H.
Observations on malignant disease in Ceylon based on a study of 2,295 biopsies of malignant tumours.
Indian J. Med. Res. **32** (1944) 71—91
- DAS, T., G. M. TANEGA, M. R. CHADDAH, et al.
Nasopharyngeal carcinoma.
Ann. Otol. **63** (1954) 890—905
- DAVIES, J. N. P.
The pattern of African cancer in Uganda.
E. Afr. Med. J. **38** (1961) 483—491
- DAWE, C. J.
Neoplasm induced by polyoma virus in the upper respiratory tract of mice.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 179—196
- DELEMARRE, J. F. M., H. DE JAGER
Pathologie van de ouderdom.
Jaarb. Kankeronderz. Kankerbestr. **15** (1965) 235—245
- DELEMARRE, J. F. M., H. H. THEMANS
Adenocarcinomen van de neus en neusbijholten.
Ned. T. Geneesk. **114** (1970) wordt gepubliceerd
- DIGBY, K. H., F. Y. KHOO
Nasopharyngeal carcinoma.
in: Transactions of the Far East Association of Tropical Medicine 9th congress, Nanking, 1934, vol. 2.
Nanking, Nat. Health Admin., 1935
- DIGBY, K. H., W. L. FOOK, Y. T. CHE
Nasopharyngeal carcinoma.
Brit. J. Surg. **28** (1941) 517—537
- DISHOECK, H. A. E. VAN
Niet herkende maligne tumoren van de neus-keelholte.
Ned. T. Geneesk. **110** (1966) 1409—1411
- DJOJOPRANOTO, M., F. C. MARCHETTA
Nasopharyngeal malignant tumors in Surabaya and vicinity (Indonesia).
Arch. Otolaryng. **69** (1959) 155—159
- DJOJOPRANOTO, M., SOESILOWATI
Nasopharyngeal cancer in East Java (Indonesia).
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 43—46
- DOBSON, W. J.
Cervical lymphosarcoma; letter to the editor.
Chin. Med. J. **38** (1924) 786
- DURAND-FARDEL
Cancer de pharynx; ossification dans la substance musculaire du coeur.
Bull. Soc. Anat. Paris **12** (1837) 73—80

- ELMES, B. G. T., R. B. T. BALDWIN
Malignant disease in Nigeria; an analysis of 1,000 tumours.
Ann. Trop. Med. Parasit. **41** (1947) 321—328
- EPSTEIN, B. S.
Laminography in the diagnosis of nasopharyngeal tumours.
Radiology **56** (1951) 355—362
- ESCAT, E.
Maladies du pharynx.
Paris, Carré & Vaud, 1901
- EVISON, G.
Carcinoma of the nasopharynx.
Lancet **1** (1967) 157—158
- EWING, J.
Lymphoepithelioma.
Amer. J. Path. **5** (1929) 99—197
- EWING, J.
Neoplastic diseases; 4th ed.
Philadelphia, Saunders, 1940
- FLETCHER, G. H.
Textbook of radiotherapy.
Philadelphia, Lea & Febiger, 1966
- FLETCHER, G. H., R. R. MILLION
Malignant tumors of the nasopharynx.
Amer. J. Roentgen. **93** (1965) 44—55
- FLOUR
Considérations sur les tumeurs de la route pharyngienne.
Thèse Paris, 1873
- FOSSSEN, A.
Over halslymphkliergezwellen.
Geneesk. T. Ned.-Ind. **75** (1935) 1390—1395
- FOSSSEN, A.
Over maligne halslymphkliergezwellen.
Proefschr. Batavia, 1936
- FRAZELL, E. E., J. S. LEWIS
Cancer of the nasal cavity and accessory sinuses; a report of the management of 416 patients.
Cancer **16** (1963) 1293—1301
- FRESH, J. W., S. C. SUN, J. W. RAMPSCH
Nasopharyngeal carcinoma and environmental carcinogens.
in: *Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.*
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 124—129
- FRIEDMAN, I.
Nasopharyngeal carcinoma.
in: *Racial and geographical factors in tumour incidence.*
Edinburgh, Univ. Press, 1967, p. 189—206
- FURSTNER, H. J.
Over de tumoren van Schmincke en Fossen.
Proefschr. Amsterdam, 1962
- GARNJANA-GOONCHORN, S., N. CHANTARAKUL
Nasopharyngeal cancer at Siriraj hospital, Dhonburi, Thailand.
in: *Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.*
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 33—37
- GAY, I.
Nasopharyngeal malignancies.
Israel Med. J. **23** (1964) 264—269
- GEIST, R. M., U. V. PORTMAN
Primary malignant tumours of the nasopharynx.
Amer. J. Roentgen. **68** (1952) 262—271
- GELFLAND, M.
Malignancy in the African.
S. Afr. Med. J. **23** (1949) 1010—1016
- GERLINGS, P. G., D. DEN HOED
Diagnostiek en therapie der kwaadaardige neus-keelholte gezwellen.
Ned. T. Geneesk. **81** (1937) 581—589
- GIGNOUX, M., P. BERNARD
Tumeurs malignes de l'ethmoïde chez les travailleurs du bois.
J. Méd. Lyon **50** (1969) 731—736
- GODTFREDSSEN, E.
Ophthalmologic and neurologic symptoms at malignant nasopharyngeal tumours; clinical study comprising 454 cases; with special reference to histopathology and possibility of earlier recognition.
Acta Psychiat. Neurol. Scand. (1944) suppl. 34, p. 1—323
Acta Otolaryng. (1944) suppl. 59, p. 1—323
- GODTFREDSSEN, E., M. LEDERMAN
Diagnostic and prognostic roles of ophthalmoneurologic signs and symptoms in malignant nasopharyngeal tumors.
Amer. J. Ophthalm. **59** (1965) 1063—1064
- GODTFREDSSEN, E., M. LEDERMAN
Studies on the cavernous sinus syndrome; 2; diagnostic and prognostic roles of ophthalmoneurologic signs and symptoms in malignant nasopharyngeal tumours.
Acta Neurol. Scand. **41** (1965) 43—51
- HALLADE
Cancer de la partie supérieure du pharynx.
Thèse Paris, 1880.
Geciteerd door Godtfredsen, E., 1944
- HAMPERL, H.
Leichenöffnung Befund und Diagnose.
Berlin, Springer, 1964, p. 22—27
- HARA, H. J.
Cancer of the nasopharynx; review of the literature; report of 72 cases.
Laryngoscope **79** (1969) 1315—1324
- HERROLD, K. M.
Comparative carcinogenic effects of diethylnitrosamine by different routes of administration to Syrian hamsters.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. **5** (1964) 26

- HERROLD, K. M.
Induction of olfactory neuroepithelial tumors in Syrian hamsters by diethylnitrosamine.
Cancer 17 (1964) 114—121
- HERROLD, K. M., L. J. DUNHAM
Induction of tumors in Syrian hamsters with diethylnitrosamine (N-nitrosodiethylamine).
Cancer Res. 23 (1963) 773—777
- HEYMAN, 1890
Geciteerd door Baranger, A., 1926
- HO, H. C.
Nasopharyngeal carcinoma in HongKong.
in: *Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.*
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 58—63
- HO, H. C.
Radiological diagnosis of nasopharyngeal carcinoma with special reference to its spread through the base of the skull.
in: *Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.*
Copenhagen, Munksgaard, 1967, 238—246
- HO, J. H. C.
Persoonlijke mededeling aan Breur, K. 1969.
- HO, J. H. C., C. M. LAM, G. F. MAULDON
Electron beam therapy as a method of treatment of nasopharyngeal carcinoma.
in: *Electron beam therapy; proceedings of the second annual San Francisco cancer symposium.*
Basel, Karger, 1968, p. 183—212
Frontiers of radiation therapy and oncology, vol. 2
- HOFFMANN, F. L.
The mortality from cancer throughout the world.
Newark, Prudential Press, 1915
- HONGKONG CANCER REGISTRY; radiotherapy division
New cases of cancer diagnosed in Hongkong 1965.
Hongkong, Institute of Radiology, Queen Elisabeth Hospital
- HOU-JENSEN, K.
On the occurrence of post-nasal space tumours in Kenya.
Brit. J. Cancer 18 (1964) 58—68
- HOWES, 1903
Geciteerd door Baranger, A., 1926
- HSIEH, C. K., C. C. LI, H. C. MIN, et al.
Clinical analysis of 1,000 cases of nasopharyngeal carcinoma, with particular reference to early diagnosis and clinical types of late cases.
Chin. Med. J. 84 (1965) 767—780
- HU, C. H., YANG
A decade of progress in morphologic pathology.
Chin. Med. J. 79 (1959) 409—422
- HUANG, S. C.
Survival rates of nasopharyngeal tele-cobalt unit; an analysis of 333 cases in 5 years.
J. Formosa Med. Ass. 63 (1964) 246—252

- JACKSON, C.
Primary carcinoma of nasopharynx; table of cases.
J. Amer. Med. Ass. 37 (1901) 371—377
- JACOD, M.
Sur la propagation intracranienne des sarcomes de la trompe d'Eustache.
Rev. Neurol. 28 (1921) 33—38
- JACOD, M.
A propos des cancers péritubaires et de leur propagation endocranienne.
Rev. Otoneuroophthal. 11 (1933) 411—417
- JACOD, M.
Sur les sarcomes de la trompe d'Eustache.
in: *Congrès de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie* 1914
- JOHNSON JR., T. H., A. E. GREEN JR., E. N. RISE
Nasopharyngography; its technic and uses.
Radiology 88 (1967) 1166—1169
- JOLLY, J.
La bourse de Fabricius et les organes lymphoépithéliaux.
Arch. Anat. Micr. Morph. Exp. 16 (1914—1915) 363—547
- JONGKEES, L. B.W., in diskussie met D. LAING
Virus as the cause of rhinopharyngeal carcinoma.
Acta Otolaryng. 67 (1969) 190—199
- JOVIN, J.
Les lympho-épithéliomes du pharynx; étude histologique, clinique et radiothérapeutique.
Ann. Mal. Oreil. Larynx 49 (1926) 729—758
- JUNG, P. F.
Familial tendency of nasopharyngeal carcinoma; a report of cases.
Pacif. Med. Surg. 73 (1965) 242—243
- JUNG, P. F., C. YU
Nasopharyngeal cancer in China.
Postgrad. Med. 33 (1963) A77—A82
- KEEN, P., N. G. DE MOOR, M. P. SHAPIRO, et al.
Aetiology of respiratory tract cancer in South African Bantu.
Brit. J. Cancer 9 (1955) 528—538
- KIMMEL, H. J. C.
Over maligne tumoren in de neus en neusbijholten.
Proefschr. Amsterdam, 1960
- KROMPECHER, E.
Der Basalzellenkrebs.
Jena, Fischer, 1903
- LAING, D.
Nasopharyngeal carcinoma in the Chinese in Hong Kong.
Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 71 (1967) 934—950
- LAING, D.
Persoonlijke mededeling, 1966
- LAING, D.
Prognostic significance in early diagnose of nasopharyngeal carcinoma.
Paper, read at the VIIth international congress of oto-rhino-laryngology, Tokyo, 1965

- LAING, D.
Virus as the cause of rhinopharyngeal carcinoma.
Acta Otolaryng. 67 (1969) 190—199
- LAMBERT, V.
Malignant disease of the post-nasal space.
J. Laryng. 74 (1960) 1—21
- LAVAL, F.
Des tumeurs malignes du nasopharynx.
Thèse Toulouse, 1904
- LAWLEY, M.
A pathological study of 170 cases of nasopharyngeal cancer.
Med. J. Malaya 10 (1955) 126—156
- LEDERMAN, M.
Cancer of the nasopharynx.
Springfield, Thomas, 1961
- LEDERMAN, M.
Cancer of the pharynx; a study based on 2,417 cases with special reference to radiation treatment.
J. Laryng. 81 (1967) 151—172
- LEDERMAN, M., R. F. MOULD
Radiation treatment of cancer of the pharynx; with special reference to telecobalt therapy.
Brit. J. Radiol. 41 (1968) 251—274
- LEVIE, B., D. DEN HOED
Onze methodiek van de röntgenbestraling bij pharynxgezwellen.
Ned. T. Geneesk. 80 (1936) 715
- LEVIE, B.
The treatment of malignant tumors of the upper respiratory tract; review and follow-up of 199 cases treated over a period of 10 years, 1949—1959.
Proc. Staff Meet. Beilinson Hosp. (1961) suppl. 10, p. 59—85
- LIANG, P. C.
Studies on nasopharyngeal carcinoma in Chinese; statistical and laboratory investigations.
Chin. Med. J. 83 (1964) 373—390
- LOKE, Y. W.
Lymphoepitheliomas of the cervical lymph nodes.
Brit. J. Cancer 19 (1965) 482—485
- LOKE, Y. W.
Nasopharyngeal cancer in the Malays.
Brit. J. Cancer 20 (1966) 226—230
- LORING, M. F.
Malignant tumors of the nasopharynx.
Amer. J. Roentgen. 93 (1965) 36—43
- LOTZBECK, C.
Primäres Carcinoma der Schilddrüse; Carcinom des Unterkiefers und des Schädelbasis; Tod unter Blutungen.
Deutsch. Klin. 12 (1859) 122—123
- MACBETH, R.
Malignant disease of the paranasal sinuses.
J. Laryng. 79 (1965) 592—612
- MARTIN, H. E., A. V. BLADY
Cancer of the nasopharynx.
Arch. Otolaryng. 32 (1940) 692—727
- MARTINEZ, E.
El cancer de la naso-faringe en los Chinos.
Bol. Liga Cáncer Habana 15 (1940) 276—278
- MARTINSON, F. D.
Cancer of the nasopharynx in Nigeria.
J. Laryng. 82 (1968) 1119—1128
- MAXIMOV, A. A., W. BLOOM
Textbook of histology; 6th ed.
Philadelphia, Saunders, 1952
- MEINSMA, L.
Persoonlijke mededeling, 1967
- MEINSMA, L.
Resultaten behandeling kankerpatiënten; vijfjaarsoverlevingscijfers op basis van gegevens, verkregen door de registratie en follow-up van 27.600 kankerpatiënten in de jaren 1956—1958 door de Centrale Kankerregistratie.
Amsterdam, Land. Org. Kankerbestr., 1965
- MEKIE, D. E. C., M. LAWLEY
Nasopharyngeal carcinoma; I; clinical analysis of 120 cases.
Arch. Surg. 69 (1954) 841—848
- MIHAUX, L.
Carcinom de base du crâne.
Mémoires 1845.
Geciteerd door Laval, F., 1904
- MILLION, R. R., G. H. FLETCHER, R. M. JESSE JR.
Evaluation of elective irradiation of the neck for squamous cell carcinoma of the nasopharynx, tonsillar fossa, and base of tongue.
Radiology 80 (1963) 973—988
- MILOSEW, B.
Geciteerd door Burkitt, D., 1967
- MONBOUYRAN, A.
Les tumeurs rares du nasopharynx; étude clinique et thérapeutique.
Thèse Paris, 1895
- MONCALLI, 1893
Geciteerd door Baranger, A., 1926
- MORGAN, N. V., G. EVISON
Contrast radiography in the follow-up of nasopharyngeal tumours.
J. Laryng. 80 (1966) 699—705
- MOSS, W. T.
Therapeutic radiology; 2nd ed.
St. Louis, Mosby, 1965
- MUEHLFARTH, M.
Ueber maligne Geschwülste des Nasenrachenraumes.
Proefschr. Köln, 1893
- MUIR, C. S.
Cancer of the buccal cavity and nasopharynx in Singapore.
Brit. J. Cancer 16 (1962) 583—591

MUIR, C. S., K. SHANMUGARATNAM

The incidence of nasopharyngeal cancer in Singapore.

in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.

Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 47—53

MYAJI, T.

Carcinoma of the nasopharynx and related organs in Japan based on mortality, morbidity and autopsy studies.

in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.

Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 29—32

NATH, V., K. S. GREWAL

Cancer in India.

Indian J. Med. Res. 24 (1937) 633—666

25 (1938) 149—190

26 (1939) 785—832

NATIONAL VITAL STATISTICS

Deaths from 255 selected causes, by month; United States, 1959, vol. II, and 1960 and 1961, vol. II-mortality, part A.

Washington, U. S. Governm. Print. Off., 1964

NEW, G. B.

Syndrome of malignant tumors of the nasopharynx; a report of seventy-nine cases.

J. Amer. Med. Ass. 79 (1922) 10—14

NEW, G. B., J. H. CHILDREY

Tumors on the tonsil and pharynx.

Arch. Otolaryng. 14 (1931) 713—730

NEW, G. B., W. STEVINSON

End results of treatment of malignant lesions of nasopharynx.

Arch. Otolaryng. 38 (1943) 205—209

NORDBERG, U. B., H. OLIVECRONA

Roentgen irradiation at 200 KV of neoplasms of the nasopharynx; technique and dose distribution.

Acta Radiol. [Ther.] 4 (1966) 305—310

NOVICK, W. H., G. SHIMO, D. R. RYDER, et al.

Malignant neoplasms of the nasopharynx.

Canad. Med. Ass. J. 93 (1965) 303—308

OLD, L. J., E. A. BOYSE, M. F. OETTGEN, et al.

Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells.

Proc. Nat. Acad. Sci. 56 (1966) 1699—1704

OPPIKOFER, E.

Ueber die primären malignen Geschwülste des Nasenrachenraumes.

Arch. Laryng. Rhinol. 27 (1913) 526—564

PANEBIANCO, G., F. BONO, F. FACCIOLI

I tumori del rinofaringe; considerazioni clinico-statistiche e radioterapiche su 214 casi.

Radiol. Radioter. Fis. Med. 19 (1964) 71—112

PANG, L. Q.

Carcinoma of the nasopharynx.

Ann. Otol. 68 (1959) 356—371

PANG, L. Q.

Carcinoma of the nasopharynx; experiences with 66 patients.

Arch. Otolaryng. 82 (1965) 622—628

PANTANGCO, E. E., G. F. BASA, M. CANLAS

A survey of nasopharyngeal cancers among Filipinos; a review of 203 cases.

in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.

Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 38-42

PAULIAC, L.

Contribution à l'étude des sarcomes du nasopharynx.

Thèse Paris, 1911

PERCY, J. F., 1938

Geciteerd door:

Hauser, I. J., D. H. Brownell

Malignant neoplasms of the nasopharynx.

J. Amer. Med. Ass. 111 (1938) 2467—2473

PLATAU, 1897

Geciteerd door Baranger, A., 1926

POLUNIN, I.

The ways of life of peoples with high rates of nasopharyngeal carcinoma.

in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.

Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 106—111

PROETZ, A. W.

Respiratory air currents and their clinical aspects.

J. Laryng. 67 (1953) 1—27

QUICK, D., M. CUTLER

Transitional cell epidermoid carcinoma.

Surg. Gynec. Obstet. 45 (1927) 320—331

QUISENBERRY, W. B., D. REIMANN-JASINSKI

Ethnic differences in nasopharyngeal cancer in Hawaii.

in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.

Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 77—81

REGAUD, C., L. REVERCHON

Sur un cas d'épithéliome épidermoïde développé dans le massif maxillaire supérieure, étendu aux téguments de la face, aux cavités buccale, nasale et orbitaire, ainsi qu'aux ganglions du cou, guéri par la curiethérapie.

Rev. Laryng. 42 (1921) 369—378

REVERCHON, L., H. COUTARD

Lympho-épithéliome de l'hypopharynx.

C. R. Soc. Franc. Otol. Laryng. Rhinol. 34 (1921) 209—214

RHODES, 1907

Geciteerd door Baranger, A., 1926

- RODÉ, I.
General radiation therapy.
Budapest, Akad. Kiado, 1966
- ROSE, F., F. LEMAITRE
De l'hémiplégie palato-laryngée.
Ann. Mal. Oreil. Laryng. 33 (1907) 467—526
- ROUVIÈRE, H.
Anatomie des lymphatiques de l'homme.
Paris, 1932
- SARASIN, R.
Les manifestations successives des épithéliomes des muqueuses de la cavité buccale; sont-elles des récidives vraies ou résultent-elles de nouvelles cancerisations?
Radiophys. Radiother. 3 (1933) 33—76
- SCANLON, P. W., R. E. RHODES, L. B. WOOLNER, et al.
Cancer of the nasopharynx; 142 patients treated in the 11 year period 1950—1960.
Amer. J. Roentgen. 99 (1967) 313—325
- SCHMINCKE, A.
Ueber lymphoepitheliale Geschwülste.
Beitr. Path. Anat. 58 (1921) 161—170
- SCHREIBER, 1896
Geciteerd door Baranger, A., 1926
- SCHWEICH, 1867
Tumeur fibro-plastic de la base du crâne.
Bull. Soc. Anat. Paris (1867) 256
Geciteerd door Baranger, A., 1926
- SEOW, L. J., S. B. KWA, C. G. TEOH
A preliminary survey of ABO blood group frequency in nasopharyngeal carcinoma in Chinese patients.
Singapore Med. J. 5 (1964) 93—95
- SHANMUGARATNAM, K.
Cancer of the nasopharynx in South-East Asia.
Bull. Un. Int. Cancr. 3 (1965) no. 1, p. 6
- SHANMUGARATNAM, K.
Nasopharyngeal carcinoma in Asia.
in: Racial and geographical factors in tumour incidence.
Edinburgh, Univ. Press, 1967, p. 169—188
- SHANMUGARATNAM, K., J. HIGGINSON
Aetiology of nasopharyngeal carcinoma; report on a retrospective survey in Singapore.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 130—137
- SHAPIRO, M. P., P. KEEN, L. COHEN, et al.
Malignant disease in the Transvaal; III; cancer of the respiratory tract.
S. Afr. Med. J. 29 (1955) 96—101
- SHEDD, D. P., C. F. VON ESSEN, H. EISENBERG
Cancer of the nasopharynx in Connecticut 1935 through 1959.
Cancer 20 (1967) 508—511
- SHU YEH
A histological classification of carcinomas of the nasopharynx with a critical review as to the existence of lymphoepithelioma.
Cancer 15 (1962) 895—920
- SHU YEH
Histology of nasopharyngeal cancer.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 147—152
- SIMMONS, M. W., I. M. ARIEL
Cancer of the nasopharynx; report of 150 cases.
Surg. Gynec. Obstet. 88 (1949) 763—775
- SNELL, K. C., H. L. STEWART, 1964
Geciteerd door Dawe, C. J., 1967
- SNOW, G. B.
Intra-arteriële infusie met cytotoxica bij maligne tumoren speciaal in het stroomgebied van de arteria carotis externa.
Proefschr. Amsterdam, 1966
- SORGNON, 1915
Geciteerd door Baranger, A., 1926
- STEINER, P. E.
Cancer: race and geography; some etiological, environmental, ethnological, epidemiological, and statistical aspects in Caucasoids, Mongoloids, Negroids and Mexicans.
Baltimore, Williams & Wilkins, 1954
- STRANDQVIST, M.
Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung; Erfahrungen aus dem Radiumhemmet an 280 Haut und Lippenkarzinomen.
Acta Radiol. (1944) suppl. 45
- STURTON, S. D., H. L. WEN, O. G. STURTON
Etiology of cancer in the nasopharynx.
Cancer 19 (1966) 1666—1669
- SUIT, H., R. LINDBERG, G. H. FLETCHER
Prognostic significance of extent of tumor regression at completion of radiation therapy.
Radiology 84 (1965) 1100—1107
- SVOBODA, D. J., F. R. KIRCHNER, K. SHANMUGARATNAM
The fine structure of nasopharyngeal carcinomas.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 163—171
- SVOBODA, D., F. KIRCHNER, K. SHANMUGARATNAM
Ultrastructure of nasopharyngeal carcinomas in American and Chinese patients; an application of electron microscopy to geographic pathology.
Exp. Mol. Path. 4 (1965) 189—204
- SYMONDS, 1896
Geciteerd door Baranger, A., 1926
- TEOH, T. B.
Epidermoid carcinoma of the nasopharynx among Chinese; a study of 31 necropsies.
J. Path. Bact. 73 (1957) 451—465

- THOMAS, J. E., A. G. WALTZ
Neurological manifestations of nasopharyngeal malignant tumors.
J. Amer. Med. Ass. **192** (1965) 95—98
- THOMSON, J. O.
Cervical lymphosarcomas, with an analysis of 90 cases.
Chin. Med. J. **37** (1923) 1001—1010
- TODD, P. J.
Some practical points in the surgical treatment of cervical tumours.
Chin. Med. J. **35** (1921) 21—25
- TROTTER, W.
Certain clinically obscure malignant tumours of the nasopharyngeal walls.
Brit. Med. J. **2** (1911) 1057—1059
- UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER
Malignant tumours of the buccal cavity, including the lip, the pharynx and the larynx.
Geneva, Un. Int. Cancer, 1963
- VAETH, J. M.
Adenocarcinoma of the nasopharynx.
Radiology **84** (1965) 409—411
- VAETH, J. M.
Nasopharyngeal malignant tumors; 82 consecutive patients treated in a period of 22 years.
Radiology **74** (1960) 364—372
- VAETH, J. M.
Radiation therapy of locally recurrent nasopharyngeal cancer.
Radiol. Clin. **33** (1964) 72—76
- VEILLON, F. T.
Contribution à l'étude des tumeurs malignes du nasopharynx.
Thèse Paris, 1874
Geciteerd door Godtfredsen, 1944
- VERHAART, W. J. C.
Over tumor vorming in de schedelbasis.
Geneesk. T. Ned.-Ind. **78** (1938) 451—458
- VERNET, M.
Les paralysies laryngées associées.
Thèse Lyon, 1916
Geciteerd door Godtfredsen, 1944
- WALSH, R. J.
The physical anthropology of races with a high incidence of nasopharyngeal cancer.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 112—118
- WANG, C. C., J. B. LITTLE, M. D. SCHULZ
Cancer of the nasopharynx, its clinical and radiotherapeutic considerations.
Cancer **15** (1962) 921—926
- WANG, D. Y., R. D. BULBROOK, P. CLIFFORD
Plasma-testosterone levels in Kenyan men in relation to cancer of the nasopharynx.
Lancet **2** (1966) 1342—1344

- WASSERMAN, 1896
Geciteerd door Baranger, A., 1926
- WILLIS, R. A.
Pathology of tumours; 3rd ed.
London, Butterworths, 1960
- WOOTTON, P., S. T. CANTRIL
Comparison of the use of standard depth dose data at 250 Kvp and 20 Mev by direct measurement of tumor exposure dose in vivo.
Radiology **72** (1959) 726—734
- WORTH, R. M., R. VALENTINE
Nasopharyngeal carcinoma in New South Wales, Australia.
in: Cancer of the nasopharynx; a symposium organized by the International Union Against Cancer.
Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 73—76
- YANG, C., et al.
Studies on histological classification and histogenesis of nasopharyngeal carcinoma (suppl.).
in: Abstracts of papers of first nasopharyngeal carcinoma conference in Canton, 1961.
Geciteerd door Liang, P. C., 1964
- ZIPPIN, C., I. S. TEKAWA, K. U. BRAGG, et al.
Studies on heredity and environment in cancer of the nasopharynx.
J. Nat. Cancer Inst. **29** (1962) 483—490

MALIGNE NASOFARYNGEALE NEOPLASMATA

Enige aspecten betreffende het ontstaan, de kliniek en de histopathologie van maligne tumoren in de nasofarynx.



BIJLAGE

FIGUREN EN SUMMARY

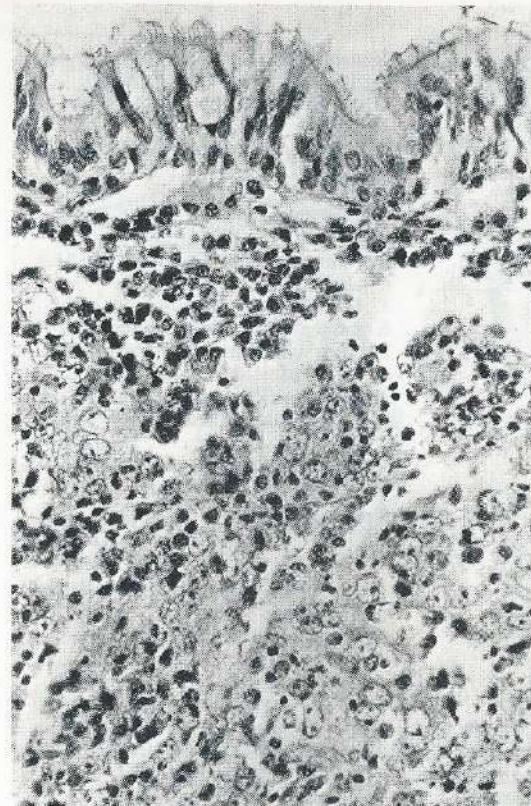


fig. 1

Sub-epitheliale groeiwijze van een maligne nasofaryngeale tumor. Histopathologische diagnose: ongedifferentieerd carcinoom.

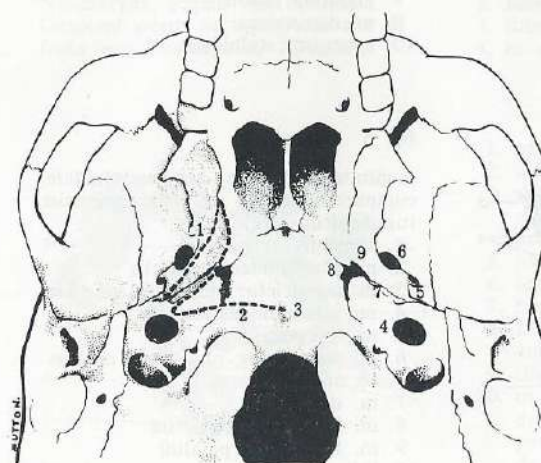


fig. 2

De aanhechtingsplaatsen van de fascia pharyngea aan de schedelbasis (Lederman).

1. lamina externa (faryngeale deel van de fascia buccopharyngea)
2. lamina interna (fascia pharyngobasilaris)
3. tuberculum pharyngeum
4. canalis caroticus
5. spina ossis sphenoidalis
6. foramen ovale
7. fissura petro-sphenoidalis
8. foramen lacerum (mediale deel)
9. fossa scaphoidea

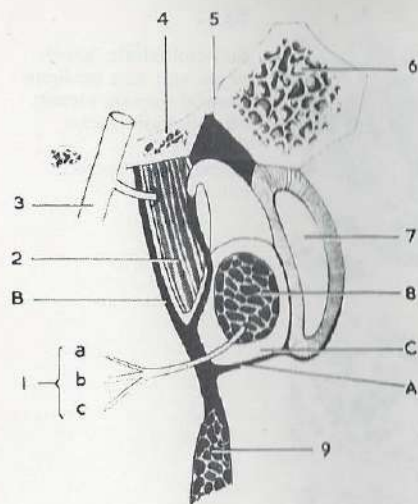


fig. 3

Verhouding van de fascia pharyngea tot de tuba auditiva (Cazalas). (Doorsnede loodrecht op lange as van de tuba.)

1. plexus pharyngeus:
 - a) N. IX
 - b) N. X
 - c) truncus sympathicus
2. m. tensor veli palatini
3. ramus mandibularis van N. V
4. corpus ossis sphenoidalis
5. fissura petro-sphenoidalis
6. pars petrosa ossis temporalis
7. fossa van Rosenmüller
8. m. levator veli palatini
9. m. constrictor pharyngeus superior
- A) lamina interna } fascia pharyngea
- B) lamina externa }
- C) fascie-ruimte rond de m. levator veli palatini.

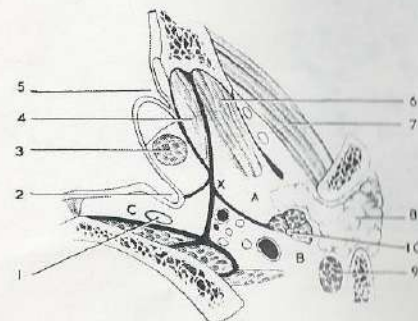


fig. 4

Horizontale snede door de parafaryngeale ruimte (Cazalas).

- A) prestyloïdale } compartiment
- B) retrostyloïdale } van de parafaryngeale ruimte
- C) retrofaryngeale }
1. retrofaryngeale lymfklier (Rouvière)
2. fossa van Rosenmüller
3. m. levator veli palatini
4. m. tensor veli palatini
5. tuba auditiva
6. m. pterygoideus medialis
7. m. pterygoideus lateralis
8. glandula parotis
9. m. digastricus
10. processus styloideus

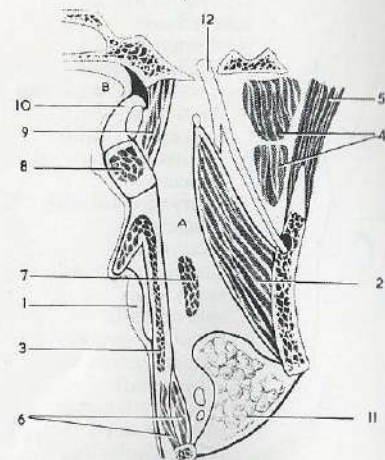


fig. 5

Sagittale snede door het prestyloïdale compartiment van de parafaryngeale ruimte (Rouvière).

1. tonsilnis
2. m. pterygoideus medialis
3. m. constrictor pharyngis superior
4. m. pterygoideus lateralis
5. m. temporalis
6. m. constrictor pharyngis medius en m. hyoglossus
7. m. digastricus
8. m. levator veli palatini
9. m. tensor veli palatini
10. tuba auditiva
11. glandula submandibularis
12. ramus mandibularis van N. V
- A) parafaryngeale ruimte
- B) fossa van Rosenmüller.

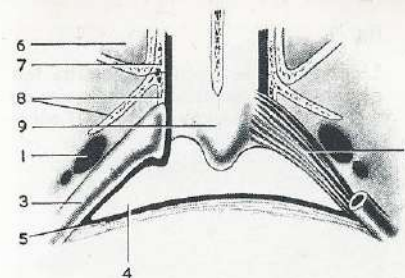


fig. 6

De fossa van Rosenmüller van bovenaf gezien (Prentiss).

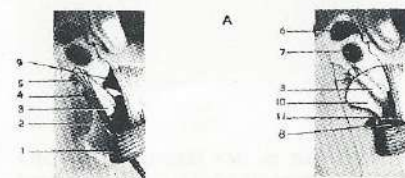


fig. 7

Nasofarynx, gezien van dorsaal. Getoond wordt de topografie van de fossa van Rosenmüller (Cazalas).

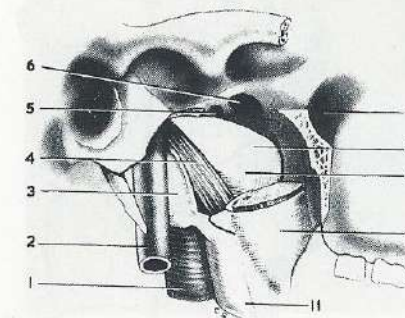


fig. 8

De topografische verhouding van de fossa van Rosenmüller tot de parafaryngeale ruimte (Cazalas).

1. foramen ovale
2. m. levator veli palatini
3. tuba auditiva
4. fossa van Rosenmüller
5. lamina interna van de fascia pharyngea
6. sinus maxillaris
7. os palatinum
8. lamina medialis en lateralis processus pterygoidei
9. palatum molle

A

1. m. constrictor pharyngis superior
2. m. levator veli palatini
3. tuba auditiva
4. foramen ovale
5. foramen spinosum
6. foramen jugulare
7. canalis caroticus
8. lumen van de nasofarynx
9. mediale deel van het foramen lacerum
10. rostrale grens van de fossa van Rosenmüller
11. ligamentum longitudinale anterius

B

Verhouding van de slijmvliebsbekleding van de fossa van Rosenmüller tot de tuba auditiva. De -variabele- diepte is aangegeven door een onderbroken lijn. Indien de fossa ondiep is, wordt de apex ingenomen door fascie.

1. fascie
2. fossa van Rosenmüller
3. tuba auditiva
4. m. constrictor pharyngis superior

1. m. constrictor pharyngis superior
2. a. carotis interna
3. slijmvliebsbekleding van de fossa van Rosenmüller
4. m. levator veli palatini
5. foramen spinosum
6. foramen ovale
7. foramen spheno-palatinum
8. kraakbenige deel van de tuba auditiva
9. fibreuze deel van de tuba auditiva
10. m. tensor veli palatini, omgeven door de lamina externa van de parafaryngeale fascie; deze vormt de mediale begrenzing van het bovenste deel van de parafaryngeale ruimte
11. lamina externa van de fascia pharyngea.

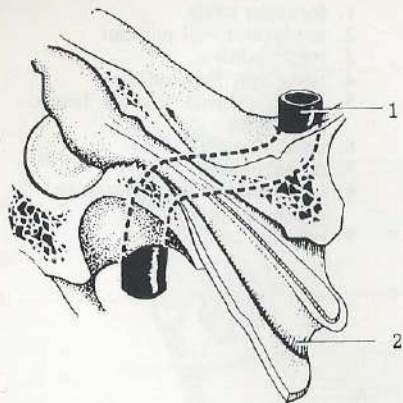


fig. 9

Ligging van de a. carotis interna ten opzichte van de tuba auditiva in de pars petrosa ossis temporalis (Lederman).

1. a. carotis interna
2. tuba auditiva

fig. 10

Lymfbanen en lymfklieren (Rouvière)

1. laterale retrofaryngeale klier van Rouvière

2. jugulo-digastrische groep

3. keten langs de vena jugularis interna

- a) superieure groep
- b) inferieure groep

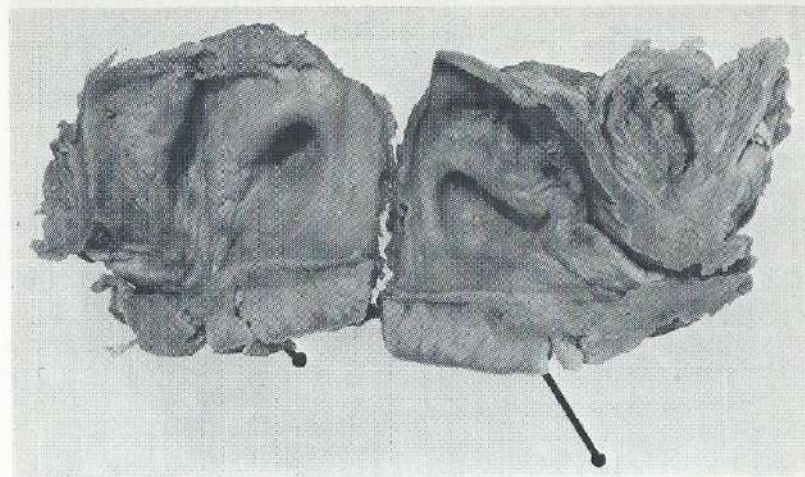
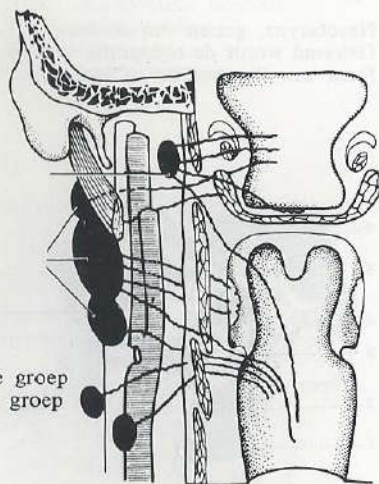


fig. 12

Obductie-preparaat van de nasofarynx van de patiënt (SL 37031), beschreven in het hoofdstuk: „Obductie-technieken op rhinologisch gebied”. Rechts in de fossa van Rosenmüller een kleine onregelmatige tumor.

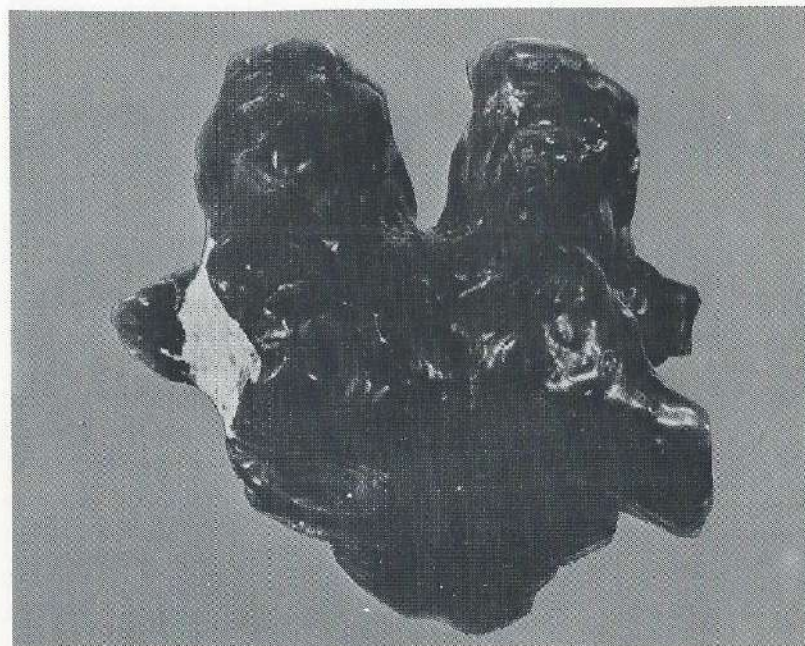


fig. 13

Een opname in cranio caudale richting van een was-afdruk van de nasofarynx (figuur 12). Aan de linker zijde van de afdruk ontbreekt de fossa van Rosenmüller.



fig. 14

Overzichtsfoto van het microscopisch preparaat van de coupe gemaakt van de door tumor ingenomen fossa van Rosenmüller van figuur 12. Achter het kraakbeen van de tuba auditiva een centraal necrotische tumormassa.

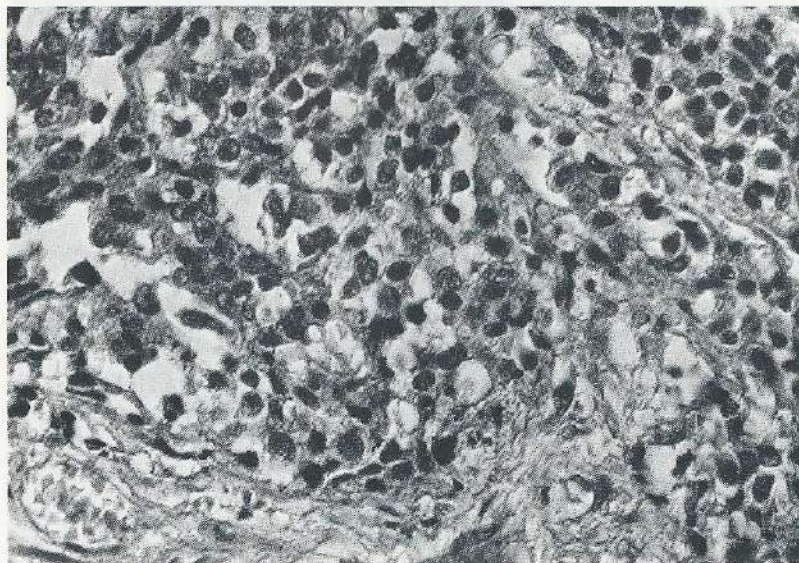


fig. 15

Detailopname (400 x) van het tumorweefsel van figuur 14. Diagnose: ongedifferentieerd carcinoom met matige „lymfocyttaire infiltratie”.

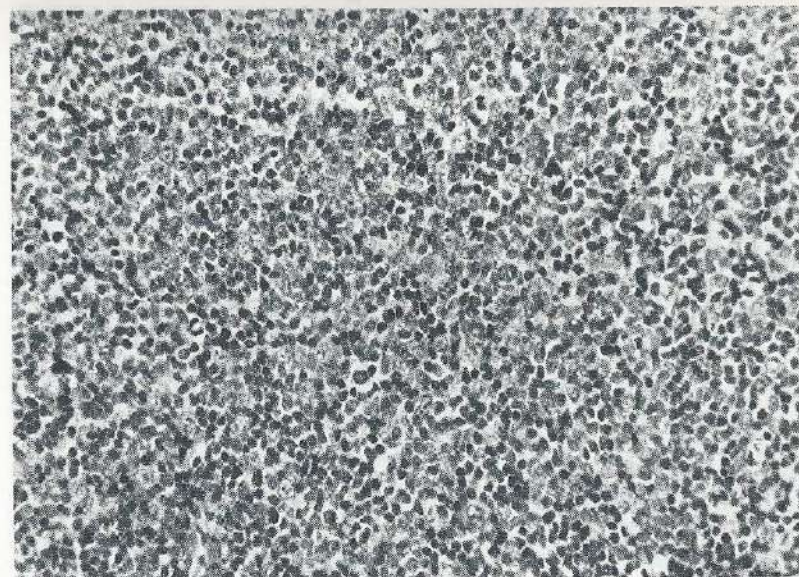


fig. 22

Histologisch beeld van een maligne nasofaryngeale tumor met veel lymfocyten *in* en *om* de tumor.

Diagnose: „maligne tumor” met sterke „lymfocyttaire infiltratie”.

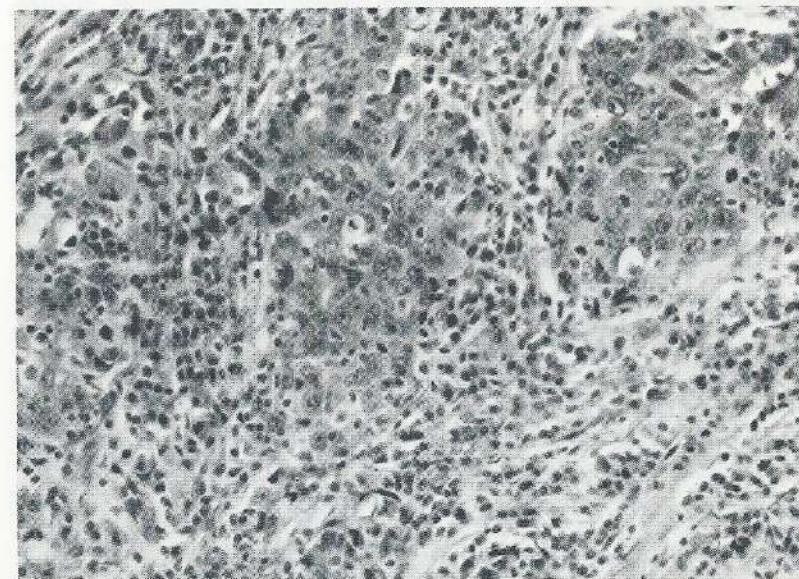


fig. 23

Microscopisch beeld van een maligne nasofaryngeale tumor met veel lymfocyten *om* en weinig lymfocyten *in* de tumor.

Diagnose: ongedifferentieerd carcinoom.

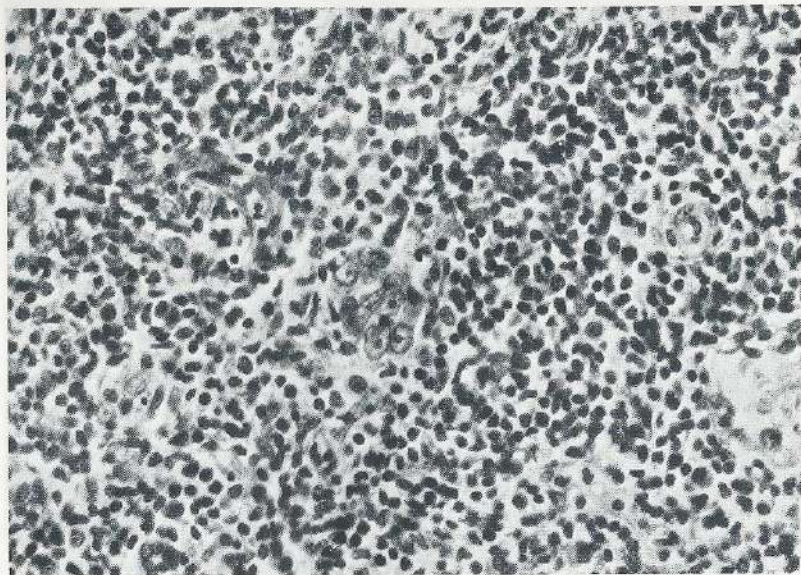


fig. 24 en 25

Microscopisch beeld van een maligne nasofaryngeale tumor, fig. 24 vóór de bestraling en fig. 25 nadat gedurende een tweetal weken bestraling plaatsgevonden had. Diagnose: ongedifferentieerd carcinoom.

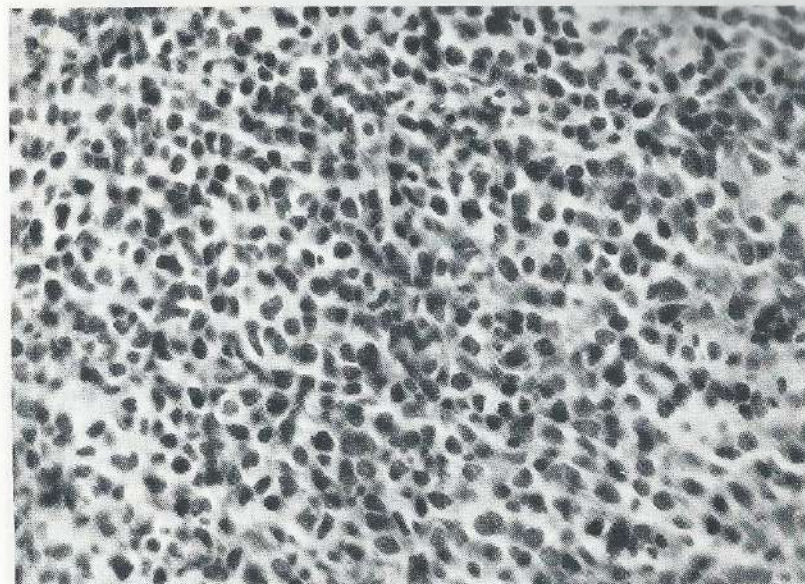
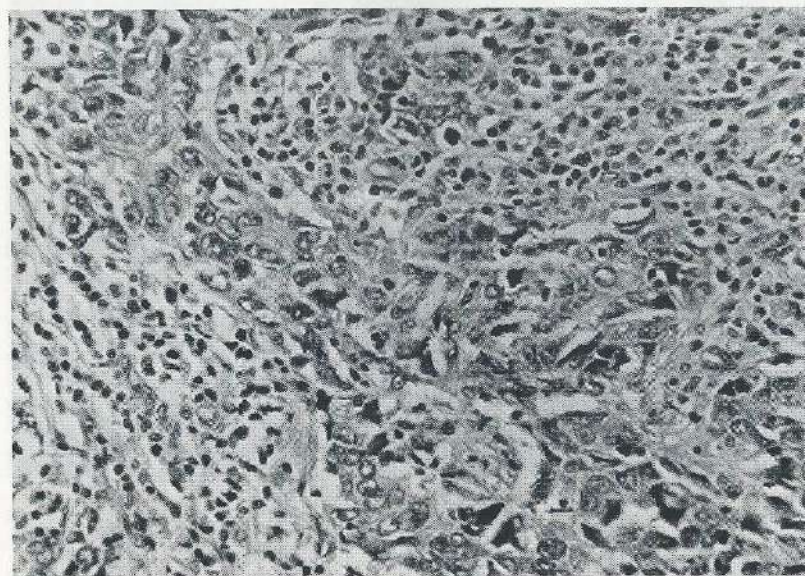


fig. 26

Micro-foto van het microscopisch preparaat gemaakt van tumorweefsel van een patiënt lijdende aan lymfosarcoom uitgaande van de nasofarynx.



fig. 35

Patiëntje met een fibrosaroom van de nasofarynx, door-
gegroeid in beide orbitae.

(Foto welwillend afgestaan door
Prof. Dr. W. H. H. Tegelaers)



fig. 37

Patiënte van 85 jaar lijdende aan een ongedifferentieerd
carcinoom van de nasofarynx. De klachten van patiënte
waren belemmerende neusademhaling, geleidingshardho-
rendheid en verdikking van de hals.
Staging $T_3N_3M_0$; Stadium, III.

SUMMARY

In the anatomical section of this investigation we briefly described the topographical relationships between the structures surrounding the nasopharynx. Special attention is paid to the fascial spaces bordering the nasopharynx, to the relations of the nasopharynx with respect to the base of the skull, and to the possible means by which a malignant tumor can penetrate these structures.

In the historical review we call your attention to the unusual fact that in the 1930's some investigators were of the opinion that nasopharyngeal tumors were metastases coming from primary tumors located in the cervical lymphglands. We also give an enumeration of all the neurological syndromes caused by cranialnerve lesions arising from malignant nasopharyngeal tumors up until 1944. This is presented according to the scheme devised by Godtfredsen.

The greographical-pathological section of our thesis brings to light the high frequency of malignant nasopharyngeal tumors in South-East China. It is striking that even in an area where malignant nasopharyngeal tumors are often seen great variations in frequency can be found when the population is further subdivided according to its place of origin. Malignant nasopharyngeal tumors occur frequently in the population living on water (boatpeople) in Hong Kong. Also these tumors are often seen in other parts of China. The northern provinces, especially around Peking have a tumorfrequency equal to that of, for example, Thailand and the Phillipines. Indonesia and Malasia have a somewhat higher frequency of occurrence and even Kenia has a fairly high morbidity.

We are unable to find an acceptable epidemiological and etiological explanation for these variations in nasopharyngeal-tumor frequency. At the present time the theory with the most supporters claims that a „specific racial” sensitivity increases the chance of developing malignant nasopharyngeal tumors. This theory also supports the view that possibly a viral component plays an important part in the process.

We decided to present a method of autopsy of the nasopharynx, as we discovered that in our series of 251 patients only in one instance a systematic nasopharyngeal dissection had been performed.

Because the subclassification of the histopathological diagnoses sometimes leads to confusion, we decided to limit ourselves to a simple classification system consisting of only a few groupings. This choice seems to be supported by recent electron-microscope investigations

supporting the increasingly popular view that undifferentiated carcinomas and malignant tumors which are not distinguishable as carcinomas by their microscopic characteristics, should be classified as anaplastic types of squamous-cell carcinoma. In our discussion of the histopathological material coming from our 251 patients we present arguments for not considering lympho-epithelial tumors, specifically originating from the ring of Waldeyer, as a histopathological entity with regard to clinical behavior, sensitivity for x-ray therapy, and the prognoses of patients who appear to have lympho-epithelial tumors according to their microscopic pictures.

By means of this investigation we wish to emphasize the fact that even in the Netherlands one must consider the possibility of the presence of malignant tumors in the nasopharyngeal area. That this is often not done is borne out by the small number of patients seen by many physicians and undergoing symptomatic measures and manipulations in the head and neck area (117 of our 251 patients) before proper diagnoses is made.

When classed according to age, the patients showed a tumor frequency peak between the ages of 40 - 65 years; the frequency ratio between our male and female patients was 2 : 1.

The classification of primary tumors according to their relation to the walls of the nasopharynx shows that the majority of the tumors are nestled in the roof and posterior wall as well as in the side wall of the nasopharynx (67 %). In all these cases the fossa of Rosenmüller was repeatedly involved. This led us to conclude that the fossa Rosenmülleri is the site of preference for localisation of malignant nasopharyngeal tumors.

Ear complaints and cervical-gland metastases, when unilateral, were located on the same side as the primary tumor. This is quite remarkable for cervical-gland metastases considering the fact that the lymph-tracts of the nasopharynx cross over towards the other side.

Although investigation of a „rare tumor” such as the nasopharyngeal tumor, can practically never be complete in view of all the structures a tumor can invade, we nevertheless had the impression that the loss of or damage to the cranial nerves is definitely not one of the rarer complications of malignant processes in the nasopharynx (seen in 101 of the 251 patients). Especially striking was the high frequency of involvement of the second and/or third branches of the trigeminal nerve (65 patients).

While it is customary to reserve stage T₀ for carcinoma in situ, we have used this symbol, to represent those tumors of the nasopharynx in which no visible abnormalities were seen by rhinoscopia posterior and there were neither clinical nor roentgenological indications of invasion by the primary tumor until outside the borders of the nasopharynx.

The T(umor) N(ode) M(etastasis) - classification of 250 patients, is as follows:

T ₀ 8 patients 4 %	N ₀ 79 patients 31 %	M ₀ 241 patients 96 %
T ₁ 19 patients 8 %	N ₁ 65 patients 26 %	M ₁ 9 patients 4 %
T ₃ 93 patients 25 %	N ₂ 36 patients 14 %	
T ₂ 64 patients 37 %	N ₃ 70 patients 28 %	
T ₄ 64 patients 25 %		

It was not possible for us to formulate a stage-classification based upon the TNM system, especially since the UICC has as yet not drawn lines of procedure for doing so. Instead we followed a modification of the classification lined out by Hsieh e.a. (1965).

Our stage classification is as follows:

S _I 36 patients 14 %;	S _{III} 106 patients 42 %;
S _{II} 34 patients 14 %;	S _{IV} 74 patients 30 %.

The time interval between the appearance of the first complaint and the making of the diagnoses bares no relation to the stage of the tumor. Independent of the order in which they appear the most frequently seen trias of complaints are the following combinations: nose, ear and cervical complaints; nose, throat and cervical complaints; and nose, ear and pain complaints. The cervical complaints are due to expansive growth by the cervical-gland metastases.

When we classify primary tumors according to their aspects on rhinoscopia posterior into groups of „no abnormalities”, „submucous expansions”, „ulcerative growth”, or „exophytic growth”, it would appear that those tumors which have ulcerous or exophytic aspects are discovered within a period of 6 months after the appearance of the first complaints, while those malignant tumors which show no abnormalities or which spread submucously are more often discovered after a period of 6 months.

Hisopathological investigation of biopsy material taken from our 251 patients lead 232 times to a diagnosis. In 34 % of the cases the diagnosis made was squamous cell carcinoma, and in 39 % that of undifferentiated carcinoma. The diagnosis of „malignant tumor” was

made when there was neither evidence of epithelial arrangement nor convincing evidence of mesenchymal or reticular origin in the microscopic preparation examined (in 12 %). Reticulosarcoma and lymphosarcoma was diagnosed in 2 and 8 patients respectively. Diagnoses other than those just mentioned were made in 7 of our patients. In 12 patients (5 %) double tumors were found. These percentages were also recorded by other authors who performed retrospective investigations of series of clinical patients with malignant tumors of the mouth and throat.

The histopathological diagnosis — squamous-cell carcinoma, undifferentiated carcinoma, and „malignant tumor” — show a relationship to the T-stage classification of the primary tumor. The less differentiated the histopathological picture, the higher the T-stage. This relationship does not exist for cervical gland metastases, as expressed in terms of the N-stage classification, nor is it demonstrable for the stage (S). Neither is such a relationship between the histopathological diagnosis and the 5 year survival rate to be found.

In our opinion there is no clinical reason to consider „lymphocytic infiltration” as characteristic for the presence or absence of lympho-epithelial tumors. There is no demonstrable relationship between the number of lymphocytes *in* and *around* the tumor and the T- and N-stage classification, the stage, and the 5 year survival rate fundamentally lymphoepithelial tumors do not behave differently to other ones in the 5 year survival rate, between this tumor group and the histopathologically diagnosed „malignant tumor” or undifferentiated-carcinoma groups. Not only do we advise against the general use of the term lympho-epithelial tumor, but we feel that such terms as lympho-epithelial tumor type Schmincke, type Regaud, or type Fossen should be discontinued. Furthermore, we feel there is no room for less used histopathological subtypes derived from undifferentiated carcinomas or „malignant tumors” of the nasopharynx.

The treatment for the primary tumor of the nasopharynx was, in the majority of our patients, mainly radiation. Besides a radiotherapeutic treatment 15 patients were also treated by electrocoagulation, 3 also by chemotherapy, and 2 patients also underwent neurosurgical procedures. The results were evaluated on the basis of whether a local recurrence of the tumor arose in the nasopharynx of patients who were alive after 18 months had passed or whether it occurred in addition to the other findings in those patients who died before 18 months had passed. It appears, on the basis of our findings, that a local recur-

rence in our patients correlated with the spread of the primary tumor as expressed in the T-stage classification, and also with the tumor dose used as expressed in rad.

Unfortunately, due to the limitations of the material available to us we were not able to demonstrate any relationship between local recurrence in the nasopharynx and the size of the field radiated or the time during which the tumor dose was administered.

Furthermore, using our material it is not possible to investigate what influence other factors, such as method of radiation, locations of the fields and the type of radiation apparatus used, might have exerted on the treatment. The cervical-gland metastases of our patients were radiated in so many different ways and with such varying radiation doses, field sizes, and dose/time relationships that no acceptable evaluation is possible. In addition, the local recurrence in the nasopharynx can in itself be due to renewed metastasizing. Since approximately 1/4 of the patients who were free of cervical-gland metastases at the beginning of treatment developed metastases later on, we feel justified in concluding that prophylactic radiation of the neck of patients with malignant nasopharyngeal tumor is always indicated.

In our opinion all malignant tumors of the nasopharynx should be treated as carcinomas. We recommend radiotherapy as the preferred method of treatment. A primary tumor of the nasopharynx without any signs of cervical gland or hematogenic (T_0 - N_0 - M_0) metastasis at the moment of initiation of treatment should receive a total tumor dose of 5000—7000 rad, fractionated in such a way that between 1000—1500 rad is given weekly. Furthermore, the radiation field should be chosen in such a way as to include the base of the skull and the posterior portion of the nose. A surface area of 50 cm² does not seem excessive to us. The radiation fields directed towards the lymph glands should be well in connection with the primary tumor field. In our opinion, a prophylactic tumor dose of 3000—4000 rad should be acceptable. Should cervical gland metastases be demonstrable (T_0 - N_1 - M_0) then the radiation fields should include all the cervical glands. In this case it is no longer possible to give the high tumor-doses given in the primary tumor. Instead we propose a „palliative” therapy whereby the primary tumor and cervical gland metastases are administered a tumor dose of 4000—6000 rad. The fractionation should again be so proportioned that between 1000—1500 rad per week is given. Exceptions to all this are lympho- and reticulosarcomas, which should be treated with lower doses, around 4000 rad.

Despite the difficulty in interpreting the therapeutic results of our investigation, the resultant prognoses for our series of patients do not compare unfavorably with the prognoses of nasopharyngeal tumors as recorded in literature. Using the actuarial method of Berkson and Gage (1950) we calculated the survival rate per year in percentages for our 251 patients. The results are as follows:

0— 1 year	100 %	6— 7 year	27.9 %
1— 2 year	66.1 %	7— 8 year	26.9 %
3— 4 year	39.9 %	8— 9 year	25.8 %
2— 3 year	47.0 %	9—10 year	23.6 %
4— 5 year	33.5 %	10—11 year	22.3 %
5— 6 year	28.8 %	11—∞ year	21.5 %

We also statistically analysed the mutual connections between stage histopathological diagnoses, „lymphocytic infiltration”, radiotherapy of the primary tumor, and the 5 year survival rate. These factors were also analysed one by one with respect to their influence on the prognosis (5 year survival). The result was that of all the above mentioned factors, only the stage in which the tumor was, before treatment began, showed a relationship to the prognosis. Neither the histopathological diagnosis, the „lymphocytic infiltration”, nor even the radiotherapy, as far as it could be evaluated showed any significant factor influencing the survival rate of our 251 patients after 5 years. It is possible that had a more intensive radiotherapy been employed a greater influence would have been achieved. It is also possible that haematogenic metastasis were present before treatment began and local therapy would in these cases not influence the 5 year survival rate. A further elaboration of the idea is unfortunately not possible in our patient material.

STELLINGEN

H. H. Themans

Amsterdam, 2 juli 1970

I

Een maligne tumor in de nasofarynx is geen indicatie van enige betekenis voor intra-arteriële infusie met cytostatica.

II

De toediening van 0,25 mg Synacthen intramusculair kan als een goede, poliklinisch uit te voeren, proef voor de functie van de bijnierschors worden beschouwd.

III

In een chirurgische kliniek dient het algemeen lichamelijk onderzoek van de patiënten door een „algemeen” arts te geschieden.

IV

Wanneer bij een kind lymfatische leucaemie gediagnostiseerd is, dienen de huisdieren op leucose onderzocht te worden.

V

In de klinische status van patiënten met maligne tumoren dienen de gegevens omtrent de status praesens (localis), de TNM-stagering, de argumentatie voor de wijze van behandeling of het al dan niet behandelen, het pathologisch-anatomisch onderzoek en de "follow up", steeds met een zodanige zorgvuldigheid te worden geregistreerd, dat deze informatie later op eenvoudige wijze voor een retrospectieve studie bewerkt kan worden.

VI

Het verwijderen van de diepe bekkenklieren, bij de behandeling van het vulvacarcinoom, dient niet als routine te geschieden.

VII

Ook "passief" roken vormt een reëel gevaar voor de gezondheid.

VIII

Nefrectomie is niet meer geïndiceerd indien hypertensie, op basis van unilaterale renale vasculaire anomalie, langer dan enkele maanden bestaat.

Lancet, febr. 1970, 7642.
Am. J. Medecine 1969, 47:175

IX

Het afschieten van vossen in nederlandse grensgebieden, is niet zinvol voor de rabiespreventie.

X

Voor het verder tot ontwikkeling brengen van de klinische oncologie behoven afzonderlijke leerstoelen ingesteld te worden.

XI

De thans toegepaste interpretatie van de Halacha, ten aanzien van obductie op joodse overledenen, laat een mogelijkheid voor verruiming open.

XII

Een onderzoek naar de psychosomatische klachten en afwijkingen bij promovendi en niet-promovendi zou tot opmerkelijke verschillen kunnen leiden.