

DE CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN
HALSKLIERMETASTASEN BIJ PLAVEISELCEL CARCINOMEN
IN HET HOOFD-HALS GEBIED

A. A. ANNYAS

DE CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN HALSKLIERMETASTASEN BIJ PLAVEISELCEL CARCINOMEN IN HET HOOFD-HALS GEBIED - A. A. ANNYAS

DE CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN
HALSKLIERMETASTASEN BIJ PLAVEISELCELCARCINOMEN
IN HET HOOFD-HALSGBIED

literatuurstudie en eigen onderzoek

DE CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN
HALSKLIERMETASTASEN BIJ PLAVEISELCELCARCINOMEN
IN HET HOOFD-HALSGBIED

literatuurstudie en eigen onderzoek

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. G. DEN BOEF,
HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER WISKUNDE EN
NATUURWETENSCHAPPEN, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
IN DE AULA DER UNIVERSITEIT (TIJDELIJK IN DE
LUTHERSE KERK, INGANG SINGEL 411, HOEK SPUI)
OP DONDERDAG 7 DECEMBER 1978
DES NAMIDDAGS TE 5.00 UUR

door

ALBERTUS ANTONIUS ANNYAS
geboren te Terneuzen

Promotores : Prof.Dr.E.A. van Slooten
Prof.Dr.G.B. Snow
Co-referent : Prof.Dr.P.E. Hoeksema

VOORWOORD

Zeer velen hebben hun medewerking verleend bij het tot stand komen van dit proefschrift. Aan allen, ook zij die ongenoemd blijven, ben ik oprecht veel dank verschuldigd.

In het bijzonder wil ik noemen Prof.Dr.E.A. van Slooten, die mij in staat gesteld heeft ervaring op te doen in het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis en daarbij de impuls gegeven heeft, die leidde tot dit onderzoek.

Prof.Dr.G.B. Snow, die door zijn onvermoeibare enthousiasme en goed gefundeerde kritiek een waardevolle begeleider is geweest bij dit onderzoek.

Prof.Dr.P.E. Hoeksema, in wiens kliniek ik opgeleid ben tot KNO-arts en die mij in de gelegenheid stelde mij in mijn voorliefde, de hoofd-halschirurgie, te bekwamen.

Ir.A.A.M. Hart, hij heeft, op de hem eigen wijze, getracht een brug te slaan tussen de statistiek en de kliniek. Zijn bijdrage is onmisbaar gebleken.

Mevr.J.M. Wilkens-Gietema heeft de vele versies van dit manuscript met veel akkurateste en een opgewekt humeur getypt.

Dhr.M. Goslinga verzorgde de fotografische verwerking van de tabellen en tekeningen. De samenvatting werd in het Engels vertaald door Dr.Ir.J.Raat.

INHOUD

INLEIDING		1
I	DIAGNOSTIEK VAN HALSKLIERMETASTASEN	3
	PALPATIE	3
	PUNKTIE CYTOLOGIE	5
	KLASSIFIKATIE	7
II	BEHANDELINGSMETHODEN VAN HALSKLIERMETASTASEN	9
	CHIRURGIE	9
	RADIOTHERAPIE	14
	KOMBINATIEBEHANDELINGEN : (CHIRURGIE + RADIOTHERAPIE)	15
	BEHANDELING KLINISCH NEGATIEVE HALS	19
	BEHANDELING HALSKLIERMETASTASEN BIJ EEN	
	ONBEKENDE PRIMAIRE TUMOR	20
	BEHANDELING IN HET AvL	21
	VRAAGSTELLINGEN	21
III	METHODE VAN EIGEN ONDERZOEK	23
IV	UITKOMSTEN EIGEN ONDERZOEK	27
	A. ALGEMENE GEGEVENS	27
	B. PRIMAIRE TUMOR	29
	C. GEGEVENS HALSKLIERMETASTASEN: eerste behandeling	36
	D. GEGEVENS HALSKLIERMETASTASEN: tweede behandeling	50
	E. METASTASERING OP AFSTAND	55
	F. OVERLEVING EN DOODSOORZAAK	57
V	FAKTOREN, DIE DE PROGNOSE BEINVLOEDEN	61
	INLEIDING	61
	FAKTOREN, DIE HET RECIDIEF IN DE HALS BEINVLOEDEN	62
	FAKTOREN, DIE HET OPTREDEN VAN HAEMATOGENE	
	METASTASEN BEINVLOEDEN	66
	ASPEKTEN VAN HALSKLIERMETASTASEN	68
VI	BESCHOUWING EN KONKLUSIES	73

SAMENVATTING

SUMMARY

LITERATUUROPGAVE

STATISTISCHE METHODEN (Ir. A.A.M. Hart)

77

81

85

91

INLEIDING

Eén van de meest opvallende kenmerken van carcinomen is hun sterke neiging om metastasen in regionale lymfklieren te produceren; door versleping van tumorembolieën van de primaire tumor via de lymfebanen naar de lymfklieren. Vanuit deze lymfklieren kan dan weer verdere versleping via andere lymfebanen of via de bloedvaten plaatsvinden. Wat betreft plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied is het naast de uitbreiding van de primaire tumor, de lymfogene metastasering welke voornamelijk de prognose bepaalt, omdat de haematogene metastasering gelukkig een ondergeschikte rol speelt. Bij de behandeling van deze halskliermetastasen neemt de chirurgie momenteel de belangrijkste plaats in. Hierbij staat een standaardgreep, de zg. "radical neckdissection" centraal.

Uitgaande van 484 gedurende de periode 1960 tot 1975 in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis* te Amsterdam verrichte halsklieroperaties voor halskliermetastasen bij plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied en de daarop betrekking hebbende klinische en pathologisch-anatomische gegevens, is een retrospectief onderzoek verricht naar de factoren, welke de lymfogene metastasering bepalen, naar de invloed van de lymfogene metastasering op de prognose en naar de resultaten van de behandeling.

* In het vervolg zal voor de naam van dit ziekenhuis de afkorting AvL worden gebruikt.

PALPATIE

De diagnose halskliermetastase wordt over het algemeen klinisch op de palpatie gesteld. Wanneer de diagnose in het verloop van de ziekte wordt gesteld - na adequate behandeling van de primaire tumor - wordt zij na extirpatie pathologisch-anatomisch vrijwel altijd bevestigd. Anders is dit wanneer reeds bij het eerste onderzoek van de patient een suspekke klier wordt gevoeld: bij het larynxcarcinoom b.v. blijkt de klier slechts in 60 - 70 % tumor positief te zijn bij pathologisch-anatomisch onderzoek, de rest vertoont een reaktieve hyperplasie (O'Keefe, 1959; Putney, 1961). Anderzijds worden bij het eerste onderzoek in 20 - 25 % van de gevallen positieve klieren niet gevoeld; dit is gebleken uit pathologisch-anatomisch onderzoek van resectiepreparaten na "radical neck dissection" op zg. profylaktische indicatie (Farr e.a., 1972; Lee e.a., 1975).

De mate van betrouwbaarheid van palpatie van halsklieren hangt overigens in hoge mate af van de ervaring van de onderzoeker. Het is gebleken dat de ervarene klieren over het algemeen (reeds) voelt wanneer deze een doorsnede van 1 cm hebben bereikt, terwijl de onervarene klieren vaak pas voelt wanneer deze een doorsnede van 3 cm of meer hebben bereikt. Het lijkt nuttig aan dit punt nader aandacht te schenken. Hoewel hier nl. ongetwijfeld een zekere mate van klinische ervaring, die men slechts geleidelijk opbouwt en welke dan ook als zodanig niet direkt onverdraagbaar is, een rol speelt, kunnen een op de juiste wijze uitgevoerde palpatie van de hals en een voldoende op de hoogte zijn van het lymfogene metastaseringspatroon van een tumor van een bepaalde lokalisatie binnen het hoofd-halsgebied, de onervarene in hoge mate helpen toch tot een optimale diagnostiek te komen.

Van belang is dat de halsspieren, met name de musculus sternocleidomastoideus, tijdens het onderzoek ontspannen zijn, met andere woorden dat het hoofd voorover gebogen wordt om de daaronder langs de vena jugularis interna gelegen klieren te kunnen voelen. Hoewel in vele leerboeken wordt gesteld dat dit het beste door de achter de zittende patient staande onderzoeker kan gebeuren - waarbij overigens vrijwel altijd op palpatie van de schildklier wordt gedoeld - kan dit minstens zo goed door de voor de zittende patient zittende dokter gebeuren, waarbij de niet-onderzoekende hand in de nek van de patient wordt gelegd om te voorkomen dat deze als reactie op de palperende hand het hoofd achterover zal buigen. Het behoeft geen betoog dat dit onderzoek met "zachte" hand moet worden uitgevoerd. Juist dan zal men een iets te vast kliertje onder de palperende vinger voelen "uitspringen". De konsistentie geeft over het algemeen meer informatie dan de grootte. Voorts is van belang dat men weet waar men moet voelen - zie

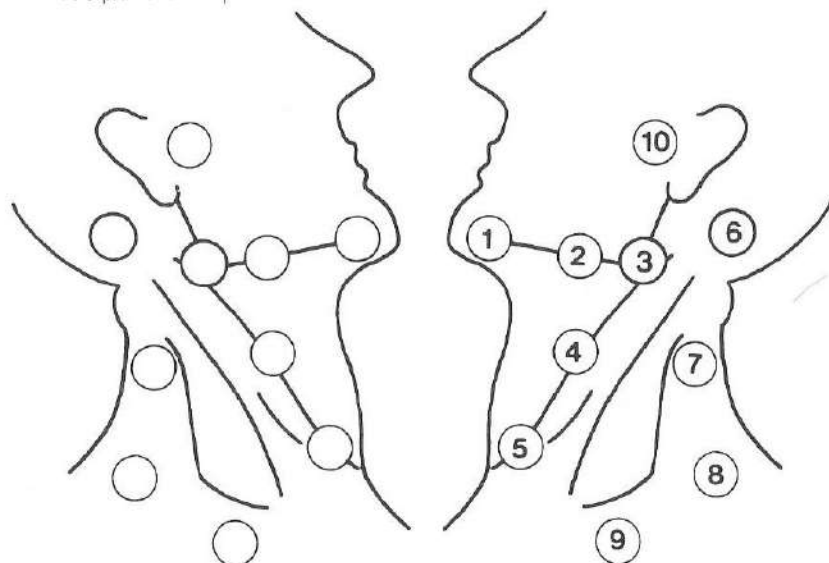
ONDERZOEK HALSLYMPHKLIERMETASTASEN

NAAM : STATUS NR. DATUM :
 Primaire tumor : Gediagnosticeerd op :
 Localisatie : re/li/in de mediaanlijn
 Classificatie : volgens T N M
 P A : differentiatiegraad :

HALSLYMPHKLIEREN

Aangeven op de tekening : 1e. localisatie
 2e. afmetingen

1. subment. 2. submand. 3. subdigastr. 4. middelste jugul. 5. laagste jugul.
 6. bov. achterste cerv. 7. midd. achterste cerv. 8. ond. achterste cerv.
 9. supraclav. 10. praeauric.



HALSLYMPHKLIEREN

suspect	ja / neen	suspect	ja / neen
- solitair	ja / neen	- solitair	ja / neen
- multipel	ja / neen	- multipel	ja / neen
- grootste klier < 3 cm	ja / neen	- grootste klier < 3 cm	ja / neen
- grootste klier > 3 cm	ja / neen	- grootste klier > 3 cm	ja / neen
- fixatie aan de huid	ja / neen	- fixatie aan de huid	ja / neen
- fixatie aan de onderlaag	ja / neen	- fixatie aan de onderlaag	ja / neen

P A van de lymphomen : ja / neen differentiatiegraad :
 Halsklierextirpatie : radikaal : ja / neen
 Groei buiten de kapsel : ja / neen, welke localisatie :
 Laagste klieren positief : ja / neen Meerdere klieren : ja / neen

Fig. 1

hiervoor ook de beschrijving van de anatomie en fig. 2 in hoofdstuk II - en dat men op de hoogte is welke kliergroep(en) bij een bepaalde localisatie van de primaire tumor het meest frekwent door metastatisch tumorweefsel is aangetast, zodat aan die groep(en) "extra" aandacht kan worden besteed. Vooral de studie van Lindberg (1972), die bij 2044 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied de frekwentie en localisatie van halskliermetastasen heeft nagegaan, heeft wat dat betreft waardevolle gegevens opgeleverd. Voor het adequaat voelen van de submandibulaire en submentale klieren is bimanuele palpatie - een gehandschoende vinger van de ene hand in de mond, de andere hand buiten - onontbeerlijk.

Wanneer een klier wordt gepalpeerd is het in de eerste plaats van belang te beschrijven en bij voorkeur op een voorgedrukt figuur in te tekenen om welke kliergroep het gaat en aan te geven of men de klier al dan niet als suspect voor een metastase beoordeelt. Verder is van belang zo nauwkeurig mogelijk de doorsnede van de gevoelde klier aan te geven en te vermelden of de klier al dan niet goed beweeglijk is ten opzichte van de huid en onderlaag. Figuur 1 is een afbeelding van het momenteel in het AvL gebruikte formulier voor de dokumentatie van halskliermetastasen.

PUNKTIE CYTOLOGIE

De betrouwbaarheid van het palpatoire onderzoek kan verhoogd worden door gebruik te maken van cytologische diagnostiek. Bij de cytologische punctietechniek, welke waarschijnlijk voor het eerst door Martin e.a. in 1930 beschreven werd, wordt gebruik gemaakt van een dunne naald en een spuit, welke na inbrengen van de naald in de te onderzoeken zwelling, vacuum gezogen wordt. Als het vacuum na enkele malen de naald heen en weer bewogen te hebben opgeheven is, worden de naald en de spuit teruggetrokken. Het aldus in de naald verkregen materiaal kan dan op een voorwerpglasje uitgestreken en na kleuring beoordeeld worden. In Nederland wordt voor de punctie, welke zonder anaesthesie verricht kan worden, de door Franzén e.a. (1960) ontworpen spuit met speciale pistool-handgreep gebruikt. De Jong en Blonk (1977) constateerden in een serie van 100 patiënten met halszwellingen, waarbij zij met behulp van bovengenoemde methode 103 cytologische puncties verrichtten, een foutscore van bijna 10 %. Zij merken hierbij op dat bij twijfel op klinische en/of cytologische gronden herhaling van de punctie dit percentage doet dalen. Wel is van belang, dat de betrouwbaarheid van de cytologische diagnostiek in hoge mate afhankelijk is van de ervaring van de cytoloog. De Jong e.a. dringen er zelfs op aan, dat de punctie en de beoordeling door een en dezelfde persoon (cytoloog-cytopatholoog) moet geschieden. In ieder geval is een ervaren cytoloog ten aanzien van halskliermetastasen van plaveiselcelcarinomen in het hoofd-halsgebied in staat een zeer betrouwbare uitslag (90 %) te geven over het

wel of niet geïnfilteerd zijn van een klier door carcinoom; in mindere mate geldt dit voor de differentiatiegraad daarvan. Een risico van een dergelijke punctie is het aanprikken van bloedvaten en zenuwen; wanneer de naald onmiddellijk wordt teruggetrokken, blijft dit gelukkig meestal zonder verdere gevolgen. Daarnaast kunnen door de punctie tumorcellen worden losgemaakt, welke in lymfebanen, bloedvaten of het steekkanaal terecht kunnen komen en aanleiding kunnen geven tot lymfogene, haematogene of entmetastasen. Het risico van een dergelijke iatrogene metastasering is echter volgens de publikaties van diverse onderzoekers (Sinner e.a., 1976; Engzell, 1971; Berg e.a., 1962) in ervaren handen bij gebruik van een dunne naald - uitwendige diameter 0,6 à 0,7 mm - uiterst gering. Niettemin lijkt het verstandig de indicatie tot het uitvoeren van een klierpunctie ten behoeve van cytologisch onderzoek selectief te stellen. Een goede indicatie is bijvoorbeeld aanwezig wanneer tijdens de follow-up van een patient die eerder een excisie onderging van een mondbodemcarcinoom, een submandibulaire zwelling wordt gevoeld. Op grond van de palpatie is het dan vrijwel altijd onmogelijk uit te maken, of het om een gestuwde - als gevolg van verlittekening in het gebied van de afvoergang - submandibulaire speekselklier dan wel een halskliermetastase gaat. Ook wanneer de hals eerder bestraald is geweest, kan het ten gevolge van oedeem of fibrose bijzonder moeilijk zijn op basis van de palpatie tot een uitspraak te komen over het al dan niet kwaadaardig karakter van een zwelling aan de hals; de cytologische punctie brengt dan nog wel eens uitkomst. Voorts is deze methode een grote aanwinst gebleken bij de differentiële diagnostiek van de patient, die zich presenteert met een halsklierzwelling en bij wie het mogelijk kan gaan om een metastase van een okkulte primaire tumor.

Een andere diagnostische mogelijkheid bij het onderzoek van halskliermetastasen is de scanning met radioactieve isotopen.

Hiervoor kunnen gebruikt worden $^{197}\text{HgCl}_2$ (Johnston e.a., 1965), ^{131}I - RISA (Bonte e.a., 1967), ^{67}Ga -citrate (Smith e.a., 1975) en ^{57}Co -Bleomycine (Rasker, 1975 en Sawas-Dimopoulou e.a., 1978). Vooral dit laatste isotoop, zou wel eens in verband met zijn grote affiniteit voor plaveiselcelcarcinoom - bij de andere isotopen treedt ook aktiviteit op in de omgevende weefsels, waardoor geen scherpe contrasten ontstaan - een goede aanwinst kunnen blijken te zijn bij diagnostiek van primaire plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied en halskliermetastasen daarvan.

De lymfografie heeft tot heden voor de diagnostiek van halskliermetastasen weinig betekenis. De redenen hiervan zijn, dat het onmogelijk is via één enkel lymfevat alle klieren zichtbaar te maken en dat pathologische klieren pas zichtbaar worden op het lymf-angiogram als deze reeds lang voelbaar zijn (Fisch, 1966).

KLASSIFIKATIE

Er bestaan twee klassifikaties voor halskliermetastasen van plaveiselcelcarinomen uitgaande van de slijmvliezen van de bovenste lucht- of voedselweg. Beide maken gebruik van hetzelfde symbool namelijk N (staat voor Nodes), hetgeen gemakkelijk aanleiding geeft tot verwarring. In Europa wordt momenteel de klassifikatie van de "Union Internationale Contre le Cancer" (UICC) uit 1974 gebruikt :

- N_0 geen klieren palpabel
- N_1 mobiele homolaterale klieren
 - N_{1a} niet suspekt
 - N_{1b} suspekt
- N_2 mobiele kontra- of bilaterale klieren
 - N_{2a} niet suspekt
 - N_{2b} suspekt
- N_3 gefixeerde klieren

In de Verenigde Staten van Noord-Amerika wordt de in 1976 door de "American Joint Committee for Cancer Staging and End Results reporting" (AJC) opgestelde klassifikatie gebruikt, waarin in het bijzonder belang wordt gehecht aan de grootte en het aantal van de halskliermetastasen :

- N_0 geen klieren palpabel
- N_1 één klinisch positieve klier < 3 cm
- N_2
 - N_{2a} één klinisch positieve klier homolateraal, doorsnede 3 - 6 cm
 - N_{2b} multipele klinische positieve klieren homolateraal, alle < 6 cm
- N_3
 - N_{3a} één of meer klinisch positieve klierpakketten homolateraal, waarvan tenminste één > 6 cm
 - N_{3b} bilateraal klinisch positieve klier(en)
 - N_{3c} uitsluitend kontralaterale positieve klier(en)

De Amerikaanse klassifikatie lijkt een beter hanteerbare indeling te zijn met betrekking tot de prognose. In het eigen onderzoek zal hierop nader worden ingegaan.

De mogelijkheden van behandeling van halskliermetastasen zijn : chirurgie, radiotherapie, en combinaties van chirurgie en radiotherapie. Hieronder zullen deze verschillende behandelingsmogelijkheden vanuit historisch perspectief besproken worden.

Aan de indikatiestelling tot en de wijze van behandeling van de zg. klinisch negatieve hals en de behandeling van halskliermetastase(n) van onbekende primaire tumoren, zal apart aandacht worden besteed.

Tenslotte zal aan het einde van dit hoofdstuk de therapeutische gedragslijn, welke in het AvL tijdens de periode waarop het onderzoek betrekking heeft, werd gevolgd, besproken worden.

CHIRURGIE

De eerste beschrijvingen van operatieve behandeling van halskliermetastasen, welke dateren uit de tweede helft van de vorige eeuw (o.a. Kocher, 1880), betreffen lokale klierextirpaties. Bij deze zg. "lumpectomieën" is van radikale extirpatie van het gehele kliersysteem aan de hals geen sprake.

Hierin komt duidelijk verandering wanneer Crile in 1906 de techniek van de heden ten dage bij de behandeling van halskliermetastasen nog steeds centraal staande "radical neck dissection" * beschrijft. Hij deed dit op zo'n voortreffelijke en volledige wijze, dat gedurende bijna een halve eeuw daarop volgend geen essentiële modifikaties naar voren zijn gebracht. Deze operatie is gebaseerd op de anatomie van het lymfdrainage systeem in de hals. Dit bestaat uit een oppervlakkig en een dieper gedeelte, welke door middel van rami perforantes met elkaar in verbinding staan. Het oppervlakkige systeem verzamelt lymfe van de huid. De grote oppervlakkige lymfebanen lopen mee met de venae jugularis externa en jugularis anterior. Het dieper gelegen systeem verzamelt lymfe van het slijmvlies van de bovenste lucht- en voedselweg, de speekselklieren en de schildklieren. De grotere diepere lymfebanen lopen langs de vena jugularis interna en haar zijtakken, de nervus accessorius en de vena transversa colli. Deze banen zijn via een delikaat netwerk van anastomosen met elkaar verbonden; de lymfklieren zijn als knooppunten tussengeschakeld. Hoewel de lymfklieren over het algemeen onregelmatig over de hals zijn verdeeld, kunnen op bepaalde punten duidelijke kliergroepen worden onderscheiden, welke met hun gebruikelijke benaming in figuur 2 zijn aangegeven. In deze figuur zijn niet vermeld de retrofaryngeale klieren, de prelaryngeale klier op de membrana cricothyreoidea en de klierketens langs de nervi

* In het vervolg afgekort als RND

1. submentaal
2. submandibulair
3. subdigastrisch
4. midjugulair
5. laag jugulair
6. boven-achter cervicaal
7. midden-achter cervicaal
8. onder-achter cervicaal
9. supraclaviculair
10. preauriculair

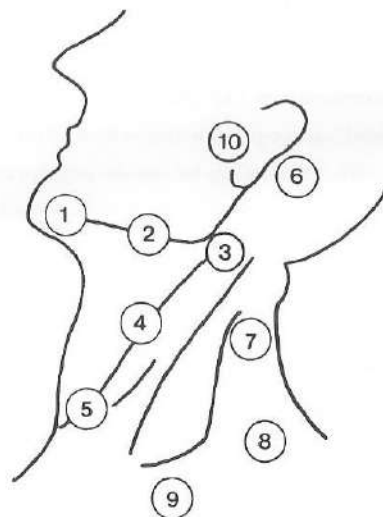


Fig. 2

recurrentes.

De door Crile beschreven methode omvat een "en bloc" verwijdering - binnen de omhullende fascie - van al het klierweefsel in de hals gelegen tussen mandibula en clavicula, met als voorgrens de prelaryngeale spieren en als achtergrens de voorrand van de musculus trapezius. De operatie wordt al of niet in samenhang met de primaire tumor in bijvoorbeeld tong, mondbodem, parotis, larynx, enz. uitgevoerd. Om een goed overzicht over het operatieterrein te verkrijgen, zijn verschillende incisies mogelijk. De zg. Y-incisie wordt het meest toegepast. Een bezwaar van deze incisie is het zg. drielandpunt, dat juist boven de bifurcatie van de arteria carotis komt te liggen (fig. 3). De bloedvoorziening van de in de figuur met pijltjes aangegeven gedeelten van de huidlappen is namelijk ten gevolge van de plaats van de incisies niet optimaal.



Fig. 3

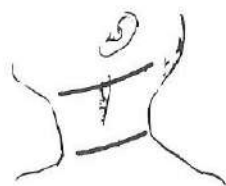


Fig. 4

Wanneer de vaatvoorziening ten gevolge van een eerdere bestraling reeds beschadigd is, kan postoperatief gemakkelijk nekrose van de betreffende huidgedeelten ontstaan, waardoor de arteria carotis bloot kan komen te liggen; dit is een levensgevaarlijke situatie, daar er een grote kans is dat er een ruptuur van de arterie ontstaat. In een tevoren bestraalde hals kan daarom beter de zg. dubbele, horizontale incisie volgens MacFee (fig. 4) toegepast worden. Deze incisie heeft als voordeel dat de arteria carotis bedekt blijft met een vrijwel altijd vitale huidlap en dat het cosmetisch effect bijzonder fraai is. De overzichtelijkheid van het operatieterrein is echter bij deze toegang uiteraard duidelijk minder dan bij de eerdergenoemde Y-incisie, de operatie wordt daardoor technisch moeilijker. Nog vele andere incisies zijn ontwikkeld; zij verschillen echter niet essentieel van de hierboven genoemde incisies, zodat een gedetailleerde beschrijving achterwege wordt gelaten.

Na het vrijprepareren van de huidlappen kan zowel aan de caudale als aan de craniale zijde van de hals begonnen worden. In het AvL wordt de voorkeur gegeven van boven naar beneden te werken. Eerst wordt de suprahyoidale driehoek losgemaakt van de onderkaak. In principe wordt hierbij de ramus marginalis van de nervus facialis gespaard, tenzij de uitbreiding van de halskliermetastasering dit onmogelijk maakt. Wanneer de suprahyoidale driehoek om de pees van de musculus digastricus is "omgeklapt", het preparaat hoog aan de achterzijde is begrensd en vervolgens de musculus sternocleidomastoideus van het mastoid is losgemaakt, worden de vena jugularis interna en de nervus accessorius bij de schedelbasis doorsneden. Het preparaat kan dan, na identifikatie van de nervus hypoglossus, de arteria carotis externa, de arteria carotis interna en de nervus vagus tot halverwege de hals naar caudaal worden vrijgeprepareerd. Dan wordt het preparaat meer naar caudaal ook naar achteren begrensd ten opzichte van de musculus trapezius, waarbij de nervus accessorius ten tweede male wordt doorsneden. Vervolgens wordt de musculus sternocleidomastoideus losgemaakt van sternum en clavicula. Na identifikatie, onderbinding en doorsnijding van de vena jugularis in- en externa, kan het supraclaviculaire klier- en vetweefsel worden uitgeruimd tot op de fascie van de scalenusmusculatuur. De plexus brachialis en de nervus phrenicus worden daarbij gespaard. Dan wordt het preparaat ten opzichte van larynx en schildklier begrensd en van de arteria carotis en de nervus vagus afgeprepareerd. Na doorsnijden van de takken van de plexus cervicalis kan het vervolgens van de diepe halsmusculatuur worden losgemaakt en na uitrusten van de achterste onderste halsdriehoek worden verwijderd.

Bij de aldus beschreven RND worden tezamen met het klier- en vetweefsel, de musculus sternocleidomastoideus, de vena jugularis interna en de nervus accessorius verwijderd. Het opofferen van de nervus accessorius betekent vooral bij jongere patienten

een mutilatie doordat de schouderfunctie hinderlijk gestoord raakt. Het ontbreken van de beide andere structuren wordt door de meeste patienten opvallend goed verdragen zolang het althans wat betreft het opofferen van de vena jugularis interna één zijde van de hals betreft. Gebeurt dit namelijk aan beide zijden, dan ontstaat een sterke stuwung in het hoofd, die weliswaar na enige tijd afneemt, maar zich uiteindelijk op een toch over het algemeen door de patient als zeer hinderlijk ondervonden niveau handhaaft. In vele klinieken, ook in het AvL, is het dan ook gebruikelijk bij bilaterale halskliermetastasen de vena jugularis interna – indien enigszins mogelijk – aan de zijde van de minste uitbreiding van de halskliermetastasering te sparen.

Zoals reeds eerder vermeld beschreef Crile in het begin van deze eeuw ook grote "en bloc" operaties, waarbij de primaire tumor tegelijkertijd met de halsklieren verwijderd werd. Juist deze "en bloc" operaties gingen gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit, en het is dan ook begrijpelijk dat, daar ook de radiotherapie in opkomst kwam, het enthousiasme voor de RND weer afzwakte. Pas door de publikatie van Martin (1941) over de RND en de "en bloc" procedure, beter bekend als de zg. kommando operatie, kwam de operatieve behandeling van halskliermetastasen weer meer in de belangstelling te staan.

In 1951 kon Martin terecht stellen dat bij de behandeling van halskliermetastasen de RND als de meest effectieve methode van behandeling was erkend. Dit hing vanzelfsprekend samen met het feit dat ten gevolge van de invoering van betere anaesthesie, antibiotica en bloedtransfusie de risico's van een dergelijke ingreep aanzienlijk verminderd waren.

Hoewel het ook heden ten dage, gezien de uiteenlopende samenstelling van de patientengroepen waarover in de literatuur bericht wordt, niet mogelijk is nauwkeurige informatie te verschaffen over het recidief percentage in de hals na RND – bij de bespreking van de combinatiebehandeling zal hierop nog nader worden ingegaan – lijkt het nuttig op deze plaats – om toch in ieder geval een indruk te geven in welke orde van grootte dit percentage ligt – de resultaten te noemen van twee grote series in de literatuur gepubliceerd, namelijk van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center te New York (Strong, 1969) en van het M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas (Jesse en Fletcher, 1977). De serie van Strong omvatte 204 patienten met halskliermetastasen van plaveiselcelcarcinomen van de larynx, hypofarynx, orofarynx, mondholte, neusbijholten en nasofarynx. Het recidief percentage na de alléén chirurgische behandeling (RND) van de halskliermetastasen bedroeg 36.8. De serie van Jesse en Fletcher omvatte 201 patienten met halskliermetastasen van plaveiselcelcarcinomen

van de mondholte, de larynx en de hypofarynx. Van deze serie bedroeg het recidief percentage in de hals na alléén RND 21.4.

De chirurgische behandeling veranderde – zoals reeds eerder vermeld – niet essentieel, totdat Suarez in 1963 de techniek van de "functional neck dissection" * beschreef. Bij deze operatie worden de vena jugularis interna, de nervus accessorius en de musculus sternocleidomastoideus gespaard. Bocca e.a. (1967 en 1975) achten deze operatie gerechtvaardigd op grond van het feit dat de klieren in het halsgebied door membranen (aponeurosen) van de omgevende structuren gescheiden zijn en dat het daarom mogelijk is met behulp van zeer zorgvuldige prepareertechniek het klierennetwerk met de bijbehorende aponeurosen van de vaat- en spierstructuren los te prepareren. Het spreekt vanzelf dat deze techniek een grote chirurgische ervaring in hoofd-hals chirurgie vereist. Ook zal duidelijk zijn dat bij tumorgroei buiten een klier – men spreekt wel van kapselruptuur –, geen sprake kan zijn van radikaliteit. In het laatste geval is dan ook een RND de enig juiste chirurgische benadering. Conley (1975) waarschuwt terecht dat de door de RND verbeterde overlevingspercentages vooral niet in gevaar gebracht mogen worden door een al te conservatieve handelswijze. Lingeman en Helmus (1977) stellen dat voor plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied met een N_0 of een N_1 status van de hals (volgens de klassifikatie van de AJC 1976, zie blz. 7) een conservatieve operatietechniek – zoals hierboven bedoeld – overwogen kan worden terwijl, wanneer het gaat om een N_2 of N_3 status (AJC), alleen een RND als voldoende beschouwd mag worden indien chirurgische behandeling geïndiceerd is. Deze auteurs constateerden namelijk dat in het door hun onderzochte patientenmateriaal geen verschil optrad in het percentage recidieven in de hals na RND en na FND, als het ging om N_0 en N_1 halskliermetastasen. Dit percentage bedroeg voor de RND 15 en voor de FND 16.

Naast de hierboven genoemde FND zijn – gesteld tegenover RND – nog andere vormen van minder volledige neck dissection mogelijk. Feldman en Applebaum (1977) bijvoorbeeld, pleiten voor het sparen van de submandibulaire driehoek tijdens een halsklierdissectie, als het gaat om patienten met halskliermetastasen van een larynxcarcinoom. Een ander voorbeeld van een onvolledige neck dissection is de suprahyoïdale halsklierdissectie, waarbij alleen het klierweefsel van de submandibulaire en submentale ruimten, eventueel tezamen met een primaire tumor bijvoorbeeld in de mondbodem, verwijderd worden.

Skolnik en Friedman (1976) constateren dat bij het larynxcarcinoom vrijwel nooit posi-

* In het vervolg afgekort tot FND

tieve klieren voorkomen in de zg. "posterior triangle" van de hals, welke begrensd wordt door de achterrand van de musculus sternocleidomastoideus, de voorrand van de musculus trapezius en de clavicula. Zij konkluderen dan ook dat in deze gevallen een zg. "anterior resection" van de hals een verantwoorde ingreep is; de nervus accessorius zou dan gespaard kunnen worden. Schuller e.a. (1978) echter wijzen met nadruk op het wél betrokken zijn van lymfklieren langs de nervus accessorius bij plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied. Hoewel het dan vooral om de lymfklieren in het meest craniële deel van de hals gaat en niet in de zg. "posterior triangle", wordt door hen toch het sparen van de nervus accessorius ontraden. Uit deze literatuur-verwijzingen blijkt reeds dat ten aanzien van dergelijke partiële neck dissecties geen éénstemmigheid bestaat. Algemene regels zijn hiervoor dan ook niet op te stellen. Het is duidelijk dat de voorstanders dergelijke operaties gerechtvaardigd achten op grond van het feit dat plaveiselcelcarcinomen van de slijmvliezen afhankelijk van de plaats van oorsprong binnen het hoofd-halsgebied een min of meer specifiek en konstant lymfogeen metastaseringspatroon hebben, waarbij bepaalde kliergroepen zelden worden aangetast. Ook hier speelt bij de beoordeling de individuele ervaring van de operateur weer een grote rol.

RADIOTHERAPIE

Tot 1950 is weinig gepubliceerd over de indikatiestelling en de resultaten van uitsluitend radiotherapie van de halskliermetastasen. Dit onderwerp wordt echter uitvoerig in het nog te publiceren onderzoek van Bartelink (Afdeling Radiotherapie AvL; Hoofd : Prof.Dr.K.Breur) besproken. Dit onderzoek heeft evenals het onderhavige, uitsluitend betrekking op gegevens uit het AvL.

In zijn reeds eerder geciteerde artikel over "neck dissection" stelt Martin (1951), dat operatieve behandeling van halskliermetastasen de voorkeur verdient, maar dat radiotherapie geadviseerd moet worden bij op anatomische gronden moeilijk te opereren of inoperabele primaire tumoren met halskliermetastasen, zoals bepaalde farynxcarcinomen, in het bijzonder wanneer deze uitgaan van de nasofarynx. Dan is het gebruikelijk het gebied van de primaire tumor en de hals gelijktijdig te bestralen. Zou men namelijk in een dergelijk geval toch de halskliermetastasen chirurgisch willen behandelen, dan zou men daarmee moeten wachten tot in ieder geval de primaire tumor op de bestraling macroscopisch volledig in regressie is gegaan. Het wegnemen van de lymfklieren bij nog aanwezige primaire tumor dient namelijk als een kunstfout te worden beschouwd, in verband met het grote risico dat dan onbehandelbare lymfogene metastaseringspatronen, bijvoorbeeld in de huid, kunnen ontstaan. Bovendien reageren juist de halskliermetastasen van de primaire lokalisaties waar het hier om gaat, over het algemeen goed op radiotherapie, zoals nog ter sprake zal komen.

De problemen met bestraling waren in de begintijd, toen alleen orthovoltage en radium beschikbaar waren, niet gering. Vooral de huidreacties, soms gepaard gaande met nekrose, leverden vele complicaties op. Hierin kwam verandering met de komst - omstreeks 1955 - van de megavolt apparatuur. De bestraling met de megavolt apparatuur heeft als voordelen ten opzichte van de bestraling met orthovoltage, dat de huid meer gespaard wordt, een homogenere dosisverdeling in het bestralingsveld wordt bereikt en - mede door het huidsparende effect - een hogere diepte-dosering gegeven kan worden. Ruim 10 jaren later verschijnen publikaties over de resultaten van radiotherapie van halskliermetastasen, zoals van Hanks e.a.(1969), Wizenberg e.a. (1972), Fayos en Lampe (1972). De resultaten zijn niet indrukwekkend (percentage recidief in de hals na behandeling variërend van 32 tot 35). Bovendien zijn onderlinge vergelijkingen door het gebruik van verschillende parameters niet mogelijk. Zeker is in ieder geval (zie ook Schneider e.a., 1975 en Henk, 1975) dat radiotherapie in staat is palpabele halskliermetastasen te vernietigen. Vooral bij halskliermetastasen van rhinofarynx en in mindere mate van orofarynxcarcinomen, is dit bekend. Dit hangt waarschijnlijk samen met het feit dat deze carcinomen vaak respectievelijk slecht tot ongedifferentieerd zijn. Bij kliermetastasen van goed en matig gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen, welke zoals bekend veel frekwenter voorkomen in het hoofd-halsgebied, is de kans op curatie door middel van radiotherapie gering. In de literatuur worden voor de behandeling van halskliermetastasen door middel van radiotherapie doseringen vermeld van minimaal 5000 Rad in 5 weken tot 7000 Rad in 6 à 7 weken.

Bij de bespreking van de behandeling van de klinisch negatieve hals (blz. 19) zal nog ingegaan worden op de betekenis welke de radiotherapie hierbij heeft.

KOMBINATIEBEHANDELINGEN : (CHIRURGIE + RADIOTHERAPIE)

Voordat de megavolt apparatuur in 1955 zijn intrede doet en daarmee de ontwikkeling van de combinatiebehandelingen bevordert, schrijft Blady (1948) met verwijzing naar de eerste publikatie van Martin (1941) :

De heden geaccepteerde behandelingsmethoden van halskliermetastasen zijn :

1. Chirurgie, en wel in de vorm van een volledige of onvolledige neck dissection
2. Röntgenbestraling
3. Bestraling door middel van implantatie van radium of radon
4. Combinaties van bovengenoemde methoden

Blady vermeldt dat in zijn kliniek bij een "neck dissection" altijd "radon reeds" beschikbaar zijn voor gebruik, als bij operatie blijkt dat fixatie van metastatisch tumorweefsel aan vitale structuren aanwezig is, zodat de operatie in een bepaald deel van het wondgebied als niet radikaal moet worden beschouwd. In een later verschenen arti-

kel beschrijft Martin (1951) de noodzakelijkheid van postoperatieve radiotherapie als tumorweefsel in het operatiegebied is achtergebleven (b.v. gefixeerd aan de arteria carotis). Het is duidelijk dat hier sprake is van individuele, incidentele toepassing van radiotherapie als aanvulling op de chirurgische behandeling.

Op grond van diverse onderzoeken waarbij aanzienlijke recidief percentages in de hals na RND werden gemeld (Martin, 1951 : 37 %), begon men zich af te vragen of dit te verbeteren was. Eén van de mogelijkheden daartoe was het combineren van chirurgie en radiotherapie. Pas na 1960 verschijnen publikaties over als zodanig geplande combinatiebehandelingen. In 1969 doet Strong verslag betreffende een prospectief onderzoek naar de waarde van preoperatieve bestraling bij "neck dissection" gestart in 1960 in het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center te New York. Hierover waren in 1964 en 1966 reeds voorlopige mededelingen gedaan (Henschke, 1964; Henschke, 1966; Strong, 1966). Strong komt in deze niet gerandomiseerde studie tot de konklusie dat een preoperatieve dosis van 5 x 400 R een vermindering te zien geeft van het aantal lokale recidieven (RND alleen : 36.8 % recidieven in de hals; RND + voorbestraling : 23.6 % recidieven in de hals), maar dat de overlevingsduur in vergelijking met de controle groep door deze handelingen niet verbeterd. Behalve een indeling in 2 groepen, nl. een groep met één positieve klier en een groep met meerdere positieve klieren, wordt in dit onderzoek nog geen melding gemaakt van een indeling (klassifikatie) van halskliermetastasen. Ook wordt er geen indeling gemaakt naar de mate van fixatie van de klieren aan de omgevende structuren. Lindberg en Jesse publiceren in 1968 een onderzoek over de waarde van de radiotherapie + chirurgie ten opzichte van uitsluitend chirurgie, waarbij de halskliermetastasen naar grootte en fixatiegraad geklassificeerd zijn. Zij bereikten - overigens met een hogere bestralingsdosis dan Strong toepaste, nl. 5000 R in 5 weken, of 6000 R in 6 weken - betere resultaten met de combinatiebehandeling dan met chirurgie alléén, wanneer de klieren groter dan 3 cm en/of gefixeerd waren. Het percentage recidieven in de hals bedroeg bij RND alléén 20.5, terwijl bij RND + bestraling dit percentage 14.4 was. Afhankelijk van diverse factoren - zoals de lokalisatie en de behandeling van de primaire tumor - werd de bestraling pre- of postoperatief gegeven. Bij klieren kleiner dan 3 cm bestond er geen verschil in het behandelingsresultaat. De bevindingen van Lindberg en Jesse - in latere publikaties bevestigd (1975 en 1977) - worden door hen gebaseerd op het feit dat zij bij klieren van 3 cm en groter in doorsnede, vaak tumorgroei buiten de klierkapsel in het omgevende weefsel constateerden. De kans op lokaal recidief in de hals is dan bij alléén chirurgische of alléén radiotherapeutische behandeling (tot 6000 R) erg groot.

Ook Cachin en Eschwege (1975) stellen dat de kans op recidief in de hals bij doorgroei van tumorweefsel door de klierkapsel (= kapselruptuur) sterk verhoogd is en geven aan dat in een dergelijk geval de combinatiebehandeling chirurgie + radiotherapie (of omge-

Naam onderzoeker + jaar	Lokalisatie PT	Aantal pat.	N ₀	N ₀ N ₊	N ₀ N ₋	N ₊	rec. PT of rec. klier	rec. PT	% rec. PT	% rec. klier	% 3jr. overl.	% 5jr. overl.	Behandeling
Blady 1948	larynx hypofarynx orofarynx oral cavity	24	0	0	0	24	16	1)	1)	1)	1)	25	RND + radium nabehandeling
Martin 1951	larynx hypofarynx orofarynx oral cavity nasofarynx	303	177	177	122	122	213	1)	1)	37	1)	34.3	Alleen RND R.Th. voor failures
Lindberg Jesse 1968	supragl. larynx hypofarynx orofarynx	146 145	28 12	1 0	118 133	118 133	1) 1)	1) 1)	1) 1)	20.5 14.4	1) 1)	1) 1)	Alleen RND RND + R.Th. (voor of na)
Strong 1969	larynx hypofarynx orofarynx oral cavity paramasal sin.	144 204	40 75	0 5	104 129	104 129	59 125	25 50	17.4 24.5	23.6 36.8	46.7 49.7	1) 1)	5 x 400 R preop. + RND RND (geen preop.)
Fayos Lampe 1972	oral cavity orofarynx	206	163 (50.9%)	43 (13.5%)	114 (35.6%)	114 (35.6%)	1)	1)	1)	1)	1)	35.9	R.Th. + Salvage surgery
Wizenberg e.a. 1972	larynx hypofarynx orofarynx oral cavity nasofarynx	134	0	0	134	134	29 (25.7%)	12	10.6	8.8	1)	21	R.Th. + Salvage surgery
Schneider e.a. 1975	supragl. larynx hypofarynx orofarynx oral cavity	183	1)	1)	183 2)	183 2)	1)	neen	neen	26.5	85 3)	1)	R.Th. + Salvage surg. (alleen N ₁ +N ₂ klieren 3 cm)
Jesse Fletcher 1977	supragl. larynx hypofarynx oral cavity	201 110	0 0	201 110	210 110	210 110	4) 4)	4) 4)	4)	12.4 10.0	1) 1)	1) 1)	Surgery Surgery + R.Th.

1) niet aangegeven
2) alleen N₁ en N₂
klieren
3) = 4 jr. overleving
4) uitgesloten

Tabel 1

keerd) de beste oplossing biedt. Opvallend blijft echter dat de uiteindelijke prognose (3 - 5 jr. overlevingspercentages) door middel van deze combinatiebehandeling niet verbetert. Dit wordt geweten aan het feit dat bij een verbeterde kuratiemogelijkheid van de primaire tumor en de regionale halskliermetastasen, de kans op manifest worden van de haematogene metastasering toeneemt. Als voorbeeld kan dienen het hypofarynxcarcinoom. Vroeger was dit een lokaal nagenoeg onbehandelbare tumor; de patiënten overleden in het algemeen ten gevolge van de lokaal/regionaire uitbreiding van het tumorproces. Door de verbeterde behandelingsmogelijkheden blijven thans meer patiënten zonder loko-regionair recidief in leven. De meesten ($\pm 70\%$) overlijden echter nog altijd, maar dan nogal eens ten gevolge van metastasen op afstand.

Zoals uit het voorgaande blijkt wordt de keuze tussen voor- (5000 R in 5 weken) en nabestraling (minimaal 5500 R in 5 à 6 weken) afhankelijk gesteld van een aantal factoren. Jesse en Fletcher (1977) bepalen de keuze naar aanleiding van de lokalisatie en de grootte (T-stadium) van de primaire tumor en tevens de N klassifikatie van de halskliermetastasen. Daarnaast wordt, evenals bij Cachin e.a. (1975), veel waarde gehecht aan de pathologisch-anatomische bevindingen van het operatiepreparaat (kapselruptuur).

Bij een combinatiebehandeling verdient - op theoretische gronden - een vóórbestraling de voorkeur, maar in de praktijk blijkt dat hierbij meer complicaties tijdens en na de chirurgische behandeling optreden, dan bij de postoperatief gegeven bestraling (van den Broek en Kazem, 1977). Vooral het optreden van een ruptuur van de arteria carotis door nekrose van de overliggende huid is een gevreesde complicatie van chirurgie na vóórbestraling. Minder ernstig maar wel lastig zijn de gestoorde wondgenezing en fistelvorming vanuit de mondkeelholte naar buiten na en bloc operaties. Bij nabestraling worden deze complicaties in veel mindere mate gezien (Cachin en Eschwege, 1975), maar een nadeel is wel dat de nabestraling vaak op slecht gevasculariseerd gebied gegeven moet worden, waardoor het effect op het eventueel aanwezige tumorweefsel minder groot is dan bij goed gevasculariseerd en dus geoxygeneerd gebied. Afgezien van enkele duidelijke indicaties voor/nabestraling, zoals bij hypofarynxcarcinoom + halskliermetastasen (Cachin e.a., 1974) en carcinoomen van de mondholte waarbij door preoperatieve nabestraling, de postoperatieve rekonstructie in gevaar kan komen, is de discussie over de voor- of nabestraling nog niet gesloten.

Ten einde een indruk te krijgen over de resultaten van diverse onderzoekers is tabel no. 1 samengesteld. Zoals reeds eerder werd vermeld is een vergelijking van hierin aangegeven resultaten niet mogelijk door het ontbreken van een aantal gegevens en het hanteren van verschillende criteria. Eén van de belangrijkste punten waarover tot op heden geen eenstemmigheid is bereikt, is de op blz. 7 vermelde indeling of klassifikatie van de halskliermetastasen.

BEHANDELING KLINISCH NEGATIEVE HALS

De discussie over de behandeling van de klinisch negatieve hals kwam na de tweede wereldoorlog op gang en is tot op heden niet beëindigd. Het gaat hier om de behandeling van de hals bij primaire tumoren in het hoofd-halsgebied, die een sterke neiging tot regionale metastasering vertonen, maar waar op het tijdstip van de diagnosestelling geen verdachte halsklieren kunnen worden gepalpeerd. Een eventuele behandeling wordt dan profylaktisch of elektief (i.t.t. selektief) genoemd.

De voorstanders van de elektieve behandeling van de klinisch negatieve hals voeren als een van de voornaamste argumenten aan, dat bij een klinisch negatieve hals in een aantal gevallen toch tumorgroei in lymfklieren aanwezig kan zijn en dat er tot het moment waarop deze klinisch manifest wordt, een kans is op verdere verspreiding van de tumor.

In de publikaties over de histologische bevindingen van halsklieroperatiepreparaten, afkomstig van patiënten met een klinisch negatieve hals variëren de percentages van de gevallen waarbij toch tumorbevattende klieren zijn gevonden van 4 (Behrs en Barber, 1962) tot 40 (Kremen en Conley, 1967).

De tegenstanders van de elektieve behandeling zijn van mening dat de mogelijke aanwezigheid van een bepaald percentage "vals negatief" beoordeelde halsgebieden (4 - 40%), de behandeling van de overige "echt negatieve" halsgebieden niet rechtvaardigt. Tevens is bekend dat de meeste halskliermetastasen ($\pm 80\%$) zich binnen een jaar na behandeling van de primaire tumoren presenteren, zodat een - vooral in het eerste jaar - zorgvuldige en frekwente follow-up door ervaren onderzoekers voldoende is om eventueel optredende halskliermetastasen snel te ontdekken en te behandelen. In de V.S. waar de afstanden groot zijn, is een regelmatige controle (minstens 1 x per maand in het eerste jaar) vaak niet mogelijk en worden dan ook meer elektieve behandelingen van de klinisch negatieve hals uitgevoerd dan in Nederland met zijn betrekkelijk korte afstanden (van Slooten en Buwalda, 1963). Daarnaast is het optreden van halskliermetastasen bij plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied in sterke mate gekorreleerd met de grootte van de primaire tumor (T-stadium), zodat dit gegeven een extra leidraad kan zijn bij de planning tot eventuele behandeling van de klinisch negatieve hals (Nahum, e.a. 1977).

De klinisch negatieve hals kan chirurgisch of met bestraling behandeld worden. Voor 1965 werd met behandeling van de klinisch negatieve hals bedoeld een operatie in de vorm van RND, maar nadat vooral Bocca e.a. (1967) de FND (zie blz. 13) begonnen te propageren, werd deze methode meer en meer, vooral in verband met de geringe mutilatie als behandeling van de klinisch negatieve hals, overwogen. Daarnaast is het vooral Fletcher (1972) geweest die gewezen heeft op de waarde van de radiotherapie als behandeling van de klinisch negatieve hals. Ten opzichte van zg. historische controles

bleek de kans op het later manifest worden van halskliermetastasen in een aanvankelijk klinisch negatieve hals hiermee aanzienlijk verkleind te kunnen worden. Hoewel vooralsnog nauwkeurige gegevens hierover ontbreken, is het niet onwaarschijnlijk dat bestraling inderdaad in staat is micrometastasen in halsklieren – men spreekt ook van "subclinical disease" – te vernietigen. Van de zijde van de radiotherapeuten wordt dan ook sterk aangedrongen op bestraling van de hals, wanneer elektieve behandeling geïndiceerd wordt geacht; het voornaamste argument is, dat deze behandeling voor de patiënt minder belastend zou zijn dan chirurgie. Dit standpunt lijkt echter zeer aanvechtbaar. Niemand zal betwisten dat de late gevolgen van een RND ernstiger zijn dan die van bestraling van de hals. De directe gevolgen van bestraling bij de oudere patienten, waar het hier over het algemeen om gaat, zijn echter veel ernstiger dan die van een operatie, terwijl de herstelfase aanzienlijk langer duurt. Een of andere vorm van FND lijkt daarom een aantrekkelijk alternatief.

BEHANDELING HALSKLIERMETASTASEN BIJ EEN ONBEKENDE PRIMAIRE TUMOR

Bij de aanwezigheid van een voor een metastase verdachte klierzwelling in de hals moet op de eerste plaats een zorgvuldig onderzoek naar de oorzaak van deze zwelling (primaire tumor in het hoofd-halsgebied of elders) plaatsvinden. Het zonder verder onderzoek verrichten van een klierbiopsie kan als een kunstfout worden aangemerkt, aangezien hiermee de prognose van de patient ongunstig wordt beïnvloed (Martin en Romieu, 1952; Jesse, 1970; van den Broek, 1975).

Het zoeken naar een primaire tumor in het hoofd-halsgebied betekent een uitvoerig onderzoek van nasofarynx, neus, neusbijholten, mond en keelholte, larynx, hypofarynx en slokdarmingang. Het endoscopische onderzoek van de diverse lokalisaties met behulp van optieken is hierbij een aanwinst gebleken (Buiten, 1976). Wordt bij dit onderzoek geen primaire tumor gevonden, dan blijft als minst ingrijpende diagnostiek over de cytologische punktiebiopsie (de Jong en Blonk, 1977), waarmee – in ervaren handen – in een groot aantal gevallen $\pm 90\%$ een juiste diagnose gesteld kan worden. Ontbreekt deze mogelijkheid, dan is een klier-excisie-biopsie aangewezen. Voor het verdere beleid worden in de literatuur verschillende schema's aangegeven. In een groot aantal van de gevallen betreft het matig tot slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen, mogelijk afkomstig uit submukeus gelegen nasofarynx- of orofarynxcarcinomen. In een dergelijke situatie wordt vaak na het cytologische of histologische onderzoek van de klier het gebied van zowel de nasofarynx, de orofarynx als de volledige halsvelden bestraald. Is er sprake van een hoog gedifferentieerde metastase van een plaveiselcelcarcinoom, dan lijkt het aan te bevelen het gehele halskliergebied aan de betreffende zijde door middel van een RND uit te ruimen. Een zorgvuldige follow-up, waarbij men nauwkeurig naar een eventueel later optredende (verschijnende) primaire tumor blijft zoeken,

is een vanzelfsprekende eis.

BEHANDELING IN HET AvL

In de eerste jaren van de onderzochte periode (1960 tot 1975) werd in het geval van een primaire tumor in het hoofd-halsgebied met halskliermetastasen, eerst de primaire tumor behandeld en daarna de halskliermetastasen. Wel werd als de halskliermetastase groot was en/of snel groeide, een zg. rembestraling (tot 2000 Rad) gegeven direct na de operatie van de primaire tumor (soms ervoor). Daarna vond de halsklieroperatie plaats. Omstreeks 1965 – 1967 veranderde deze handelwijze en werden halskliermetastase(n) zoveel mogelijk tegelijk met de primaire tumor behandeld, men spreekt van zogenaamde "en bloc" extirpaties. Deze ontwikkeling was het gevolg van verbeterde operatietechnieken en een verbeterde pre-, per- en postoperatieve zorg. Kwam het in de eerste jaren voor dat er op een niet nader omschreven indicatie als routine maatregel werd nabestraald, omstreeks 1966 werd ten aanzien van de nabestraling na halsklieroperaties een duidelijke indicatie gesteld, namelijk in het P.A.-preparaat aantonen van kapselruptuur, achterblijven van tumor in het operatiegebied en/of positieve klieren aan de rand van het resectiepreparaat. In een aantal gevallen werden de halskliermetastasen uitsluitend bestraald. De keuze tussen operatie of bestraling van halskliermetastasen werd grotendeels bepaald door de lokalisatie van de primaire tumor. Wordt de primaire tumor bestraald, dan werd de halskliermetastase vaak meebestraald. Voorbeelden van beide mogelijkheden zijn de bestraling van het slecht tot ongedifferentieerd nasofarynxcarcinoom met halskliermetastasen en de operatie (totale larynxextirpatie + RND) van uitgebreide larynxcarcinomen met halskliermetastasen. Ten aanzien van de elektieve behandeling van de hals wordt in het AvL de indicatie zeer selectief gesteld, nl. bij die tumoren die meer dan 50 % kans hebben op okkulte halskliermetastasering, b.v. T_3N_0 tongcarcinomen en T_2N_0 en T_3N_0 sinus piriformiscarcinomen. De keuze van de behandelingswijze is in dat geval sterk afhankelijk van de behandeling van de primaire tumor. In ervaren handen lijkt de één of andere vorm van FND over het algemeen aantrekkelijker dan bestraling.

VRAAGSTELLINGEN

Uit het voorgaande overzicht over de behandelingsmogelijkheden van halskliermetastasen blijkt dat nog tal van vragen onbeantwoord zijn, zoals :

- welke – bij de diagnostiek van halskliermetastasen vast te stellen – factoren hebben een direct verband met de prognose en zijn daarom (tevens) van belang voor de klassifikatie ?
- wat zijn de criteria voor een combinatiebehandeling (chirurgie + therapie) ?
- is er verschil in resultaat tussen voor- en nabestraling ?

Om in de toekomst ooit een zinvol antwoord op dergelijke vragen te kunnen geven, is in de eerste plaats kennis van de factoren die het optreden van halskliermetastasering beïnvloeden en kennis van de mate waarin de verschillende aspecten van halskliermetastasen de prognose beïnvloeden, nodig.

Een diepgaand retrospectief onderzoek van een groot aantal patienten uit een groot centrum leek daarom zinvol.

HOOFDSTUK III - METHODE VAN EIGEN ONDERZOEK

Ten einde een zo groot mogelijke mate van eenvormigheid in indikatiestelling en uitvoering van de behandeling te verkrijgen, is gekozen voor de bewerking van de ziektegeschiedenissen uit één groot centrum, het AvL te Amsterdam. In dit instituut wordt al sinds tientallen jaren een goede follow-up gehanteerd, waardoor een retrospectief onderzoek als het onderhavige mogelijk en verantwoord is.

In eerste instantie werden ruim 700 ziektegeschiedenissen doorgenomen. Het betrof patienten die in de periode 1960 tot 1975 een operatie aan de hals ondergingen. De statussen van patienten met halskliermetastasen van schildkliertumoren, melanomen, Morbus Hodgkin, adenocarcinomen van de speekselklieren etc. werden verder buiten beschouwing gelaten.

Tenslotte bleven 405 ziektegeschiedenissen over van patienten met halskliermetastasen van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied. Deze werden door middel van een uitgebreid vragenformulier nader geanalyseerd. De gegevens van het vragenformulier werden op ponskaarten overgebracht en vervolgens statistisch bewerkt door Ir. Hart, die als mathematicus verbonden is aan het AvL.

Het vragenformulier is gesplitst in 4 delen :

A. Algemene gegevens : jaar van aanmelding, leeftijd en geslacht

B. Gegevens betreffende de primaire tumor * :

lokalisatie plaats b.v. larynx

T-indeling PT

lokalisatie zijde b.v. links

groeiwijze b.v. exofytisch, ulcus

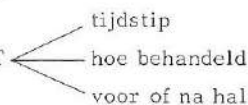
doorsnede van de PT

oppervlak PT

histologische diagnose : differentiatiegraad

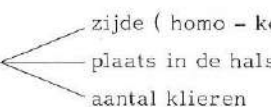
delay : 1e klacht → tijdstip begin behandeling

behandeling PT

recidief PT 

- tijdstip
- hoe behandeld
- voor of na halsklieroperatie

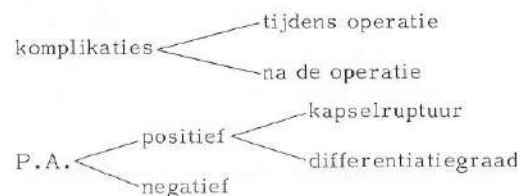
C. Gegevens betreffende de halskliermetastasen : eerste behandeling

lokalisatie 

- zijde (homo - kontralateraal)
- plaats in de hals
- aantal klieren

* In het vervolg zal de afkorting PT worden gebruikt.

delay behandeling halskliermetastasen
 verloop tijd tussen diagnosestelling en behandeling
 eventuele fixatie aan omringende structuren en
 grootte van de halsklieren
 behandelingsmogelijkheden
 type operatie
 anaesthesie
 spoeling

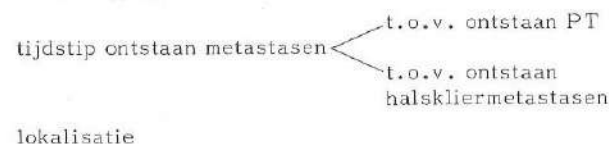


optreden van recidief, tijdsverloop en lokalisatie,
 en hoe behandeld

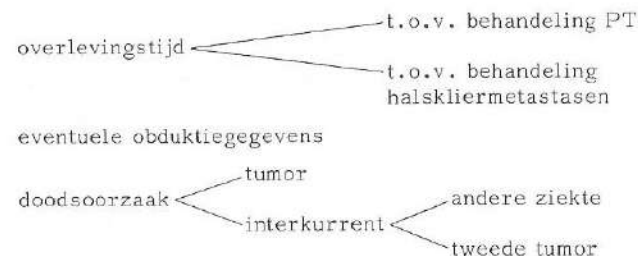
D. Gegevens betreffende de halskliermetastasen : tweede behandeling

Voor een 2e halsklieroperatie worden opnieuw
 dezelfde vragen ingevuld

E. Gegevens betreffende metastasering op afstand :



F. Overleving + doodsoorzaak :



gens het TNM-systeem niet mogelijk was. Van patienten die na 1970 werden behandeld zijn de gegevens over het algemeen veel zorgvuldiger genoteerd. De specifieke gegevens (dosering, tijdsduur en veldgrootte) betreffende eventuele pre- en/of postoperatieve bestraling zijn bewerkt door Bartelink. Bovendien heeft Bartelink nog een grote serie ziektegeschiedenissen van patienten met halskliermetastasen van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied onderzocht, welke alleen radiotherapeutisch behandeld werden (wordt gepubliceerd).

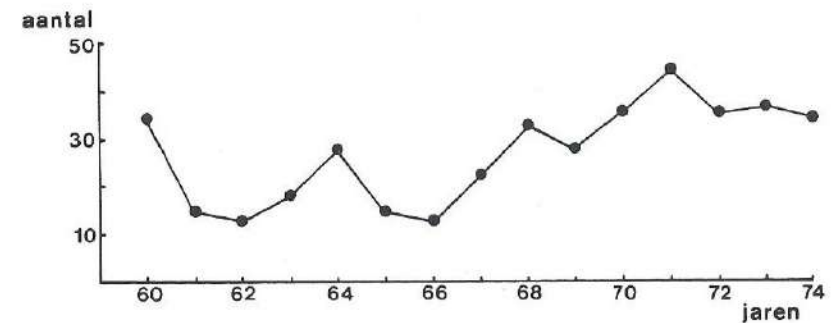
Bij de bewerking viel op dat ondanks het nauwkeurig bijhouden van de statussen hier en daar - vooral in de eerste jaren - een aantal gegevens ontbrak. In het bijzonder werden in het begin van de observatie-periode, de afmetingen van de PT en de halskliermetastasen nogal eens niet of onvoldoende nauwkeurig genoteerd, waardoor klassifikatie vol-

A. ALGEMENE GEGEVENS

Naast de direkte resultaten wordt voor een aantal punten een korte literatuur bespreking gegeven, maar voor die factoren betreffende de PT en de halskliermetastasen, die van wezenlijk belang zijn voor de prognose met name het optreden van recidieven in de hals en het manifest worden van haematogene metastasen, volgt een aparte bespreking in hoofdstuk V.

Verdeling per jaar

De verdeling per jaar van de 405 ziektegeschiedenissen is uitgezet in tabel no. 2



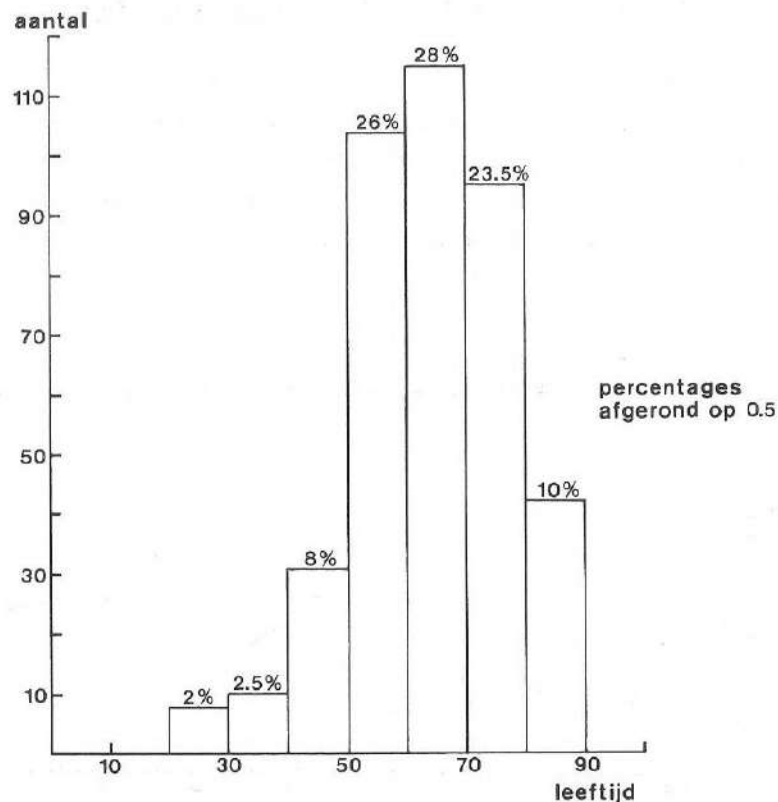
Tabel 2

Over de verdeling ten aanzien van de onderzochte periode valt op te merken dat vooral de laatste 5 jaren een vrijwel konstant beeld te zien geven van gemiddeld 37 halsklieroperaties per jaar, terwijl in de voorafgaande 10 jaar het gemiddelde 22 bedraagt (21.8 over de eerste 5 jaar en 22.2 over de tweede 5 jaar).

Leeftijd

De leeftijdsverdeling van de patienten is uitgezet in tabel no. 3 .

Opvallend is dat in de groep boven de 80 jaar nog 41 patienten een halsklieroperatie ondergingen, hiervan waren 10 patienten 85 jaar of ouder. De oudste patient was 88 jaar, de jongste 23 jaar. Het merendeel van de patienten was ouder dan 50 jaar met een top in de 7e dekade van 28 %.



Tabel 3

Geslacht

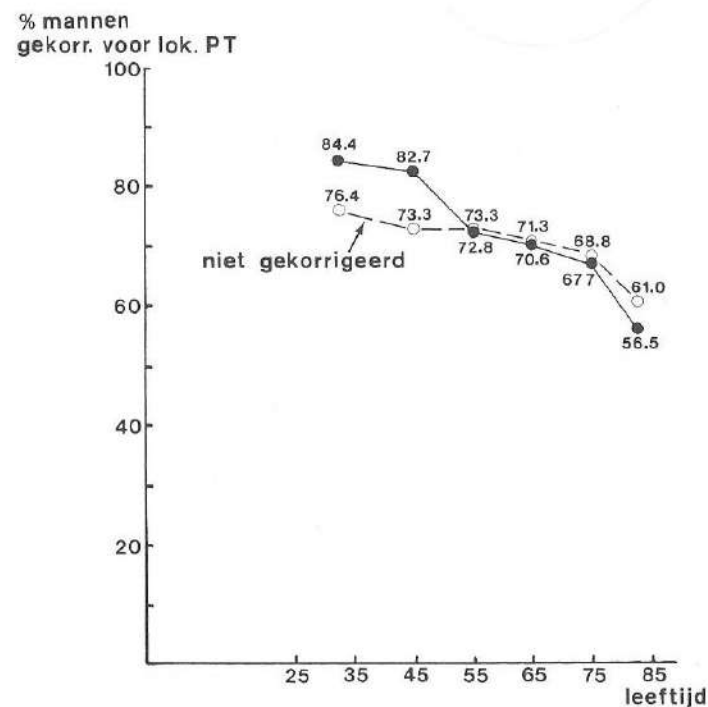
De verdeling naar geslacht was als volgt :

mannen	287	70.9 %
vrouwen	118	29.1 %

Deze verdeling komt ongeveer overeen met de gegevens van het National Cancer Institute Third National Survey in de USA over de man - vrouw verhouding bij het te verwachten aantal mensen die kanker krijgen in de mondholte, de farynx en larynx in het jaar 1975 (Silverberg en Holleb, 1975). Er werd verwacht dat dit in totaal 32.400 mensen zouden zijn, waarvan de verdeling man - vrouw 24.600 - 7.800 (75 - 25 %) was.

Na correctie voor het verband tussen leeftijd en lokalisatie van de PT blijkt er een statistisch significant verschil te zijn tussen de leeftijd van de mannen en de vrouwen. De mannen zijn gemiddeld jonger dan de vrouwen ($P = 0.0033$). Deze relatie kan door geen

van de andere in het onderzoek opgenomen variabelen verklaard worden, zie tabel no.4.



Tabel 4

B. PRIMAIRE TUMOR

Lokalisatie PT

Van 7 patiënten was de PT onbekend. Naar lokalisatie van de PT werd bij de overige 398 patiënten de volgende verdeling gevonden :

huid ¹⁾	25	mondholte 229 pat. = 57.5 % (berekend naar het aantal bekende PT = 398)
nasofarynx	2	
neus + neusbijholten ²⁾	21	
lip	26	
tong	100	
mondbodem	59	
wang	28	
proc. alveolaris inf.	27	
proc. alveolaris sup. + palatum durum	15	

orofarynx	17
larynx	52
hypofarynx	12
speekselklieren	14

1) = huid van het gelaat + behaarde hoofd en uitwendige neus

2) = neus inwendig + alle bijholten (maxillaris, ethmoid, sfenoid, frontalis)

Bij een aantal lokalisaties is er een significant verband tussen de lokalisatie van de PT en het geslacht. Bij de lokalisaties neus + neusbijholten, lip, larynx, hypofarynx en speekselklieren komen veel mannen voor, terwijl bij de lokalisaties nasofarynx, wang, tong, processus alveolaris inferior en orofarynx relatief weinig mannen voorkomen ($P = 0.0001$). Deze relatie kan door geen van de andere in het onderzoek opgenomen variabelen verklaard worden.

Opvallend is het hoge aantal patiënten met een PT in de mondholte. Tezamen vormen zij meer dan de helft van het materiaal (57.5 %). De tongcarcinomen (in totaal 25.1 %) komen daarbij het meest frekwent voor. Aangezien het hier gaat om een geselecteerde patientengroep (geopereerd i.v.m. halskliermetastasering) is dit hoge aantal patiënten met een primair tongcarcinoom niet verwonderlijk. Uit het retrospectieve onderzoek van Steensma (1971) betreffende 369 in het AvL en RRTI (Rotterdams Radiotherapeutisch Instituut) behandelde patiënten met een tongcarcinoom, bleek immers bij 230 patiënten (= 62.3 %) halskliermetastasering te zijn opgetreden.

T-stadium

De gegevens uit de ziektegeschiedenissen laten voor 82.7 % van het materiaal een T-indeling van de PT toe (klassifikatie vlgs. UICC, 1968). In de overblijvende groep zijn naast de onbekende T-indeling (door onvoldoende gegevens) ook die tumoren ingedeeld, waarvoor nog geen door de UICC vastgestelde klassifikatie bestaat. Dit zijn de tumoren uitgaande van de huid, de neus + neusbijholten en de speekselklieren. In totaal betreft dit 70 patiënten.

T ₁	82	24.5 %
T ₂	143	42.7 %
T ₃	94	28.1 %
T ₄	16	4.8 %
	325	100 %

Zijde + mediaanoverschrijding

De lokalisatie van de PT wat betreft de links - rechts verdeling is als volgt :

Re	:	183	46.1 %
Li	:	177	44.6 %
Mediaan onparig	:	37	9.3 %

In één geval was de zijde van de PT onbekend.

Bij 78 (= 22.8 %) van een voornamelijk éénzijdig gelokaliseerde PT bleek sprake te zijn van overschrijding van de mediaanlijn. Bovendien was de PT 1 x multipel enkelzijdig en 2 x multipel dubbelzijdig gelokaliseerd.

In 19 gevallen was het onbekend (= niet aangegeven) of mediaanlijnoverschrijding aanwezig was.

Groeiwijze

De volgende groeiwijzen zijn onderscheiden in dit onderzoek : ulcus, exofytisch groeiende tumor, leukoplakische groeiwijze (= vlak verruceus), subepitheliale groeiwijze en combinaties van voornoemde groeiwijzen. Bij de combinatie ulcus + exofytische groei is echter het ulcus als de belangrijkste groeiwijze aangemerkt en zo is de volgende verdeling ontstaan :

1. exofytische groeiwijze	142 = 38.4 %
2. leukoplakische groeiwijze	2 = 0.5 %
3. ulcus	121 = 32.7 %
4. subepitheliale groei	34 = 9.2 %
5. combinatie 1 + 2	4 = 1.1 %
6. combinatie 2 + 3	13 = 3.5 %
7. combinatie 3 + 4	54 = 14.6 %

Onbekend of niet van toepassing (geen PT) waren 35 gevallen.

De exofytisch groeiende - meestal als granulerende tumor beschreven - afwijking kwam het meeste voor, daarna het ulcus, terwijl de andere groeiwijzen zeldzamer waren. Opmerkelijk zijn nog de 34 patiënten met een subepitheliale groeiwijze (9.2 %). Het betrof hier meestal afwijkingen in de mondholte, die zich presenteerden als gladde zwellingen, meestal submukeus gelegen, met minimale epitheeldefecten.

Doorsnede PT

De maximale doorsnede van de PT was in nog niet de helft van het aantal gevallen bekend : 162 = 40.0 %. De verdeling van deze gevallen naar grootte was :

tot 1 cm	29	17.9 %
1 tot 2 cm	31	19.1 %
2 tot 3 cm	51	31.5 %
3 tot 4 cm	30	18.5 %
4 tot 5 cm	14	8.6 %
5 tot 6 cm	3	1.8 %
6 tot 7 cm of groter	4	2.5 %

162

Het hoge percentage onbekend is te wijten aan de soms summiere beschrijving van de PT, waardoor aangeven van de grootte tot op de cm nauwkeurig niet mogelijk bleek. De bovengenoemde verdeling geeft dan ook slechts een indruk betreffende het totale patiëntenmateriaal.

Oppervlak PT

Ook het oppervlak van de PT was slechts in een beperkt aantal gevallen bekend: 127 = 31.4 %. Van deze 127 PT, waarvan de juiste afmetingen bekend waren, hadden

11 een oppervlak	< 2 cm ²	= 8.7 %
38 "	" < 4 cm ²	= 29.9 %
61 "	" < 6 cm ²	= 48.0 %
90 "	" < 8 cm ²	= 70.9 %
96 "	" < 10 cm ²	= 75.6 %

3 tumoren (gelaat + behaarde hoofd) vertoonden een oppervlakte > 30 cm² (1 was 70 cm²).

Differentiatiegraad

Van bijna alle bekende PT bleek een beoordeling aanwezig te zijn afkomstig van de pathologisch-anatomische afdeling van het AvL. Slechts in 7 gevallen ontbrak deze en kon geen uitspraak gedaan worden over de differentiatiegraad. In 22 gevallen was beoordeling wel aanwezig, maar werd alleen gesproken van plaveiselcelcarcinoom; dit betrof vooral beoordelingen in de eerste 5 jaar van de onderzochte periode.

Van de bekende gevallen was de verdeling als volgt:

Differentiatiegraad	Aantal	Percentage
goed	251	68.0 %
matig	92	24.9 %
slecht *	26	7.1 %
	369	100 %

* Bij 2 patienten uit deze groep betrof het een ongedifferentieerd carcinoom.

Het hoge percentage goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen valt op. Dit zal ongetwijfeld samenhangen met de patientenselectie - operatief behandelde halskliermetastasen - voor dit onderzoek. Patientten met halskliermetastasen van slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied zullen immers voor het merendeel bestraald worden. Over het algemeen wordt aangenomen dat de kans op metastasering bij het slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinoom groter is dan bij het goed of matig gedifferentieerde. Shear e.a. (1976) vonden bijvoorbeeld bij een retrospectief onderzoek van 898 patienten met een plaveiselcelcarcinoom van de lip, de mondholte en de orofarynx, de volgende verdeling in differentiatiegraad van de PT en het percentage halskliermetastasen verdeeld naar de differentiatiegraad:

	halskliermetastasen		
goed gedifferentieerd	64 pat.	31 pat.	= 48 %
matig gedifferentieerd	567 pat.	324 pat.	= 57 %
slecht gedifferentieerd	267 pat.	215 pat.	= 81 %
	898 pat.	570 pat.	= 63 %

Welke betekenis de in ons onderzoek gevonden getallen hebben t.a.v. de prognose zal in hoofdstuk V aan de orde komen.

"Delay" *

Via de ziektegeschiedenissen is ook de delay periode bekeken. Deze periode begint bij het eerste symptoom of de eerste klachten betreffende de PT en eindigt bij het begin van de behandeling. Er is geen onderscheid gemaakt tussen een patienten- en/of doktoren-delay, aangezien dit verschil beslist niet betrouwbaar werd aangegeven. Van slechts 42 patienten (10 %) bleek het niet mogelijk de delay periode aan te geven. De volgende tabel geeft gedeeltelijk ingekort de delay periodes in maanden weer.

* Voor dit begrip wordt het Engelse woord gebruikt, aangezien in de Nederlandse taal geen passende omschrijving voorhanden is.

Delay :

tot 1 mnd	33	9.3 %	6 tot 8 mnd	19	5.3 %
1 tot 2 mnd	75	21.1 %	8 tot 10 mnd	9	2.5 %
2 tot 3 mnd	62	17.4 %	10 tot 12 mnd	28	7.9 %
3 tot 4 mnd	45	12.6 %	12 tot 18 mnd	15	4.2 %
4 tot 5 mnd	7	2.0 %	18 tot 24 mnd	14	3.9 %
5 tot 6 mnd	36	10.1 %	> 24 mnd	13	3.6 %

Ruim een vierde van de patienten (108 pat. = 30.4 %) komt binnen 2 mnd aan behandeling toe; na 4 mnd is dit bij meer dan de helft van de patienten het geval (215 = 60.4 %); 42 patienten (12.8 %) hadden een delay periode van meer dan een jaar. De gemiddelde delay periode bedroeg 7.5 mnd. Voor alle hoofd-halstumoren samen is over deze delay periode niet veel te vinden in de literatuur. Wel ligt dit getal boven de door Steensma en andere onderzoekers beschreven delay bij het tongcarcinoom (variërend van 3.8 tot 4.6 mnd !).

Voor de verschillende lokalisaties bleek bij dit onderzoek een significant verschil van de delay periode te bestaan ($P = 0.0002$). Een korte delay periode hebben tumoren van de nasofarynx, wang, processus alveolaris superior, palatum durum (< 4 mnd) en een lange delay (> 7 mnd) PT van huid, lip, neus + neusbijholten, larynx en de speekselklieren. Deze relatie kan door geen van de andere in het onderzoek opgenomen variabelen verklaard worden.

Behandeling

De behandelingswijzen van de PT bestonden uit : operatie, bestraling, chemotherapie of uit één of andere combinatie van deze modaliteiten. De frekwenties, waarin de verschillende behandelingsmethoden werden toegepast, waren als volgt :

operatie	bij	217	patienten = 54.7 %
bestraling	bij	112	patienten = 28.2 %
kombinatie operatie + bestraling	bij	55	patienten = 13.8 %
kombinatie bestraling + chemotherapie	bij	6	patienten = 1.5 %
kombinatie operatie + bestraling + chemotherapie	bij	7	patienten = 1.8 %

Van slechts één in het buitenland behandelde patient was de behandeling onbekend.

Welke invloed deze verdeling gehad heeft op de behandeling van de halskliermetastasen zal later aan de orde komen. Wel zij hier nogmaals opgemerkt, dat vooral in de eerste 7 - 8 jr van de onderzochte periode vaak eerst de PT behandeld werd en pas in tweede instantie de eventueel aanwezige halskliermetastasen. Tegenwoordig worden de PT en halskliermetastasen zoveel mogelijk gelijktijdig behandeld.

Kuratie

Van de 398 patienten met een bekende PT was de behandeling van deze PT in 368 gevallen = 92.5 % in opzet kuratief. In 29 gevallen (= 7.4 %) was dit niet het geval. Van één patient was de behandeling van de PT niet bekend. Honderdvijfendertig patienten van de 368 in opzet kuratief behandelde kregen een recidief, waarvan 85 patienten toch nog met lokaal kuratief effect behandeld konden worden; 228 patienten kregen geen recidief. Wat betreft de PT werden dus 313 patienten = 78.8 % met lokaal kuratief effect behandeld. Van 5 patienten (1.2 %) was het niet bekend of zij een recidief van de PT gehad hebben na de 1e in opzet kuratieve behandeling. Alle zg. in opzet niet kuratief behandelde PT recidiveerden lokaal. In totaal waren er dus 164 lokale recidieven.

Tijdstip recidief PT

Het tijdstip van het recidief van de PT ten opzichte van de behandeling van de halskliermetastasen werd nagegaan. Bij één patient bleek dit niet vast te stellen. Ten aanzien van de overige 163 patienten werd het volgende gevonden :

recidief PT	voor 1e halsklieroperatie	92 patienten	56.4 %
"	na 1e halsklieroperatie	52 patienten	31.9 %
"	voor 2e halsklieroperatie	7 patienten	4.3 %
"	na 2e halsklieroperatie	12 patienten	7.4 %
		163 patienten	100 %

Het grootste gedeelte van de recidieven van de PT in deze groep (56.4 %) ontstond voordat de eerste halskliermetastase aanwezig was.

Met name wat betreft deze groep zou gedacht kunnen worden aan een positieve invloed van een agressieve PT (recidief) op het ontstaan van halskliermetastasen.

Ook Gilbert en Kagan (1974) stellen in een uitgebreid literatuuroverzicht over het optreden van recidieven bij plaveiselcelcarcinomen in de mondholte, de farynx en de larynx, dat de oorzaak van een recidief van de PT vaker te wijten is aan de biologische agressiviteit van de tumor dan aan het falen van de behandeling.

Overigens bleek ten aanzien van een bepaalde lokalisatie van de PT in dit onderzoek bij statistische bewerking geen significant verband te bestaan met het optreden van een lokaal recidief.

Wanneer de relaties tussen het moment van optreden van het recidief en het tijdstip van de eerste behandeling wordt nagegaan, blijkt bijna de helft nl. $76 = 47.2\%$ van de 161 recidieven, waarvan beide tijdstippen bekend waren, binnen 6 maanden op te treden; van 110 = 68.3% was dit binnen 1 jaar het geval. In 12 gevallen werd het lokale recidief pas 5 jaar of langer na de 1e behandeling van de tumor vastgesteld.

C. GEGEVENS HALSKLIERMETASTASEN: eerste behandeling

Lokalisatie halsklieren : zijde van de hals

Op het moment dat voor het eerst behandeling van de hals werd ingesteld, was de verdeling van de voor metastasen verdachte klieren naar de zijde van de hals als volgt :

homolateraal	301 patienten	=	74.3 %
kontralateraal	14 patienten	=	3.5 %
dubbelzijdig (1 x geen PT , 12 x med. onparig)	33 patienten	=	8.1 %
enkelzijdig : PT mediaan onparig	25 patienten	=	6.2 %
enkelzijdig : zijde PT onbekend	1 patient	=	0.2 %
enkelzijdig : PT onbekend	6 patienten	=	1.5 %
geen verdachte klieren (elektieve RND)	25 patienten	=	6.2 %
	405		100 %

Zoals ook wel te verwachten is, treden in het overgrote deel van de gevallen (301 / 335 = 89.8%), waarbij de PT links of rechts ligt, de halskliermetastasen homolateraal op. Slechts in 4.2% van die gevallen zijn alleen kontralaterale halskliermetastasen aanwezig. In totaal werd bij 33 van de 380 patienten met klinisch verdachte halsklieren = 8.7% dubbelzijdige halskliermetastasen gevonden. Ten aanzien van de lokalisatie en het dubbelzijdig optreden van halskliermetastasen zijn de volgende statistisch significante gegevens gevonden :

Bij mediaanoverschrijding van de PT worden vaker kontralaterale klieren gekonstateerd ($P = 0.018$). Dit is niet te verklaren uit de overige variabelen.

Bij mediaan onparige PT worden vaker dubbelzijdige halskliermetastasen gevonden ($P = 0.0003$).

Bij slechtere differentiatiegraad van de PT worden vaker dubbelzijdige halskliermetastasen gevonden ($P = 0.026$).

Bij mediaanoverschrijding van de PT worden vaker dubbelzijdige halskliermetastasen gevonden ($P < 0.0001$). Dit is niet te verklaren uit de overige variabelen.

In totaal werden $405 + 79 = 484$ halsklieroperaties uitgevoerd.

Ten aanzien van de kant van de hals welke het eerste behandeld werd (405 pat.), was

deze verdeling als volgt :

homolateraal	343	=	84.7 %
kontralateraal	17	=	4.2 %
zijde 1e klier (PT onbekend of mediaan onparig)	45	=	11.1 %
	405		100 %

Voor de andere zijde was de verdeling :

homolateraal	5	=	6.3 %
kontralateraal	61	=	77.2 %
zijde tegenover 1e klier	13	=	16.5 %
	79		

Van deze 79 werden 35 tegelijkertijd of in direkte samenhang met de behandeling van de eerste zijde, of binnen 6 weken daarna uitgevoerd.

Lokalisatie halsklieren : plaats in de hals

De beschikbare gegevens uit de ziektegeschiedenissen lieten - in tegenstelling tot de in de literatuur gebruikelijke verdeling in 10 groepen (fig.2 blz. 10) - slechts een indeling in zes verschillende kliergroepen toe : submandibulair - submentaal, middelste hals (= midjugulair), onderste hals (= laag jugulair), achterste hals Δ (= onder-achter cervicaal), supraclaviculair en subdigastrisch. Ten aanzien van de kliergroep submandibulair - submentaal dient vermeld te worden, dat alle klieren met de beschrijving " klier onder de kaakhoek " hiertoe gerekend zijn, evenals hoog cervicale klieren. Een klier werd pas dan gerekend tot de kliergroep " subdigastrisch ", als dit duidelijk aangegeven was. Zeer waarschijnlijk zijn daardoor nogal wat subdigastrische klieren ten onrechte in de submandibulaire - submentale kliergroep terecht gekomen. Alhoewel aan de subdigastrische kliergroep over het algemeen prognostisch een belangrijke rol toegerekend wordt bij de metastasering van hoofd-halscarcinomen, o.a. Lindberg (1972), kon dit in het onderhavige onderzoek mede gezien het ontbreken van een gedetailleerde pathologisch-anatomische beschrijving van de lokalisatie van de positieve klieren, niet bevestigd worden.

De gevonden verdeling bestaat uit de genoemde groepen en de erbij behorende getallen :

	1e zijde	2e zijde
1. submandibulair - submentaal (onbekend 6)	245 keer	51 x
2. middelste hals (onbekend 9) (midjugulair)	102 keer	27 x

	1e zijde	2e zijde
3. onderste hals (onbekend 9) (laag jugulair)	22 keer	6 x
4. achterste hals Δ (onbekend 10) (onder-achter cervicaal)	14 keer	1 x
5. subdigastrisch (onbekend 15)	95 keer	16 x
6. supraclaviculair (onbekend 11)	10 keer	3 x

Zoals te verwachten was kwamen vele combinaties voor wat betreft de verdeling van de klieren naar de lokalisaties. Tweehonderdnegenenvijftig maal werd één lokalisatie aangegeven; dit betekent echter niet dat er daadwerkelijk 259 patiënten waren met slechts 1 palpabele klier. Vaak werd bijvoorbeeld de lokalisatie als het een submandibulaire klier betrof wel juist aangegeven, terwijl eventuele andere palpabele klieren niet adequaat werden beschreven.

Zoals vaker uit dit onderzoek zal blijken, geven de getallen dus slechts een indruk.

De frekwentie naar lokalisatie bij deze 259 lokalisaties was :

submandibulair - submentaal	163 x
subdigastrisch	38 x
middelste hals	47 x
onderste hals	6 x
achterste hals Δ	2 x
supraclaviculair	3 x
	259

Verder kwamen voor :

a) 62 x 2 lokalisaties, o.a. de combinatie

subm. + subdig.	29 x
subm. + mid.hals	11 x
subdig. + mid.hals	11 x

b) 11 x 3 lokalisaties

c) 2 x 4 lokalisaties

d) 2 x 5 lokalisaties

e) 1 x 6 lokalisaties

Bij de 33 patiënten met dubbelzijdige halsklieren (ten tijde van de 1e behandeling) werden eveneens diverse combinaties gevonden, o.a. :

15 x beiderzijds submandibulair
1 x beiderzijds subdigastrisch
5 x beiderzijds middelste hals

Verder kwamen combinaties met 1 klier aan de ene zijde + meerdere aan de andere zijde + 10 x voor. Meestal was de lokalisatie submandibulair hierbij betrokken.

Aantal palpabele klieren

De hoeveelheid klieren per patient werd verdeeld in één klier palpabel of meer dan één, en dan wordt de volgende verdeling gevonden voor de "eerste" behandelde zijde :

1 klier	233 pat.	(61.3 %)
> 1 klier	147 pat.	(38.7 %)
		100 %

incl. dubbelzijdige :

1 klier	220 pat.	(57.9 %)
> 1 klier	160 pat.	(42.1 %)
		100 %

(25 patiënten geen klieren : elektieve RND).

Dit betekent dat er 13 patiënten waren die aan de eerste kant één klier hadden en aan de andere kant meer dan één klier.

Tijdstip optreden halskliermetastasen

Bij 8 patiënten (2 %) werden de halskliermetastasen eerder ontdekt dan de PT. Bij 166 patiënten (44 %) werden de halskliermetastasen tegelijkertijd met de PT ontdekt. Bij 7 patiënten was de PT onbekend. Vijfentwintig patiënten ondergingen een elektieve halsklierdissectie. Totaal 206 patiënten.

Van de overblijvende 199 patiënten is het tijdsinterval tussen het moment waarop de halskliermetastasering werd vastgesteld en dat waarop de PT werd behandeld, in onderstaande tabel weergegeven :

1 mnd	7	93 = 47.4 %	12 - 16 mnd	12	13.3 %	84 - 96 mnd	3
1 - 2 mnd	34		16 - 18 mnd	14		> 96 mnd	2
2 - 3 mnd	13		18 - 24 mnd	8		onbekend	3
3 - 4 mnd	12		24 - 30 mnd	5			
4 - 5 mnd	15		30 - 36 mnd	4			
5 - 6 mnd	12	20.4 %	36 - 42 mnd	5			
6 - 7 mnd	6		42 - 48 mnd	1			
7 - 8 mnd	13		48 - 60 mnd	2			
8 - 10 mnd	11		60 - 72 mnd	4			
10 - 12 mnd	10		72 - 84 mnd	3			
							199

Uit deze getallen blijkt dat als halskliermetastasen optreden bij primaire plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied, deze vaak (44 %) al aanwezig zijn bij het ontdekken van de PT en dat van de overblijvende groep bijna de helft (47.4 %) in het eerste halfjaar na de behandeling van de PT ontstaat, terwijl dit na een jaar al twee/derde is (68 %). Na 2 jaar is dit percentage 85.2 en na 3 jaar 89.8. Opvallend is dat zich zelfs na 5 jaar nog halskliermetastasen kunnen manifesteren; in dit materiaal betrof dit 12 patiënten = 3.2 %.

In verband met deze bevindingen is nagegaan welke factoren in dit onderzoek het bovengenoemde tijdsinterval hebben beïnvloed. Na statistische bewerking wordt het volgende gevonden :

de lokalisatie van de PT ($P < 0.0001$)

Een interval van gemiddeld 4 mnd werd gevonden bij plaveiselcelcarcinoom van de nasofarynx, wang, mondbodem en processus alveolaris inferior.

Een interval gemiddeld tussen 4 en 9 mnd wordt gevonden bij plaveiselcelcarcinomen van de neus en neusbijholten, de tong, de processus alveolaris superior, het palatum durum, de orofarynx, de larynx, de hypofarynx en de speekselklieren.

Een interval langer dan 9 mnd bij huid- en lipcarcinomen.

Dit verschil kan niet verklaard worden door de variabelen jaar, geslacht en behandeling PT.

Deze uitkomsten zijn ongetwijfeld sterk beïnvloed door het selectiekriterium van het onderzoek - operatieve behandeling van de hals - anders is het niet te verklaren dat orofarynx en hypofarynxcarcinomen zich met de lokalisatie palatum durum in één groep bevinden. Zeer waarschijnlijk is de grote meerderheid van de orofarynx en hypofarynxcarcinomen nooit geopereerd, omdat zij reeds bij binnenkomst, op grond van de uitbreiding van de PT, maar vooral ook op die van de halskliermetastasering, inoperabel geacht werden.

Wel lijken de gevonden uitkomsten van waarde voor de groep waarbij het interval meer dan 9 maanden bedroeg en waar zoals eerder opgemerkt, het zelfs in 12 gevallen meer dan 5 jaar bedroeg.

differentiatiegraad PT ($P = 0.041$)

Ongecorrigeerd voor andere factoren bestaat er een verband met het interval, maar wordt er gecorrigeerd voor jaar, lokalisatie van de PT en geslacht, dan is dit verband niet meer aanwezig ($P = 0.013$).

Ongetwijfeld heeft ook hier het selectiekriterium een rol gespeeld. De meeste patiënten met slecht gedifferentieerde carcinomen zijn meestal niet geopereerd.

T-stadium van de PT ($P = 0.0001$)

Het interval wordt korter naarmate het T-stadium toeneemt. Dit verband blijft na correctie voor jaar, lokalisatie PT en mediaanoverschrijding ($P = 0.00029$).

behandeling van de PT ($P < 0.0001$)

Als de behandeling van de PT alléén bestraling is geweest, dan is het interval langer dan bij de andere behandelingsmogelijkheden van de PT. Dit verband verdwijnt na correctie voor lokalisatie PT, differentiatiegraad halsklieren en T ($P = 0.43$).

geslacht ($P = 0.0003$).

Bij mannen komen weinig interval perioden voor tussen de eerste en de derde maand en veel tussen de 13 - 24 mnd. Dit kan niet verklaard worden door lokalisatie PT, differentiatie PT, mediaanoverschrijding ($P = 0.0045$)

Delay behandeling halsklieren

Nagegaan werd hoe lang de periode was die verliep tussen het moment waarop de diagnose halskliermetastase(n) werd gesteld en het moment waarop behandeling daarvan werd uitgevoerd; dit bleek bij 376 patiënten mogelijk.

In 198 gevallen = 53 % werd binnen 2 weken met de behandeling begonnen. Binnen 4 weken was dit bij 307 patiënten het geval = 82 %, na 6 weken 338 patiënten = 90 % en na 8 weken bij 350 patiënten = 93 %.

Welke factoren hierbij een rol speelden is niet geheel en al duidelijk geworden. Zoals reeds vermeld werd de behandeling van de halskliermetastasen in de eerste jaren van de onderzochte periode over het algemeen pas begonnen na beëindiging van de behandeling van de PT; bovendien liet de algemene konditie van de patient, welke o.a. door de behandeling van de PT nogal eens achteruit was gegaan, behandeling van de halskliermetastase(n) ook dan vaak niet direct toe. Hiermee kan in de meeste gevallen de soms lange delay periode verklaard worden.

Fixatie + grootte van de halskliermetastasen

Ten aanzien van de fixatie aan omgevende structuren kan vermeld worden dat dit gegeven in 35 gevallen niet te achterhalen was, terwijl wat betreft de grootte - maximale doorsnede - bij 127 (= 31 %) patiënten geen nauwkeurige gegevens beschikbaar waren. Voor de overige patiënten waren de bevindingen als volgt :

Fixatie :

niet gefixeerde halsklieren	243	70.4 %	} 102 = 29.6 %
aan de huid gefixeerde halsklieren	3	0.9 %	
aan de onderlaag gefixeerde halsklieren	86	24.9 %	
aan de huid + onderlaag gefixeerde halsklieren	13	3.8 %	

Grootte van de grootste halsklier in cm :

tot 1 cm	59	23 %
tot 2 cm	93	37 %
tot 3 cm	63	25 %
3 cm en groter	38	15 %
	<u>253</u>	<u>100 %</u>

Bij in totaal 215 van de 253 patienten, d.w.z. bij 85 %, betrof het dus (een) kliermetastase(n) van 3 cm of kleiner in de maximale doorsnede. Slechts 38 patienten hadden kliermetastasen met een doorsnede > 3 cm.

Deze bevindingen hangen natuurlijk samen met de selectie van het patientenmateriaal ; het criterium was immers : " halsklieroperatie " , waarmee de grotere inoperabele klieren werden buitengesloten.

Behandeling

De behandelingsmogelijkheden in deze serie patienten waren : operatie en operatie met voor- en/of nabestraling. Zij werden bij de eerste behandeling in de volgende frekwenties uitgevoerd :

operatie	259	64 %
operatie + bestraling	97	24 %
bestraling + operatie	38	9.4 %
bestraling + operatie + bestraling	11	2.7 %

Tegelijkertijd of direkt bij het opstellen van het behandelingsplan voor de eerste zijde voorgenomen, doch om verschillende redenen niet op hetzelfde moment maar wel binnen 6 weken uitgevoerd, werd in 40 gevallen ook de andere zijde van de hals behandeld. Het leek juist voor de verdere bewerking van het materiaal deze 40 patienten bij de groep "eerste behandeling halsklieren" te rekenen. De behandelingsmodaliteiten voor deze groep zijn in onderstaande tabel in relatie met de beide zijden weergegeven :

<u>1e zijde</u>		<u>andere zijde</u>
operatie	259 pat.	24 operatie (4 x elektief) 1 bestraling
operatie + bestraling	97 pat.	4 operatie + bestraling 2 bestraling + operatie 4 bestraling
bestraling + operatie	38 pat.	2 operatie (1 x elektief) 3 bestraling + operatie
bestraling + operatie + bestraling	11 pat.	geen

Het is interessant te zien dat in de groep operatie alléén ook de andere zijde groten-deels geopereerd wordt zonder bestraling, terwijl daarnaast ook de radiotherapie alléén als behandeling bij de andere zijde naar voren komt (5 x van de 40 gevallen).

Indikatie : selektiviteit

Zoals reeds eerder vermeld vonden er wat betreft de 1e zijde 25 elektieve operaties plaats, zodat 380 selektieve operaties overblijven.

Indikatie bestraling (voor en/of na)

In totaal vond 49 x een voorbestraling plaats. Dit gebeurde met de volgende indicaties :

1) operabel maken	9 x (vaak betrof het gefixeerde klieren)
2) rembestraling	27 x (i.v.m. behandeling PT)
3) in veld PT	12 x
4) onbekend	1 x
	<u>49 x</u>

De nabestraling vond 108 x plaats. Indicaties :

1) sneevlak niet vrij	20 x (vooral tumorgroei in de diepte)
2) tumor buiten klierkapsel	51 x
3) randklieren positief	6 x
4) combinatie 2 + 3	14 x
5) onbekend (niet aangegeven)	17 x
	<u>108 x</u>

Het lijkt nuttig het begrip " operabel maken ", dat in bovenstaande tabel wordt gebezigd, nader toe te lichten. Bedoeld wordt dat een gefixeerde klier door een voorbestraling mobieler ten opzichte van de omgeving kan worden, zodat de kans dat men ter plaatse met behulp van een RND radikaal kan zijn, toeneemt. Ten overvloedige zij hieraan toegevoegd dat ook, wanneer een halskliermetastase op een voorbestraling zeer sterk in regressie gaat, een volledige RND dient te worden uitgevoerd.

Type operatie

Zoals beschreven op blz. 1 is het criterium voor de selectie van het patientenmateriaal de standaard RND geweest. In dit onderzoek zijn hierop toch enkele uitzonderingen gemaakt. De diverse termen en hun omschrijvingen volgen hieronder.

Volledige operatie = standaard RND

Onvolledige operatie = a) standaard RND zonder uitruimen submandibulaire-submentale ruimte

b) alleen suprahyoidale driehoek

Beide ingrepen (volledig en onvolledig) kunnen met of zonder opofferen van de vena jugularis interna verricht worden.

Lokale operatie = extirpatie van een solitaire zwelling/klier in de hals

De verschillende operaties werden in de volgende frekwenties uitgevoerd :

1. volledig	363	89.8 %
2. onvolledig	2	0.5 %
3. 1 zonder vena jugularis interna	7	1.7 %
4. 2 zonder vena jugularis interna	29	7.2 %
5. lokaal	3	0.7 %
6. onbekend	1	(operatieverslag ontbreekt)

Het grootste deel van de patienten 363 (= 89.8 %) heeft zoals uit de tabel blijkt een standaard RND ondergaan. Tegelijkertijd met de eerste behandeling vond 35 maal een behandeling van de andere zijde plaats, 18 maal was dit dezelfde procedure, 17 maal was dit een andere modaliteit, aangegeven in de onderstaande tabel :

<u>operatie 1e zijde</u>	<u>operatie andere zijde</u>
1. volledig	1 x onvolledig 9 x volledig zonder vena jugularis int. 5 x onvolledig zonder vena jugularis int.
3. volledig zonder vena jugularis int.	1 x volledig
4. onvolledig zonder vena jugularis int.	1 x volledig

Anaesthesie

Bij 3 patienten vond de ingreep plaats onder lokaal anaesthesie, terwijl de overige 402 gevallen onder algehele anaesthesie geopereerd werden.

Spoeling

Ten einde het achterblijven van tumorcellen in het operatiegebied en daarmee een eventuele entmetastasering te voorkomen, is het wenselijk het operatieterrein met een cel-dodende vloeistof zorgvuldig te spoelen. Vanaf het begin der zestiger jaren werd deze methode geleidelijk aan ingevoerd in het AvL (Horr  e, 1969). Hiervoor werd gebruikt Sublimaat (oplossing 1 : 1000). Bij 337 patienten (83.2 %) van de serie vond dit plaats (van 17 = 4.2 % was het onbekend).

Komplikaties als gevolg van de operatie

a. Direkt (tijdens of direkt na de operatie). Hieronder worden verstaan ernstige bloedingen die de operatie vertragen of tot wijziging van de procedure noodzaken, (bijvoorbeeld ligeren van de arteria carotis) en stoornissen in de cardiorespiratoire funkties. Bij 20 patienten (4.9 %) trad een ernstige bloeding op. In totaal kwamen bij 23 patienten (5.7 %) peroperatoire komplikaties voor. Bij 10 patienten (2.5 %) leidden bovengenoemde komplikaties tot de dood, ofwel peroperatoir, dan wel in de direkte postoperatieve fase (tot $\pm$ 1 week).

b. Indirekt (postoperatief)

1. infectie in het operatiegebied 28 x (6.9 %).
2. speekselfistel 21 x (5.2 %). Dit trad uitsluitend op bij en bloc ingrepen waarbij door infectie en/of slechte wondgenezing een fistel ontstond.
3. lymfefistel Slechts in 5 gevallen (1.2 %) was er eigenlijk sprake van een fistel in de zin van lekkage van lymfe.
4. vertraagde wondgenezing 9 x (2.2 %). De in bovenstaande rubrieken, 1 en 2, genoemde komplikaties gingen uiteraard altijd met vertraagde wondgenezing gepaard. De onder 3 genoemde komplikatie veelal. Bij de in de onderhavige rubriek ondergebrachte patienten, betrof het gevallen van vertraagde wondgenezing zonder infectie of fistelvorming.
5. andere komplikaties 75 x (18.5 %). Hieronder worden verstaan : cardiorespiratoire stoornissen in de zin van thrombose, embolie, pneumonie, enz . Dit kwam relatief vaak voor, maar leidde in eerste instantie niet tot levensbedreigende situaties.

Het totaal aantal patienten waarbij komplikaties optraden in deze serie bedroeg 165. Als direkt gevolg van de tweede operatie overleden 2 patienten (zie blz. 53). In totaal brengt dat de mortaliteit op 12 patienten. Op 405 patienten betekent dit een mortaliteitspercentage van 3.0 (ten aanzien van het aantal operaties 2.5). Deze percentages komen ongeveer overeen met die welke in de literatuur worden opgegeven. Zo vermeldt : MacComb (1968) voor zijn hele materiaal 3.2 % ; wanneer onderscheid wordt gemaakt tussen niet en wel bestraalde patienten, bedraagt dit percentage resp. 1.5 en 6.6. Lee en Krause (1975) voor hun hele materiaal 5.1 %. In onderstaande tabel worden de mortaliteitspercentages aangegeven, waarbij een onderscheid is gemaakt naar de diverse behandelingsmogelijkheden :

RND alleen	(333 pat.) : 4.8
kombinatie van RND na voorbestraling	(115 pat.) : 2.6
RND na eerdere bestralingsbehandeling (geén combinatie)	(84 pat.) : 9.5

Uit het eigen onderzoek blijkt dat het optreden van complicaties statistisch verband houdt met :

- het T-stadium
- soort operatie
- vena jugularis meenemen
- veel complicaties bij T₃ en T₄ tumoren (P = 0.026)
- meer complicaties bij volledige operatie (P = 0.024)
- meer complicaties indien vena jugularis interna wordt meegenomen (P = 0.038)

Voor andere factoren zijn geen verbanden aangetoond met het optreden van complicaties. Opvallend hierbij is dat, terwijl het omgekeerde vaak wordt aangenomen, een hoge leeftijd en combinatiebehandelingen in dit onderzoek geen verband blijken te hebben met het optreden van complicaties. Deze laatste bevinding is in tegenspraak tot de in de literatuur aangegeven getallen (zie b.v. Lee en Krause). In tegenstelling tot de daarbij aangegeven geplande voorbestraling en RND, gaat het in dit onderzoek echter voornamelijk om RND en nabestraling.

Schouderklachten

Deze klachten - veroorzaakt door het opofferen van de nervus accessorius - werden 157 x aangegeven (38.5 %); in 57 gevallen werd vermeld dat patient geen klachten had (14.1 %), maar in 192 gevallen (47.4 %) werd niets in de ziektegeschiedenissen over deze klachten vermeld. Dit heeft ten dele te maken met het niet (durven) uiten van de klacht ten opzichte van de onderzoeker , en waarschijnlijk nog meer doordat de betreffende onderzoeker niet naar de functie van de schouder aan de geopereerde zijde informeert, of omdat het als " gewoon " wordt beschouwd dat er functiestoornissen zijn, zodat deze niet vermeld worden.

Zoals ook uit meerdere publikaties blijkt, kan deze complicatie bijzonder hinderlijk zijn en is een zorgvuldige begeleiding van de patient die een RND heeft ondergaan belangrijk. Door middel van speciale oefeningen is het mogelijk bij een groot gedeelte van deze patienten een redelijk funktionerend schoudergewricht te verkrijgen.

Zowel Thumfart e.a. (1977) , als Sesterhenn (1977) en Scharf e.a. (1977) , die de resultaten van enkele series patienten (respektievelijk 200, 72 en 242) welke een RND ondergingen publiceerden, zijn van mening dat zo vroeg mogelijk met schouderoefeningen moet worden begonnen. Ter voorkoming van schouderklachten wordt door hen een

zenuwplastiek van de gereseceerde nervus accessorius aanbevolen. Deze Duitse onderzoekers constateerden tevens dat de late complicaties in de vorm van sensibiliteitsstoornissen vaker voorkwamen bij patienten die tevens op de hals bestraald waren.

P. A. bevindingen

In de onderzochte periode was het nog niet de gewoonte de halsklierpreparaten op geleide van de 10 reeds eerder beschreven lokalisaties van de klierstations (zie fig. 2 blz. 10) pathologisch-anatomisch te onderzoeken. In dit materiaal bleek het alleen mogelijk een beoordeling over het aantal positieve klieren en de aanwezigheid van eventuele doorgroei van tumorweefsel door de klierkapsel te geven. De bevindingen van de 404 onderzochte operatiepreparaten waren :

(1 x PA-verslag ontbrekend)

alle klieren negatief	78	19.3 %
1 klier positief	84	20.8 %
> 1 klier positief	67	16.6 %
1 klier positief	58	14.4 %
> 1 klier positief	117	29.0 %
	404	100.1 %

Bij dubbelzijdige behandeling werd steeds de kant met de ongunstigste uitslag genomen. Opvallend is dat 78 operatiepreparaten in het geheel geen tumor bevatten, terwijl slechts in 25 gevallen op elektieve indicatie geopereerd werd. Bovendien werd bij 8 van deze laatste 25 patienten in het operatiepreparaat wel tumor aangetroffen, zoals in onderstaande tabel wordt aangegeven :

- 17 x geheel negatief
- 5 x 1 klier positief
- 3 x > 1 klier positief (waarvan 2 met kapselruptuur)

Dit zijn bevindingen die overeenkomen met die van andere auteurs, waarbij na een klinisch negatieve beoordeling toch in een variërend percentage positieve klieren gevonden worden (zie ook blz. 19 : Behandeling klinisch negatieve hals).

Van de 380 patienten waarbij de halsklieren klinisch positief werden beoordeeld en die alle in verband daarmee geopereerd werden, bleek in 61 gevallen bij pathologisch-anatomisch onderzoek van het operatiepreparaat geen halskliermetastasering aanwezig te zijn, d.w.z. in 16 %.

Van bijzonder belang is het totale aantal van 175 patienten = 43.3 % , waarbij één of meerdere klieren het verschijnsel kapselruptuur vertoonden. Prognostisch is dit namelijk, zoals in hoofdstuk V zal blijken, een zeer ongunstige bevinding.

De differentiatiegraad van de bij PA-onderzoek tumor positieve klieren was als volgt :

goed gedifferentieerd	219	=	68.6 %
matig gedifferentieerd	75	=	23.5 %
slecht gedifferentieerd *	25	=	7.8 %
	<u>319</u>		<u>99.9 %</u>

* Bij 2 patienten uit deze groep betrof het een ongedifferentieerd carcinoom.

Bij dubbelzijdige klieren stemde de differentiatiegraad - indien aan beide zijden bekend - steeds overeen.

Vergeleken met de differentiatiegraad van de PT :

goed	251	68.0 %
matig	92	24.9 %
slecht	26	7.0 %
	<u>369</u>	<u>99.9 %</u>

zijn er geen grote verschillen.

Wel werden bij 39 van de 295 patienten, waarvoor dit was na te gaan, verschillen gevonden tussen de differentiatiegraad van de PT en die van de halskliermetastasen :

differentiatie PT	differentiatie HK		
	goed	matig	slecht
goed	187	14	2
matig	20	53	1
slecht	1	1	16

Recidief in de hals

Van de 440 in eerste instantie verrichte halsklieroperaties bleek bij 329 van de gevallen geen recidief in het behandelde gebied te zijn ontstaan. Bij 69 patienten = 17.0 % trad een recidief in de geopereerde hals op (van 7 patienten was dit gegeven onbekend). (Deze getallen betreffen ook de gelijktijdig verrichte behandeling aan de andere zijde .) De factoren van invloed op het optreden van een recidief in de hals worden nader besproken in hoofdstuk V.

Tijdstip recidief in de hals

Het tijdstip waarop het recidief optrad werd nagegaan.

0 - 1 mnd	3 pat.	12 - 18 mnd	4 pat.	onbekend tijdstip	3 pat.
1 - 3 mnd	11 pat.	18 - 24 mnd	3 pat.		
3 - 6 mnd	18 pat.	24 - 36 mnd	4 pat.		
6 - 9 mnd	15 pat.	36 - 48 mnd	2 pat.		
9 - 12 mnd	5 pat.	48 - 60 mnd	1 pat.		

Bijna de helft van de lokale recidieven in de hals, waarvan het tijdstip van optreden bekend is, 48.5 % = 32 pat. trad op binnen 6 mnd na de behandeling en 78.8 % = 52 pat. binnen het eerste jaar. Het grootste deel van de recidieven 59 gevallen = 89.4 %, treedt binnen 2 jr na de behandeling van de hals op.

Recidief halsklieren

Bij de 69 gevallen waar een recidief optrad werd de lokalisatie van dit recidief nagegaan. De onderzochte lokalisaties met de daarachter vermelde getallen geven de frequentie weer :

	1e zijde		2e zijde (samen of na uitstel)	
submandibulair - submentaal	30	+	5	
middelste hals	24	+	4	
onderste hals	16	+	2	
achterste hals Δ	7		0	
subdigastrisch	18	+	1	
supraclaviculair	16		0	
operatielitteken	47		0	
totaal	<u>158</u>	+	<u>12</u>	= 170 lokalisaties

Uit dit aantal blijkt dat de meeste patienten een recidief kregen op meerdere plaatsen tegelijk. Een belangrijk aandeel hierbij vormen de recidieven in het vroegere operatielitteken (68.1 %).

Of spoeling in het wondgebied, door vermindering van de frequentie van wondrecidief, een positieve bijdrage kan leveren is uit het onderzochte materiaal niet gebleken. Wel moet hierover worden opgemerkt, dat vergelijking niet goed mogelijk was, omdat de groep " niet gespoeld " zeer klein was.

Behandeling recidief halsklier

Van de 69 patienten met een recidief in de hals werden er 53 behandeld. Het behandelen bestond uit : operatie 11 x, bestraling 24 x, chemotherapie 12 x, operatie + bestraling 1 x en bestraling + chemotherapie 5 x. Slechts bij 13 gevallen van deze 53 lukte het nog kuratie van het recidief te bewerkstelligen.

D. GEGEVENS HALSKLIERMETASTASEN : tweede behandeling

Hier zal de groep patiënten besproken worden, bij wie pas tijdens de follow-up aan de kontralaterale zijde halskliermetastasering is vastgesteld. Ook patiënten die hiervoor alleen bestraald werden, zijn hierbij betrokken; het gaat dan om patiënten die aan de eerste zijde geopereerd werden en dus aan het criterium voor het onderzoek voldoen.

Lokalisatie halsklieren : zijde van de hals

Ten tijde van de 2e halsklierbehandeling waren de aanwezige kliermetastasen als volgt verdeeld :

homolateraal	3
kontralateraal	49
dubbelzijdig	1
enkelzijdig (PT	2
mediaan onparig)	
	<u>55</u>

De 2e halsklieroperatie werd - ten opzichte van de PT - 3 x homolateraal en 40 x kontralateraal uitgevoerd, terwijl het 1 x de zijde tegenover de 1e halsklieroperatie betraf (PT onbekend of onparig).

Lokalisatie halsklieren : plaats in de hals

De verdeling van de halsklieren naar de reeds eerder genoemde lokalisaties (zie blz.37) is als volgt :

submandibulair - submentaal	28 x
middelste hals	17 x
onderste hals	6 x
achterste hals Δ	0 x
subdigastrisch	12 x
supraclaviculair	3 x
	<u>66 lokalisaties</u>

Aantal palpabele klieren

Het aantal klieren bij deze 55 patiënten was als volgt verdeeld : 43 x was dit 1 klier en 12 x meer dan 1 klier.

Tijdstip optreden halsklieren 2e zijde

Bij 55 patiënten werden halskliermetastasen aan de 2e zijde pas tijdens de follow-up na de behandeling van de 1e zijde vastgesteld.

In onderstaande tabel wordt het tijdsinterval aangegeven, dat verloopt tussen het tijdstip waarop de PT werd vastgesteld en de halskliermetastasering optrad :

1 - 2 mnd	0 pat.	12 - 18 mnd	4 pat.	60 - 72 mnd	0 pat.
2 - 4 mnd	9 pat.	18 - 24 mnd	1 pat.	72 - 84 mnd	0 pat.
4 - 6 mnd	6 pat.	24 - 36 mnd	4 pat.	84 - 96 mnd	2 pat.
6 - 8 mnd	8 pat.	36 - 48 mnd	3 pat.	onbekend	2 pat.
8 - 12 mnd	14 pat.	48 - 60 mnd	2 pat.		
(1e jaar)	<u>37 pat.</u>	(5 jr)	<u>14 pat.</u>	totaal	<u>55 pat.</u>

Meer dan de helft van de metastasen trad op binnen een jaar na de diagnosestelling van de PT : 37 pat. = 71 % . Na 2 jr is dit percentage opgelopen tot 82.

Deze percentages komen ongeveer overeen met die welke gevonden werden voor het optreden van de 1e halskliermetastase(n) : 67 % en 84 % . Daarnaast kan het ook nog vele jaren duren voordat een klier zich manifesteert. In deze serie bij 2 patiënten tussen 7 en 8 jaar later.

Delay behandeling halskliermetastasen

Van 54 patiënten was dit bekend en uitgedrukt in weken was de periode van diagnose tot behandeling relatief kort. Binnen 4 weken werden 49 pat. = 89.1 % behandeld.

Fixatiegraad + doorsnede van de klieren

Gegevens betreffende eventuele fixatie van de kliermetastasen aanomgevende structuren waren voor de meerderheid ten aanzien van de fixatie bekend; die betreffende de maximale doorsnede slechts in circa de helft van de gevallen. Deze gegevens zijn in de twee onderstaande tabellen verwerkt :

Fixatiegraad (41 pat.)		Doorsnede (25 pat.)	
niet gefixeerd	29	1 cm	3
aan de huid gefixeerd	2	2 cm	8
aan onderlaag gefixeerd	7	3 cm	7
aan huid + onderlaag gefixeerd	3	4 cm	4
	<u>41</u>	5 cm	1
		6 cm	2
			<u>25</u>

Uit deze tabellen blijkt dat het grootste gedeelte van de patiënten niet gefixeerde halskliermetastasen had met een doorsnede kleiner dan 3 cm. Deze bevindingen komen overeen met de bij de 1e zijde gevonden waarden. Zij houden uiteraard direkt verband met het onderzoekcriterium (RND), waardoor bij het grootste deel van het patiëntenmateriaal

sprake zal moeten zijn geweest van operabele halsklieren en anderzijds met de zorgvuldige en frekwente controle welke in het AvL wordt uitgevoerd, waardoor de kans op vroegtijdige opsporing van eventuele metastasen hoog is.

Behandeling

Bij de behandelingswijze zelf werd ook de bestraling alléén in het overzicht betrokken.

Verdeling :

operatie	28
operatie + bestraling	11
bestraling + operatie	2
bestraling + operatie + bestraling	3
bestraling	11
	—
	55 pat.

Ook hier wordt zoals bij de 1e zijde het merendeel van de halsklieren alleen operatief behandeld (56 %). De combinatiebehandeling bestraling voor en/of na de operatie vormt 28 % en de bestraling(en) alléén 16 %.

Indikatie

Alle operaties waren selektief (44 x).

Indikaties bestraling

De indikaties tot voor- en/of nabestraling waren :

voorbestraling		nabestraling	
operabel maken	2	sneevlak niet vrij	3
rembestraling	1	tumor buiten klierkapsel	8
in veld PT	1	randklieren positief	1
onbekend	1	2 + 3	2
	—		—
	5		14

Bij de indikaties tot nabestraling neemt het criterium tumorgroei buiten de klierkapsel een belangrijke plaats in.

Type operatie

Van de 44 operaties waren er 35 volledig, zij het dat bij 18 daarvan de vena jugularis interna gespaard bleef. Er vonden 8 onvolledige operaties (7 x vena jugularis interna gespaard) en 1 x vond slechts een lokale klierextirpatie plaats.

Anaesthesie

Eén ingreep (de lokale klierextirpatie) vond plaats onder lokaal anaesthesie, terwijl de overige ingrepen onder algehele anaesthesie gebeurden.

Spoeling

Bij 38 ingrepen (van de 44) werd gespoeld met een celdodende vloeistof (Sublimaat).

Bij 3 niet en wat betreft de overige 3 was dit onbekend.

Komplikaties

a. Direkt - tijdens de operatie. In 5 gevallen (2 x bloeding) traden komplikaties op zoals reeds eerder beschreven op blz.45. Dit is ruim 11 %. De mortaliteit als gevolg van de operatie (peroperatorio of direkt daarna) betrof in deze serie 2 patienten. Samen met de 1e zijde is in de groep van 405 patienten met 484 halsklieroperaties de mortaliteit ten opzichte van het patientenaantal 3.0 % en ten opzichte van het aantal operaties 2.5 % (zie ook blz. 45).

b. Indirekt - vele malen werd dit eveneens bij de 1e zijde niet duidelijk aangegeven. Zeventien keer traden er al of niet gekombineerd met elkaar komplikaties na en als gevolg van de operatie op :

infektie	1 x
speekselfistel	1 x
vertraagde wondgenezing	2 x
andere komplikaties	9 x
schouderklachten	4 x
	—
	17 x

P. A. bevindingen

Van de 44 operatiepreparaten werden er 8 als negatief (geen tumor bevattend) beoordeeld (= 18.2 %). De rest bevatte wel tumorweefsel. Dit betrekkelijk hoge percentage heeft verbazing gewekt, gelet op het op blz. 47 gegeven percentage voor de eerste behandelde zijde van PA-negatieve operatiepreparaten bij klinisch positieve halsklieren en gelet op het feit dat over het algemeen in de literatuur, tijdens de follow-up als suspect geduide halsklieren bij PA-onderzoek vrijwel altijd tumor blijken te bevatten. Naast het kleine aantal patienten waar het hier om gaat, hetgeen gemakkelijk tot een misleidende indruk kan voeren, lijkt hier vooral van belang geweest te zijn, dat het in een aantal gevallen om een - ten gevolge van een in samenhang met de eerste behandeling uitgevoerde excisie van de mondbodem - gestuwde speekselklier ging.

De verdeling betreffende aantal en kapselruptuur was als volgt :

1 klier positief	kapsel intact	10	14
> 1 klier positief		4	
1 klier positief	kapselruptuur	9	22
> 1 klier positief		13	

Opvallend is opnieuw het grote aantal klierpreparaten waarbij kapselruptuur is opgetreden: 22 patiënten = 50 %. Welke invloed het verschijnsel kapselruptuur heeft op de prognose wordt later uitgewerkt.

De histologische bevindingen bij de 36 positieve operatiepreparaten waren:

plaveiselcelcarcinoom	goed gedifferentieerd	28	77.8 %
	matig gedifferentieerd	4	11.1 %
	slecht gedifferentieerd	2	5.6 %
	niet nader aangegeven	2	5.6 %
		<u>36</u>	<u>100.1 %</u>

In meer dan driekwart (77.8 %) van de gevallen bleek dat het metastatische tumorweefsel goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom was.

Recidief

In 14 gevallen (+ 1 geval onbekend) trad een recidief op na de behandeling van de 2e zijde (25.5 %). Dit recidief werd 1 x operatief, 2 x met bestraling, 5 x m.b.v. cytostatica en 1 x m.b.v. combinaties van bovengenoemde modaliteiten behandeld. In de overige 5 gevallen is er geen behandeling van het recidief toegepast (4 x) of is dit onbekend (1 x).

In geen enkel geval bleek de behandeling van het recidief curatief te zijn. Van 1 geval is het resultaat van de behandeling niet bekend (patient thuis overleden, geen obduktie, aanwezigheid van tumor niet beschreven in follow-up of inlichtingenformulier).

Tijdstip recidief

Het tijdstip waarop de 14 bekende recidieven optraden varieerde van 1 tot 9 maanden (2 x onbekend).

Hierbij valt op dat het grootste deel van de recidieven optreedt binnen een halfjaar (83 %):

1 mnd 4 pat.	6 mnd 1 pat.
2 mnd 3 pat.	9 mnd 2 pat.
3 mnd 2 pat.	<u>12 pat.</u>

Bij de eerste behandelde zijde en bij de tweede is de kans op het optreden van een recidief resp. 17 % en 25 % (blz. 48). Dit verschil brengt duidelijk tot uiting het agressieve gedrag van de PT, dat groter is bij het optreden van dubbelzijdige halskliermetastasen. Bovendien treedt een recidief bij de 2e zijde eerder op (na een halfjaar 83 %; bij de 1e zijde na $\frac{1}{2}$ jaar 48.5 %).

Lokalisatie recidief

De lokalisatie van het recidief was in 1 geval onbekend. Al dan niet in combinatie kwamen voor:

submandibulair - submentaal	4 x
middelste hals	8 x
onderste hals	5 x
achterste hals Δ	2 x
subdiagisch	4 x
supraclaviculair	4 x
operatielitteken	8 x
totaal	<u>35 x</u>

De combinatie operatielitteken + middelste hals kwam 8 x voor, daarnaast waren recidieven met 3 of meer lokalisaties geen zeldzaamheid. Bij de onbehandelbare recidieven (5 x) ging het meestal om een massief tumorrecidief dat zich in het geopereerde gebied uitbreidde van de mandibula tot aan de clavicula met fixatie van de massa aan de onderlaag.

Daarnaast kan opgemerkt worden dat de behandeling van een recidief, met welke therapie dan ook, maar bijzonder weinig kans van slagen heeft. Mede naar aanleiding van deze bevinding is onderzocht door welke factoren het recidief-percentage in de hals bepaald wordt. Door het kennen van deze factoren is het misschien mogelijk recidieven in de hals te voorkomen in plaats van deze te moeten behandelen (hoofdstuk V).

E. METASTASERING OP AFSTAND

Het bleek dat de gegevens betreffende eventuele metastasering op afstand in zeer veel gevallen niet te vinden waren. Bij veel patiënten die thuis overleden, is meestal wel bekend waaraan zij overleden, maar obdukties worden in die gevallen zelden verricht. Bovendien zijn symptomen van bijvoorbeeld long, lever, skelet en hersenmetastasen in een terminaal stadium niet gemakkelijk herkenbaar, omdat veel van de patiënten die overlijden aan de tumor een lokaal-regionair recidief - dat het lijden sterk beheerst - hebben. Het hieronder volgende cijfermateriaal heeft dan ook slechts een beperkte waarde en is meer een indruk dan een statistisch waardevol gegeven.

Tijdstip optreden

In de serie van 405 patienten is het optreden van metastasen op afstand bij 89 patienten onbekend. Bij 75 patienten traden haematogene metastasen op na de 1e halsklieroperatie en bij 20 na de 2e halsklieroperatie. In totaal bekend : 95 patienten = 23.5 % (30 % indien alleen die patienten, waarvan bekend is dat er wel of geen metastasen op afstand zijn opgetreden, worden meegerekend).

In de groep patienten die behandeld werden in de periode van 1971 tot 1974 werden ook nog nagegaan de tijdstippen waarop de metastasen aangetoond werden ten opzichte van het tijdstip van de behandeling van de PT en ten opzichte van de 1e behandeling van de halskliermetastasen. Ook hierbij wordt niet veel informatie verkregen, aangezien het gaat om 150 patienten, waarvan ten aanzien van 37 van hen de gegevens ontbreken (25 %).

Van de overigen is bekend dat 80 patienten geen metastasering op afstand vertoonden. Ten opzichte van het tijdstip diagnosestelling PT hadden van de 33 patienten, waarvan wel bekend was dat ze afstandmetastasen hadden, 7 patienten na $\frac{1}{2}$ jaar metastasen, na 1 jaar waren dit 18 patienten en na 2 jaar 27 patienten (5 patienten respectievelijk na 27, 44, 46, 56 en 69 maanden). Ten opzichte van de behandeling van de halskliermetastasen waren dit 14 patienten na $\frac{1}{2}$ jaar, 22 patienten na 1 jaar en 32 patienten na 2 jaar (1 patient na 40 maanden).

Lokalisatie metastasen op afstand

Per lokalisatie wordt aangegeven bij hoeveel patienten van de 405 metastasen zijn aangetoond, daarachter wordt vermeldt van hoeveel patienten dit onbekend is.

Longen	59 x (105 onbekend)
Mediastinum	30 x (135 ")
Skelet	28 x (133 ")
Lever	22 x (141 ")
Hersenen	16 x (146 ")
Elders	24 x (147 ") (b.v. huid, hart, maag-darmkanaal enz.)

Longmetastasen worden vaker aangetoond dan in andere organen. Dit hangt samen met het feit dat bij plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied tijdens de follow-up periode regelmatig thoraxfoto's gemaakt worden. Ook werd nogal eens een tweede primaire tumor (bronchuscarcinoom) op deze wijze opgespoord.

Gedeeltelijk bevestigen de cijfers betreffende de metastasering op afstand de gegevens van een onderzoek van Probert e.a. (1974). In een serie van 779 patienten met plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied vinden zij bij 96 patienten = 12.3 % metastasen op afstand. De organen die het meest frekwent waren aangedaan zijn : longen, skelet en

lever. Daarnaast werden bij obduktie (40 van de 96 patienten met afstandmetastasen) regelmatig metastasen in hart, milt en maag-darmkanaal aangetroffen. Zij constateerden tevens dat het optreden van afstandmetastasen correleerde met de grootte (= T-stadium) van de PT. Ook vonden zij dat de meeste afstandmetastasen ontstonden binnen 2 jaar na de initiële therapie van de PT (dit onderzoek bij 27 van de 33 patienten = 81.8 %).

F. OVERLEVING EN DOODSOORZAAK

Het onderzoek omvat de periode 1960 tot 1975 en is afgesloten op 1 januari 1978. Twee patienten zijn binnen 3 jaar (na 24 en 35 maanden) levend uit de follow-up geraakt.

Overleving na behandeling PT (of halsklier indien PT onbekend)

Drie keer was niet na te gaan wanneer de PT was behandeld. De volgende cijfers gelden voor de overige 402 patienten. De getallen zijn niet gecorrigeerd voor de natuurlijke sterfte in verband met de leeftijd.

Van 215 patienten is bekend dat zij na 3 jaar nog in leven waren : 53.9 %. Mede door de verkorte follow-up periode voor de jaren 1973 en 1974 zijn er in deze serie nog slechts 145 patienten die 5 jaar of langer geleefd hebben na het stellen van de diagnose van de PT = 36.1 %. Het actuariële 5 jaars overlevingspercentage is 45.3 . Ter vergelijking kan dienen het absolute 5 jaars overlevingspercentage over de periode 1960 - 1970 = 44.04 %.

In verband met de verrichte halsklieroperaties is ook nog gekeken naar de overlevingspercentages na de laatste behandeling van de halsklieren en na de 1e behandeling van de halsklieren.

Overleving na laatste behandeling halsklieren (1960 t/m 1974):

na 3 jaar of meer in leven	:	47.3 %
na 5 jaar of meer in leven	:	41.5 % (actuariel)

Overleving na 1e behandeling halsklieren :

na 3 jaar of meer in leven	:	49.1 %
na 5 jaar of meer in leven	:	42.2 % (actuariel)

Nagegaan werd of er verschillen in overlevingspercentages waren, gerekend vanaf de eerste behandeling van de halskliermetastasen, als de periode waarop dit onderzoek betrekking heeft in drieën gesplitst werd. Voor de drie periodes, 1960 tot 1965, 1965 tot 1970 en 1970 tot 1975 , werden statistisch geen significante verschillen in overlevingspercentages gevonden.

In aanmerking genomen dat het hier gaat om een groep patienten met plaveiselcelcarci-

noom in het hoofd-halsgebied en halskliermetastasen zijn de 3 en 5 jaars percentages in vergelijking met de literatuur beslist niet ongunstig te noemen. Hierbij moet echter opgemerkt worden dat deze groep geselecteerd is op het gunstige criterium operabele halskliermetastasen.

In de onderstaande tabel worden de bevindingen van enkele auteurs weergegeven :

Steensma (1971)	: 369 tongcarinomen (230 met halskliermetastasen)	5 jr	37.4 %
Cachin e.a. (1975)	: 443 hoofd-halstumoren met halskliermetastasen	3 jr	24.8 %
Lee en Krause (1975)	: 237 carcinomen van de mondholte, orofarynx, hypofarynx en larynx	3 jr 5 jr	42.2 % 26.2 %
Langdon e.a. (1977)	: 194 carcinomen van de mondholte (56 met halskliermetastasen)	5 jr	32.8 %
Zoller e.a. (1978)	: 96 carcinomen van de mondholte, hypofarynx en larynx	3 jr 5 jr	29.2 % 22.9 %

Capizzi (1978) konstateert dat de kans op genezing bij de aanwezigheid van halskliermetastasen zelfs met 50 % verminderd wordt (zie ook Nichols e.a., 1968 en Fayos , 1972). Hij merkt hierbij op dat adjuvant chemotherapie bij plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied met halskliermetastasen hier misschien verbetering in kan brengen.

Doodsoorzaak

In de groep overleden patiënten (252) waren bij 162 patiënten (64.3 %) bij overlijden verschijnselen van de tumor aanwezig : lokaal en/of regionair recidief en/of metastasen op afstand. Vierenvijftig patiënten (34.1 %) overleden zonder verschijnselen van tumorgroei en van 36 patiënten was dit onbekend voor één of meer van de mogelijke manifestaties van tumorgroei (lokaal, regionair, metastasen op afstand).

Bij de 252 overleden patiënten werd in 42 gevallen obduktie verricht, in 206 gevallen niet en van 4 patiënten was dit onbekend. De obdukties werden vaak elders uitgevoerd en het resultaat was dat lang niet alle gegevens bekend waren.

De resultaten van de obdukties waren wat betreft de aanwezigheid van tumorweefsel :

	<u>ja</u>	<u>neen</u>	<u>onbekend</u>
PT aanwezig	11	30	1
homolateraal halsklieren aanwezig	14	26	2
heterolateraal halsklieren aanwezig	4	34	4
tumor elders	11	30	1

De gegevens betreffende de toestand bij het overlijden worden in onderstaande tabel vermeld. Deze gegevens zijn afkomstig uit de kleine groep obdukties en verder berusten zij op de na de behandeling gevoerde korrespondentie. Grotendeels betreft dit dan follow-up formulieren verstuurd door de administratieve afdeling van het AvL (hoofd dr. O.A. v. Dobbenburgh).

Toestand bij overlijden :

recidief of rest PT (evt. ook recidief halskliermetastasen en/of metastasen op afstand)	74 pat.
recidief of rest halskliermetastasen (geen rest of recidief PT, wel evt. metastasen op afstand)	44 pat.
metastasen op afstand (geen rest of recidief PT, geen rest of recidief halskliermetastasen)	44 pat.
komplikaties bij of direkt na halsklieroperatie	12 pat.
andere ziekten (tumor niet aanwezig of onbekend)	46 pat.
tweede PT (1e PT niet aanwezig of onbekend)	21 pat.
onbekend	11 pat.
	252 pat.

INLEIDING

In dit hoofdstuk worden besproken de factoren die van invloed zijn op de prognose van patienten met halskliermetastasen van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied, in het bijzonder in relatie met de chirurgische behandeling daarvan; aan het eind van dit hoofdstuk zal in dit verband apart aandacht worden besteed aan een aantal aspecten van halskliermetastasering, met name betreffende de relatie tussen de klinische en de pathologisch-anatomische bevindingen hierbij. De prognose is uiteraard direct afhankelijk van het al dan niet optreden van : recidief PT, recidief halskliermetastasen en haematogene metastasen. Zo bleken in deze serie van 405 patienten de 3 en 5 jaars (aktuarieel) overlevingspercentages voor de 240 patienten bij wie zich geen recidief PT voordeed, respektievelijk 61.2 en 55.0 te zijn, terwijl voor de 143 patienten bij wie zich wel een dergelijk recidief voordeed, deze getallen 44.8 en 33.6 waren. Voorts kwam in deze serie van 405 patienten 69 maal een recidief in de hals voor (17.3 %) ; slechts in 13 van deze 69 gevallen gelukte het alsnog genezing te bereiken. Bij 95 patienten (23.5 %) konden met zekerheid metastasen op afstand worden aangetoond. Deze zijn alle aan de gevolgen daarvan overleden.

Een bespreking van de factoren welke het recidiveren van de PT bepalen, valt buiten het bestek van dit onderzoek.

In het onderstaande zal getracht worden een indruk te verkrijgen over de factoren, die het optreden van recidieven in de hals en haematogene metastasen beïnvloeden. In principe komen hiervoor de volgende factoren in aanmerking :

- a. algemene factoren : (jaar van aanmelding)
leeftijd
geslacht
- b. factoren betreffende de PT : delay
 lokalisatie
 plaats
 zijde

 groeiwijze
 grootte - T-stadium
 differentiatiegraad
 behandeling
 optreden recidief
- c. factoren betreffende de halsklier : grootte
aantal
wel of niet gefixeerd zijn



FAKTOREN, DIE HET RECIDIEF IN DE HALS BEINVLOEDEN

Bij een eerste statistische bewerking kwam al direkt een aantal van de bovengenoemde factoren betreffende de PT en de halskliermetastasen als statistisch significant, echter niet uitgesplitst naar andere factoren, voor het optreden van recidieven in de hals naar voren :

het T-stadium van de PT (T) *

Bij de hogere T-stadia, vooral T₄, kwamen meer recidieven voor in de hals (P = 0.0093).

recidief PT voor 1e halsklieroperatie (rec. PT vóór HK)

In deze groep traden meer halsklierrecidieven op dan in de groep waarbij zich een dergelijk recidief niet voordeed (P = 0.028).

differentiatiegraad van halskliermetastasen (diff. HK)

In de groep slecht gedifferentieerde metastasen treden meer recidieven op dan in de groepen goed en matig gedifferentieerde metastasen (P = 0.026).

de doorsnede van de halskliermetastasen heeft een verband met het optreden van recidieven in de hals; meer recidieven bij klieren die een doorsnede van 3 of meer cm hebben (P = 0.020). Dit in vergelijking met klieren van 2 cm of kleiner.

bij gefixeerde halskliermetastasen worden meer recidieven gekonstateerd dan bij de niet gefixeerde groep (P = 0.022). (fix. HK)

het aantal pathologisch-anatomisch positieve klieren (PA-bevinding) is ook ten aanzien van het optreden van halsklierrecidieven van belang : meer recidieven bij meer dan 1 klier positief (P = 0.000090). (aantal pos.klieren)

bij de bevinding kapselruptuur treden meer recidieven in de hals op (P = 0.00000005).

* Bij de verdere bespreking van deze en volgende factoren zullen de tussen haakjes geplaatste afkortingen gebruikt worden.

zowel in de groep onvolledige operatie (t.o.v. RND) als in de groep, waarbij de vena jugularis interna niet werd meegenomen, traden meer recidieven in de hals op (P = 0.0030 en resp. 0.022). (voll. operatie) (v.jug. int.)

Deze factoren hebben echter ook onderlinge relaties, die zeer wel de hierboven gevonden gegevens ten aanzien van het voorkomen van recidieven in de hals hebben kunnen beïnvloeden. Het leek dan ook gewenst deze onderlinge relaties nader te onderzoeken, hetgeen hieronder zal geschieden :

T heeft verband met :

rec. PT vóór HK : afnemend % rec. PT vóór HK bij toenemen T (P = 0.030)

doorsnede HK : doorsnede groot bij T₄ (P = 0.0080)

fix. HK : veel fixatie bij T₄ - weinig bij T₂ (P = 0.0037)

rec. PT vóór HK heeft verband met :

T (zie boven)

diff. HK heeft verband met :

fix. HK : vaker fixatie bij slechtere differentiatie (P = 0.0036)

doorsnede HK heeft verband met :

T (zie boven)

fixatie : % met fixatie groter bij toenemende diameter (P < 0.0001)

voll. operatie : bij grotere HK vaker voll. operatie (P = 0.0002)

aantal pos. klieren : aantal pos.klieren groter bij grotere doorsnede (P < 0.0001)

kapselruptuur : % met kapselruptuur groter bij grotere doorsnede (P < 0.0001)

fix. HK heeft verband met :

T (zie boven)

diff. HK (zie boven)

doorsnede HK (zie boven)

aantal pos. klieren : aantal pos.klieren groter bij fixatie (P = 0.0026)

kapselruptuur : % met kapselruptuur groter bij fixatie (P < 0.0001)

voll. operatie heeft verband met :

doorsnede HK (zie boven)

meenemen v.jug. int. : bij voll. operatie vaker v.jug.int. mee (P < 0.0001)

aantal pos. klieren : bij voll. operatie meer pos.klieren (P < 0.0001)

aantal pos.klieren heeft verband met :

doorsnede HK (zie boven)

fix. HK (zie boven)

voll. operatie (zie boven)

meenemen v.jug.int. : indien alles negatief, v.jug. int. minder vaak mee (P = 0.0012)

kapselruptuur : vaker kapselruptuur bij meer dan 1 pos. klier (P < 0.0001)

kapselruptuur heeft verband met :

doorsnede HK (zie boven)

fix. HK (zie boven)

aantal pos.klieren (zie boven)

Rekening houdend met bovenstaande gegevens werden de in eerste instantie gevonden verbanden (blz. 62) gekorrigeerd. Hierbij werd het volgende gevonden :

verband T met halsklierrecidieven

Bij korrektie voor doorsnede HK, eventueel samen met fixatie of rec. PT vóór HK en fixatie verdwijnt het verband. Het verband blijft na korrektie voor rec. PT vóór HK, voor rec. PT vóór HK en doorsnede HK, fixatie of rec. PT vóór HK en fixatie. Hierbij moet worden opgemerkt, dat bij korrektie voor doorsnede door het grote aantal onbekende doorsneden nog slechts 202 patiënten meedoen.

verband van rec. PT vóór HK met halsklierrecidieven :

Hierbij hoeft alleen gekorrigeerd te worden voor T. Zoals te verwachten was, werd het verband hierdoor duidelijker ($P = 0.0051$).

verband diff. HK met halsklierrecidieven :

Na korrektie voor fixatie verdwijnt het verband ($P = 0.52$).

verband doorsnede HK met halsklierrecidieven :

Aangezien het verband tussen doorsnede en kapselruptuur verdwijnt na korrektie voor fixatie en aantal pos.klieren, hoeft niet gekorrigeerd te worden voor kapselruptuur indien dat reeds gedaan werd voor fixatie en aantal pos.klieren. Wanneer nu voor de overgebleven factoren (T, fixatie, voll.operatie + aantal pos.klieren) gekorrigeerd wordt, verdwijnt het verband ($P = 0.64$). Hierbij moet opgemerkt worden, dat bij deze korrektie nog slechts 124 van de 253 patiënten met bekende doorsnede overblijven. Wordt de faktor voll. operatie weggelaten, dan blijkt dat bij korrektie voor alle mogelijke combinaties van de factoren T, fixatie en aantal pos.klieren het verband ook vervalt, met uitzondering van korrektie voor T en aantal pos.klieren ($P = 0.047$).

verband fixatie met halsklierrecidieven :

Aangezien het verband van fixatie met aantal pos.klieren vervalt na korrektie voor doorsnede, hoeft niet gekorrigeerd te worden voor aantal pos.klieren, indien dat reeds gedaan wordt voor doorsnede. Wordt er nu gekorrigeerd voor de overgebleven factoren (T, diff. HK, doorsnede HK en kapselruptuur), dan verdwijnt het verband. Bij deze korrektie doen echter nog slechts 50 patiënten mee. Het verband verdwijnt ook na korrektie voor T en doorsnede (160 pat.), voor kapselruptuur (313 pat.), voor doorsnede en kapselruptuur (209 pat.) en voor T, doorsnede en kapselruptuur (97 pat.). Het verband verdwijnt echter niet na korrektie voor T ($P = 0.00059$; 274 pat.), doorsnede ($P = 0.036$; 224 pat.) of T en kapselruptuur ($P = 0.046$; 261 pat.).

verband voll. operatie met halsklierrecidieven :

Bij korrektie voor alle mogelijke combinaties van de variabelen doorsnede, meenemen v.jug. int. en aantal pos.klieren blijft het verband alleen na korrektie voor het aantal pos.klieren ($P = 0.0000074$) en eventueel in combinatie met doorsnede ($P = 0.013$). Bij alle overige combinaties (met de faktor vena jugularis mee) vervalt het verband. Hierbij moeten echter twee dingen opgemerkt worden. In de eerste plaats blijkt bij nadere inspectie, dat bij korrektie voor het al of niet meenemen van de v.jug. int. in feite slechts de 49 patiënten meetellen, waarbij dat niet gebeurd is. Dit komt doordat in de groep met meenemen van de v.jug. int. de 2 enige patiënten zonder volledige operatie wegvallen, omdat voor hen de recidief vrije periode niet te berekenen was, zodat in deze groep geen vergelijking mogelijk is. Verder vallen bij korrektie voor doorsnede HK ook weer vele patiënten wegens onbekende doorsnede uit. Hierdoor komt het dat bij deze korrektie de P-waarde groter wordt, terwijl hij eigenlijk kleiner had moeten worden, aangezien gekorrigeerd wordt voor het groter zijn van de halsklieren bij volledige operatie. De algemene konklusie kan dan ook luiden, dat de betere recidief vrije periode na volledige operatie zeker niet komt doordat het om een gunstiger groep zou gaan. Uitgesloten kan echter niet worden, dat het in feite het meenemen van de v.jug. int. is, welke de relatie teweegbrengt.

verband aantal pos.klieren met halsklierrecidieven :

Aangezien het verband tussen aantal pos.klieren en fixatie wegvalt bij korrektie voor doorsnede, hoeft alleen gekorrigeerd te worden voor de variabelen doorsnede, voll. operatie, meenemen v.jug. int. en kapselruptuur. Als deze korrektie wordt toegepast, vervalt het verband. Ook bij korrektie voor doorsnede, kapselruptuur en doorsnede en kapselruptuur verdwijnt het verband.

verband kapselruptuur met halsklierrecidieven :

Bij korrektie voor alle mogelijke combinaties van de factoren doorsnede, fixatie en aantal pos.klieren blijft het verband bestaan !

Konkluderend kan ten aanzien van factoren die van invloed zijn op het optreden van een recidief in de hals het volgende gezegd worden.

Wat de PT betreft is voor het al of niet optreden van een recidief in de hals zeker van belang of er voor de eerste halsklieroperatie al of niet een recidief van de PT is geweest. Wordt tevens de faktor doorsnede HK weggelaten, dan is ook het T-stadium relevant.

Voor de twee klinische kenmerken van halskliermetastasen, doorsnede en fixatie, kon in dit materiaal geen significant verband met het recidief in de hals worden aangetoond.

Voor de pathologisch-anatomische kenmerken van halskliermetastasen kon een derge-

lijk verband voor kapselruptuur wel, voor aantal pos.klieren niet worden aangetoond.

Wat betreft het type operatie kan gezegd worden, dat het al dan niet volledig zijn (in de betekenis welke op blz.43 hieraan is toegekend) en/of het al dan niet meenemen van de v.jug. int. een significant verband heeft met het optreden van recidieven in de hals.

FAKTOREN, DIE HET OPTREDEN VAN HAEMATOGENE METASTASEN BEINVLOEDEN

Ook hier kwamen bij een eerste statistische bewerking al direkt een aantal factoren betreffende de PT en de halskliermetastasen, als statistisch significant, echter niet uitgesplitst naar andere factoren, voor het optreden van haematogene metastasen, naar voren.

lokalisatie PT

Er kwamen weinig haematogene metastasen voor bij de lokalisaties: lip, mondbodem, processus alveolaris inferior en veel bij de lokalisaties: neus + neusbijholten, orofarynx, hypofarynx en speekselklieren ($P = 0.019$).

differentiatiegraad PT: meer haematogene metastasen bij slecht gedifferentieerde PT ($P = 0.0044$). Hetzelfde geldt voor de differentiatiegraad van de halskliermetastasen ($P = 0.0004$).

T-stadium

Bij een hoog T-stadium, vooral het T_4 stadium, veel haematogene metastasen ($P = 0.0023$).

fixatie van de halskliermetastasen

In de groep gefixeerde halskliermetastasen meer haematogene metastasen ($P = 0.010$).
aantal pos.klieren $\rightarrow$ meer metastasen bij de groep meer dan 1 klier positief in het operatiepreparaat ($P < 0.0001$).

bij de groep met het verschijnsel kapselruptuur meer haematogene metastasen ($P < 0.0001$).

Deze factoren hebben eveneens onderlinge relaties, waardoor de hierboven gevonden gegevens ten aanzien van het optreden van haematogene metastasen beïnvloed kunnen zijn. Hieronder worden deze onderlinge relaties nader onderzocht.

lokalisatie PT heeft verband met:

differentiatiegraad (zowel van de PT als van de halskliermetastasen). Er zijn meer PT met een goede differentiatiegraad bij de lokalisaties lip, wang en mondbodem en meer PT met een slechte differentiatiegraad bij de lokalisaties nasofarynx en speekselklieren ($P < 0.0001$).

aantal pos.klieren. Bij de lokalisaties mondbodem en proc.alveolaris inferior weinig

pos.klieren. Bij de lokalisaties neus + neusbijholten, lip, proc.alveolaris superior, palatum durum, orofarynx, larynx, hypofarynx en speekselklieren veel pos.klieren ($P < 0.0001$).

kapselruptuur. Bij de lokalisaties neus + neusbijholten, orofarynx en hypofarynx vaak kapselruptuur. Minder vaak bij de lokalisaties mondbodem, proc.alveolaris inferior en nasofarynx ($P = 0.0014$).

T heeft verband met:

lokalisatie PT. Bij de lokalisaties lip, proc.alveolaris superior, palatum durum laag T-stadium (veel T_2) en bij de lokalisaties larynx en hypofarynx hoog T-stadium ($P < 0.0001$).

diff. PT heeft verband met:

diff. halskliermetastasen: bij toenemende diff. PT ook toename van de diff. halskliermetastasen ($P < 0.0001$).

fix. halsklieren heeft verband met:

T. Bij toenemende T meer gefixeerde klieren ($P = 0.0037$).

lokalisatie halskliermetastasen heeft verband met*:

lokalisatie PT. Hoge klieren (submandibulair, submentale en subdiagnostische kliergroep) ontbreken vaker bij orofarynx, larynx en hypofarynx en minder vaak bij nasofarynx, neus + neusbijholten, lip, wang, mondbodem, proc. alveolaris superior en palatum durum ($P < 0.0001$).

T. Hoge klieren ontbreken vaak bij hoge T (T_4) ($P = 0.0010$).

fix. halsklieren. Bij ontbreken hoge klieren vaker gefixeerde klieren ($P = 0.0021$).

aantal pos.klieren. Bij ontbreken hoge klieren vaker > 1 klier positief ($P = 0.0055$).

Rekening houdend met deze bevindingen werd tenslotte nagegaan in hoeverre bovengenoemde factoren werkelijk verband hielden met het optreden van haematogene metastasen. De volgende konklusies kunnen getrokken worden.

Ten aanzien van de lokalisatie PT kunnen de waargenomen verschillen in metastaseringsfrequentie verklaard worden door verschillen in T-stadium (na correctie $P = 0.83$), differentiatie van de halsklieren (na correctie $P = 0.73$) en het optreden van kapselruptuur (na correctie $P = 0.57$).

De relatie tussen metastasering en differentiatiegraad van de PT kan verklaard worden doordat bij die lokalisaties van de PT, waarbij frequent metastasering voorkomt, ook vaker een slechte differentiatiegraad wordt aangetroffen (na correctie $P = 0.085$).

* Bij de faktor lokalisatie halsklieren is een onderscheid gemaakt tussen een groep waarbij in ieder geval hoog gelegen kliergroep(en) klinisch positief waren (hoge groep) en een groep waarbij alléén laag gelegen kliergroep(en) klinisch positief waren (lage groep).

Ook hier kan dus op statistische gronden niet aangetoond worden, welke van de twee factoren werkelijk een verband heeft met metastasering. Aangenomen wordt dat de differentiatiegraad belangrijker is.

De relatie T-stadium met het optreden van haematogene metastasen kan niet volledig verklaard worden door de verschillen in lokalisatie PT en de fixatiegraad van de halsklieren ($P = 0.014$).

De aanwezigheid van hoge halsklieren heeft (zowel gekorrigeerd als ongekorrigeerd) geen verband met het optreden van haematogene metastasen ($P = 0.45$).

De relatie tussen de differentiatiegraad van de halsklieren en het optreden van haematogene metastasen kan niet verklaard worden door verband met de lokalisatie van de PT (na korrektie $P = 0.0041$).

Zelfs als de lokalisatie van de PT en de differentiatiegraad van de PT bekend zijn, geeft de differentiatiegraad van de halskliermetastasen extra informatie over de kans op haematogene metastasering (na korrektie $P = 0.049$). Overigens zijn in het algemeen de verbanden van de differentiatiegraad van de halskliermetastasen met de prognose wat duidelijker dan die van de differentiatiegraad van de PT.

De relatie tussen kapselruptuur en het optreden van haematogene metastasen kan niet verklaard worden door het verband met de lokalisatie van de PT.

Samenvattend zijn het dus de factoren T, diff. PT, diff. HK en kapselruptuur, welke een verband hebben met het optreden van haematogene metastasen.

ASPEKTEN VAN HALSKLIERMETASTASEN

Naast de factoren betreffende de PT, zoals T-stadium, differentiatiegraad en het optreden van een recidief, is (uit het voorgaande gebleken) vooral van belang voor het resultaat van de behandeling de faktor kapselruptuur. Een nadere bespreking van deze faktor lijkt gewenst, te meer daar zij ook een rol speelt t.a.v. de haematogene metastasering.

De faktor kapselruptuur is een niet direkt bij het klinisch onderzoek (palpatie) vast te stellen aspekt van de halskliermetastase(n). Wel vast te stellen d.m.v. de palpatie zijn:

aantal
grootte
mate van fixatie
lokalisatie {
hoge kliergroep (zie ook blz. 67)
lage kliergroep

De andere niet d.m.v. de palpatie vast te stellen aspekten van de halskliermetastase(n) zijn :

het aantal pathologisch anatomisch positieve klieren en
de differentiatiegraad (evt. m.b.v. cytologische punktie vast te stellen)

In tabel no.5 zijn de klinische aspekten (palpatie) van de halskliermetastasen uitgezet tegen de pathologisch-anatomische bevindingen na onderzoek van de operatiepreparaten. Tabel no.6 geeft weer het aantal patienten waarvan de gegevens in de betreffende groepen bekend zijn.

PATHOLOGISCHE - ANATOMIE								
	% →	DIFFERENTIATIEGRAAD			Kapsel-ruptuur	KLIEREN		
		goed	matig	slecht		neg.	1 klier pos.	1 klier pos.
GROOTTE	< 1 cm	73.5	14.7	11.8	22.8	40.4	35.1	24.6
	1 - 2 cm	70.0	26.2	3.7	44.3	12.5	39.8	47.7
	2 - 3 cm	68.4	22.8	8.8	53.3	6.7	30.0	63.3
	3 cm en >	54.1	32.4	13.5	73.7	0.0	39.5	60.5
AANTAL	1	70.9	21.7	7.4	41.9	18.1	50.7	31.2
	> 1	64.7	26.5	8.8	50.3	13.1	11.8	75.2
LOKALISATIE	hoog	69.7	22.3	8.0	43.6	18.3	30.8	50.9
	laag	63.0	28.8	8.2	51.9	7.6	48.1	44.3
FIXATIE	niet	71.4	24.3	4.3	33.3	21.1	35.0	43.9
	wel	60.0	24.2	15.8	70.1	6.2	36.1	57.7

Tabel 5

	Differentiatie- graad	Kapsel- ruptuur	Klieren
Grootte	208	243	243
Aantal	311	368	368
Lokalisatie	311	368	368
Fixatie	280	334	334

Tabel 6

Naar aanleiding van tabel no.5 kunnen een aantal "konklusies" getrokken worden :

1. Bij toenemende grootte van de halskliermetastasen lijkt er een verschuiving in de richting van een slechtere differentiatie op te treden. Statistisch is dit echter niet significant ($P = 0.28$). Gekorrigeerd voor lokalisatie PT en interval PT-halskliermetastasen ($P = 0.31$).
2. Bij toenemende grootte van de halskliermetastasen neemt het % klieren met kapselruptuur sterk toe, meer dan 50 % bij klieren tussen 2 - 3 cm, terwijl bij klieren tot 1 cm dit al in meer dan een vijfde van de gevallen (22.8 %) is aangetoond (statistisch significant : $P < 0.0001$). Deze significantie verdwijnt echter als gekorrigeerd wordt voor de fixatiegraad van de halskliermetastasen en aantal pos.klieren ($P = 0.55$). Er bestaat namelijk een zeer sterke correlatie tussen de grootte van de halsklieren en de fixatiegraad ($P = 0.00000008$). Wanneer men echter aanneemt dat fixatie veroorzaakt wordt door kapselruptuur (en niet andersom), dan heeft correctie voor fixatie geen zin en hoeft alleen gekorrigeerd te worden voor lokalisatie PT en aantal pos.klieren. In dat geval blijft de significantie ($P = 0.015$).
3. Bij toenemende grootte van de halskliermetastasen neemt het % PA negatieve klieren sterk af, klieren tot 1 cm = 40.4 % negatief, alle klieren van 3 cm of groter zijn echter positief (statistisch significant : $P < 0.0001$). Gekorrigeerd voor lokalisatie HK, lokalisatie PT en fixatie $P = 0.0000012$).
4. Het lijkt alsof er in de groep meer dan 1 klier palpabel een verschuiving in de richting van een slechtere differentiatie is. Dit is echter statistisch niet significant ($P = 0.31$; gekorrigeerd voor differentiatiegraad PT en behandeling PT).
5. In de groep meer dan 1 halsklier palpabel lijkt vaker kapselruptuur voor te komen dan in de groep 1 halsklier palpabel (50.3 - 41.9 %). Statistisch is dit echter niet significant ($P = 0.13$; gekorrigeerd voor aantal pos. klieren $P = 0.41$).
6. In de groep 1 klier palpabel komt vaker 1 positieve klier en minder vaak meer positieve klieren voor dan in de groep meer dan 1 klier palpabel, terwijl in deze laatste groep het grootste deel van de palpabele klieren positief is (87 %) en in 75.2 % van de gevallen correleert met de palpatoire bevinding (> 1 klier palpabel) ($P < 0.0001$). Dit verband blijft na correctie voor dubbelzijdigheid en lokalisatie halsklieren ($P < 10^{-8}$).
7. De lokalisatie van de palpabele halsklieren verdeeld in een hoge (submentaal - submandibulair + subdigastrisch) en een lage groep toont niet veel verschillen met elkaar wat betreft de differentiatiegraad ($P = 0.50$), evenals met de percentages wat betreft het optreden van kapselruptuur ($P = 0.24$).
8. De groep " hoge " metastasen heeft meer negatieve klieren bij het PA-onderzoek dan de lage groep en minder vaak 1 klier positief (respectievelijk 18.3 en 7.6 %) ($P = 0.0055$).

9. Bij gefixeerde halskliermetastasen is er een verschuiving naar matige en slechte differentiatiegraad. Statistisch is dit significant ($P = 0.0036$). Gekorrigeerd voor interval PT - halsklieren ($P = 0.026$).
10. De gefixeerde klieren tonen in 70.1 % kapselruptuur. Anderzijds toont 33.3 % van de niet gefixeerde klieren kapselruptuur.
11. Tussen wel en niet gefixeerde klieren bestaat een beduidend verschil met betrekking tot het PA negatief zijn van de klieren ($P = 0.0026$) :
21.6 % negatief bij niet gefixeerde en
6.2 % negatief bij wel gefixeerde klieren.
Na correctie voor de doorsnede van de halskliermetastasen is dit verband statistisch niet significant ($P = 0.91$). Dus bij gelijke grootte geeft het al of niet gefixeerd zijn geen informatie over het aantal positieve klieren.

Voor de kliniek betekenen deze "konklusies" dat bij het opstellen van een behandelingsplan rekening moet worden gehouden met de volgende "overwegingen" :

Voor metastasen verdachte klierzwellingen groter dan 1 cm bevatten meestal tumor (92 %).

Voor metastasen verdachte klierzwellingen groter dan 2 cm vertonen in meer dan de helft (61 %) van de gevallen kapselruptuur.

Gefixeerde halsklieren vertonen in ± 70 % kapselruptuur.

Als de PT een slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom is, zijn de halskliermetastasen vaak slecht gedifferentieerd (89 %) (zie blz. 48).

Gefixeerde halskliermetastasen hebben vaak een matige (36 %) of slechte (57 %) differentiatiegraad.

Uit dit retrospectieve onderzoek betreffende de chirurgische behandeling van patienten met halskliermetastasen van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied zijn enkele punten betreffende de diagnostiek, de behandeling en de prognose naar voren gekomen, die een nadere beschouwing gewenst maken.

Bij de diagnostiek staat de palpatie centraal. Hiermee kan een aantal aspecten van de halskliermetastasen worden vastgesteld. Het lijkt logisch aan te nemen dat de bevindingen bij het palpatoire onderzoek afhankelijk zijn van de ervaring van de onderzoeker. Vooral het bepalen van de mate van fixatie van halsklieren aan omgevende structuren, blijkt problemen op te leveren. Zo bleek in dit onderzoek bij pathologisch-anatomisch onderzoek van klinisch als gefixeerd aan de omgeving geduide halsklieren "slechts" in 70 % sprake te zijn van kapselruptuur, terwijl men mag aannemen dat fixatie ten gevolge van een bijkomende ontstekingsreactie zelden voorkomt; bovendien kon bij 6 % zelfs in het geheel geen tumor in de klieren worden aangetoond! Deze tegenstrijdige bevindingen kunnen zeer wel verklaren dat in deze studie, in tegenstelling tot het reeds op bladzijde 58 aangehaalde onderzoek van Langdon e.a. (1977), geen statistisch verband is gebleken tussen fixatie en overleving. Een dergelijk verband kon ook niet worden aangetoond voor de faktor maximale doorsnede van de halskliermetastasen, hoewel dit gezien de bevindingen (blz. 71) dat halskliermetastasen met een doorsnede van meer dan 2 cm in 61 % kapselruptuur vertonen toch zeer waarschijnlijk wel zal bestaan. Het feit dat in de onderhavige studie bij 31 % van de patienten exakte gegevens over de doorsnede van de halskliermetastasen ontbraken, lijkt hier een doorslaggevende rol gespeeld te hebben.

In dit onderzoek werd een statistisch relevante relatie gevonden tussen de pathologisch-anatomische bevinding kapselruptuur en de prognose. Voor de faktor "aantal tumor positieve klieren in het operatiepreparaat" kon een dergelijk verband niet worden aangetoond; vooral in de eerste jaren waarop deze studie betrekking heeft, werden echter nogal eens geen gegevens hierover in het verslag van de patholoog-anatoom vermeld. Helaas is het in dit onderzoek niet mogelijk gebleken na te gaan of verband bestaat tussen de aanwezigheid in het resectiepreparaat van tumorembolieën in bloed- en/of lymfevaten en de prognose, omdat bij PA-onderzoek niet systematisch naar dergelijke embolieën is gezocht. Op grond van het werk van Micheau (1978) dat betrekking heeft op 874 halsklierpreparaten afkomstig van patienten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, is het echter zeer waarschijnlijk dat ook de beide laatst genoemde factoren prognostische betekenis hebben.

Op grond van het bovenstaande lijkt het juist wat betreft de klassifikatie van halskliermetastasen de voorkeur te geven aan de klassifikatie volgens de AJC (blz. 7) boven die van de UICC (blz. 7). Bij de AJC klassifikatie zijn vooral de grootte en het aantal van de halskliermetastasen belangrijke criteria. Met name de grootte is een betrouwbaar en objectief gegeven, dit in tegenstelling tot het bij de UICC belangrijke criterium: de mate van fixatie.

Bij het onderzoek naar de resultaten van behandeling van halskliermetastasen is naar voren gekomen dat het wel of niet volledig zijn van de operatie en/of het meenemen van de vena jugularis interna van belang zijn voor de prognose (blz. 66). Helaas is in deze studie wat betreft de onvolledige operatie geen onderscheid gemaakt tussen de zg. suprahyoidale halsklierdissectie en de overige partiële neck dissecties, zodat hun respectievelijke invloed op de prognose niet kon worden nagegaan. In ieder geval is gezien de uitkomsten van dit onderzoek een waarschuwing ten aanzien van het verrichten van onvolledige halsklieroperaties gerechtvaardigd.

Wat betreft de behandelingsmethoden is in dit onderzoek alleen gekeken naar de overlevingspercentages van de diverse groepen. Hierbij wordt voor de groep operatie (RND) alléén een hoger percentage gevonden dan voor de groep operatie met nabestraaling. Deze bevinding hangt ongetwijfeld samen met het feit dat in de groep welke werd nabestraald meer prognostisch ongunstige factoren aanwezig waren dan in de uitsluitend geopereerde groep. Zo werd de indicatie tot postoperatieve bestraling vrijwel steeds gesteld op grond van de aanwezigheid van kapselruptuur bij PA-onderzoek. Ook zal het feit dat de bestralingsdosis erg wisselend is geweest en in bijna alle gevallen onder de hiervoor thans in de literatuur (Cachin en Eschwege, 1975 ; Jesse en Fletcher, 1977) aangegeven dosering van minimaal 5000 Rad in 5 weken heeft gelegen, een rol hebben gespeeld.

De resultaten van de diverse combinatiebehandelingen zullen overigens, zoals reeds eerder vermeld, apart door Bartelink gepubliceerd worden. Hier zij reeds vermeld dat uit het onderzoek van Bartelink naar voren is gekomen dat postoperatieve bestraling een verminderde kans op lokaal recidief in de hals geeft wanneer sprake is van kapselruptuur (en meer dan één positieve klier) in het operatiepreparaat.

De 3 jaars en 5 jaars overlevingspercentages (respectievelijk absoluut en actuarieel) bedroegen respectievelijk 53.9 en 45.3. In vergelijking met de resultaten van andere onderzoekers zijn zij niet ongunstig. Hierbij zij nogmaals opgemerkt dat het onderzoekskriterium geweest is "operabele halsklieren", zodat een aantal patienten met een ongunstige prognose (grote gefixeerde inoperabele klieren) niet voor dit onderzoek in aan-

merking kwamen, Hoe dan ook blijkt wederom uit dit onderzoek, dat het feit dat zich bij een patient met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied halskliermetastasen voordoen, geenszins betekent dat zich een hopeloze ontwikkeling heeft ingezet, maar dat behandeling van de halskliermetastasen bij een belangrijk percentage van de patienten alsnog blijvende genezing kan bewerkstelligen.

Eén van de belangrijkste beweegredenen tot dit onderzoek was na te gaan welke factoren, in het bijzonder in relatie tot de halskliermetastasering en de chirurgische behandeling daarvan, van belang zijn voor de prognose en in hoeverre daarmee in de toekomst bij het opstellen van een behandelingsplan bij patienten met halskliermetastasen rekening moet worden gehouden. Daartoe werd - om redenen welke in hoofdstuk V zijn uiteengezet - bekeken welke factoren het optreden van een recidief in de hals en dat van haematogene metastasen bepalen.

Voor het optreden van halsklierrecidieven zijn dit : hoog T-stadium, recidief PT (vóór het manifest worden van halskliermetastasen) en kapselruptuur. Ten aanzien van de faktor kapselruptuur dient opgemerkt te worden dat deze - in tegenstelling tot de andere twee factoren - niet direkt bij het klinisch onderzoek is vast te stellen, maar dat een aantal andere aspecten van halskliermetastasen hierop wel kunnen wijzen, in het bijzonder wanneer zij gekombineerd voorkomen, zoals bijvoorbeeld een gefixeerde klier die groter is dan 2 cm in doorsnede ; ook bij lage differentiatiegraad van de PT moet rekening worden gehouden met een verhoogde kans op kapselruptuur.

Zoals reeds enkele keren in de hoofdstukken IV en V naar voren kwam, lijkt een nader onderzoek naar de factoren welke van invloed zijn op het ontstaan van een recidief van de PT, in het bijzonder wanneer zich nog geen halskliermetastasen hebben gemanifesteerd, aangewezen.

Bij de aanwezigheid van één of meer van de drie hierboven genoemde factoren - en dus niet alleen bij kapselruptuur - dient ter voorkoming van recidief in de hals een zo uitgebreid mogelijke behandeling van de hals plaats te vinden. Hieronder wordt verstaan een volledige RND gekombineerd met bestraling. Of hierbij de voorkeur moet worden gegeven aan een preoperatieve, dan wel een postoperatieve bestraling hangt onder meer af van de lokalisatie en de behandeling van de PT; over het algemeen wordt (blz. 18) de voorkeur gegeven aan postoperatieve bestraling. Zowel voor de vóór- als nabestraaling worden doseringen aangegeven van minimaal 5000 Rad in 5 weken; in het algemeen komt de dosering bij postoperatieve bestraling, zeker op de meer bedreigde gebieden, iets hoger uit.

Ten aanzien van het optreden van haematogene metastasen zijn van invloed : hoog T - stadium, lage differentiatiegraad PT, lage differentiatiegraad halskliermetastasen en kapselruptuur. Bij de aanwezigheid van één of meer van deze factoren dient naast de behandeling van de PT en eventuele halskliermetastasen, met het oog op eventuele aanwezig, maar (nog) niet aantoonbare haematogene metastasen een aanvullende behandeling overwogen te worden. De gedachten gaan hierbij uit naar de zg. adjuvant chemotherapie, waarbij gedurende langere tijd (1 - 2 jaar) intermitterend kuren van combinaties van cytostatica worden toegediend (Clifford, 1976). De ervaringen hiermee zijn tot nu toe beperkt en van korte duur. Wil een dergelijke behandeling zinvol zijn, dan moet o.a. de dosering van de cytostatica zo hoog mogelijk zijn; dit betekent dat een aantal ernstige bijwerkingen geaccepteerd moeten worden. Voorlopig dienen dergelijke behandelingen dan ook alleen uitgevoerd te worden in het kader van een zg. "controlled clinical trial".

Tenslotte zij nogmaals naar voren gebracht dat ook uit dit retrospectief onderzoek is gebleken hoe zeer de waarde ervan bepaald wordt door de mate van zorgvuldigheid waarmee de gegevens in de ziektegeschiedenissen werden genoteerd.

Het kan niet genoeg benadrukt worden dat het om, in het algemeen en wat betreft halskliermetastasering van plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied in het bijzonder, later optimaal gebruik te kunnen maken van gegevens uit ziektegeschiedenissen noodzakelijk is, dat bij het invullen van de ziektegeschiedenissen gebruik wordt gemaakt van voorgedrukte formulieren en diagrammen waarop alle relevante gegevens voorkomen, terwijl steeds controle op het invullen op korte termijn dient plaats te vinden.

SAMENVATTING

Bij plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied speelt de lymfogene metastasering naar de halsklieren een belangrijke rol. Bij de behandeling van halskliermetastasen staat de chirurgie, in het bijzonder de zg. "radical neck dissection", op de voorgrond. Deze studie betreft een retrospectieve analyse van de ziektegeschiedenissen van 405 patienten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied die in de periode 1960-1975 in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam tezamen in totaal 484 van dergelijke operaties in verband met halskliermetastasen ondergingen.

In hoofdstuk I wordt ingegaan op de diagnostiek van halskliermetastasen. De palpatie is nog steeds het belangrijkste hulpmiddel. Hiermee kan een aantal aspecten van halskliermetastasen zoals de grootte, het aantal en de relatie tot de omgevende structuren worden vastgesteld. De hierop gebaseerde klassifikaties van de AJC (American Committee for Cancer Staging and End Results reporting) en de UICC (Union Internationale Contre le Cancer) worden besproken. Met betrekking tot de andere diagnostische mogelijkheden wordt vooral ingegaan op de cytologische puntie.

In hoofdstuk II wordt in historisch perspectief een overzicht gegeven van de behandelmogelijkheden van halskliermetastasen : chirurgie, radiotherapie en combinaties van beide. Tevens wordt aandacht geschonken aan de behandeling van de zg. klinisch negatieve hals. Wat betreft de chirurgische behandeling wordt in het bijzonder ingegaan op de actuele discussie ten aanzien van de waarde van de zg. "functional neck dissection" en andere partiële operaties gesteld tegenover die van de radical neck dissection. Bij de bespreking van de radiotherapie wordt vooral aandacht besteed aan de combinatie daarvan met chirurgie. Daarbij komen een aantal vragen naar voren waarover nog altijd geen eenstemmigheid bestaat, zoals : wanneer is een dergelijke combinatiebehandeling aangewezen en dient dan de voorkeur te worden gegeven aan pre- danwel postoperatieve bestraling ?

In hoofdstuk III worden de methoden welke bij het onderhavige retrospectieve onderzoek zijn gebruikt besproken. Van iedere patient werden gegevens betreffende de primaire tumor, de halskliermetastasen, de behandeling daarvan en de overleving op voor verwerking door de computer geschikte formulieren genoteerd.

In hoofdstuk IV worden de directe uitkomsten van het onderzoek besproken. Wat betreft de primaire tumor bleek meer dan de helft (56.5 %) in de mondholte gelokaliseerd te zijn. Ondanks het feit dat ruim de helft van de patienten (54.8 %) pas 5 of meer maanden

den na de eerste symptomen aan behandeling van de primaire tumor toekwam, konden toch 313 (78.8 %) van de patienten wat betreft hun primaire tumor kuratief behandeld worden. Bij 41 % van de patienten waren de halskliermetastasen reeds manifest op het moment dat de primaire tumor werd gediagnostiseerd; binnen 1 jaar daarna was dit bij 2/3 van de overige patienten het geval. Driehonderddrieënzestig patienten (89.8 %) ondergingen een klassieke radical neck dissection; bij de overigen betrof het een of andere vorm van partiele neck dissection. Twaalf patienten (2,96 %) overleden gedurende of direkt na de operatie ten gevolge van een complicatie van de behandeling. Bij het pathologisch-anatomisch onderzoek van de resectiepreparaten bleek dat bij 61 (16 %) van de in totaal 380 patienten bij wie klinisch suspekte halsklieren werden gepalpeerd, geen tumor in de klieren kon worden aangetoond, terwijl dat bij 8 (32 %) van de 25 patienten bij wie de operatie op elektieve indikatie werd uitgevoerd, wèl het geval was. In 175 van de 326 tumor bevattende operatiepreparaten werd het verschijnsel kapselruptuur gekonstateerd. In 69 gevallen (17 %) ontstond er een recidief in de hals, waar bij het slechts in 13 gevallen lukte genezing te bewerkstelligen. In deze serie van 405 patienten overleden 252 patienten; bij 162 patienten waren bij overlijden verschijnselen van de tumor aanwezig (waarvan 44 patienten alleen met metastasen op afstand); 54 patienten overleden zonder verschijnselen van tumorgroei. Het absolute driejaars en het aktuariële vijfjaars overlevingspercentage bedroeg respektievelijk 53.9 en 45.3 .

In hoofdstuk V worden die factoren besproken welke van invloed zijn op de prognose van patienten met halskliermetastasen van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied, in het bijzonder in relatie met de chirurgische behandeling daarvan. Naast factoren betreffende de primaire tumor, waarvan de bespreking buiten het kader van dit onderzoek valt, zijn dit het optreden van recidief halskliermetastasen en haematogene metastasen. Na statistische bewerking en analyse van de hiervoor in aanmerking komende factoren, blijkt dat voor het optreden van een recidief in de hals van belang zijn - naast het niet volledig zijn van de operatie (en/of het meenemen van de vena jugularis interna) - : een hoog T-stadium van de primaire tumor, het optreden van een recidief primaire tumor en kapselruptuur. Voor het optreden van haematogene metastasen zijn dit de factoren: hoog T-stadium van de primaire tumor, lage differentiatiegraad van de primaire tumor, een lage differentiatiegraad halskliermetastasen en kapselruptuur. Daarnaast is in hoofdstuk V nagegaan of er verband bestond tussen de klinische aspecten van halskliermetastasen en de histologische bevindingen van het operatiepreparaat, met name is hierbij gelet op de faktor kapselruptuur. Het blijkt dat de grootte (doorsnede) van de voor halskliermetastasen verdachte klierzwellingen hierbij een belangrijke rol speelt. Is de doorsnede groter dan 1 cm, dan bevatten de klieren meestal tumor (92 %), indien de klieren groter zijn dan 2 cm, dan blijkt in meer dan de helft van

de gevallen (61 %) kapselruptuur opgetreden te zijn.

In hoofdstuk VI worden naar aanleiding van de in hoofdstuk V gevonden resultaten betreffende de invloed welke de diverse factoren op de prognose uitoefenen, de volgende konklusies getrokken :

Indien één of meerdere voor het optreden van halsklierrecidieven van invloed zijnde factoren : hoog T-stadium van de primaire tumor, recidief primaire tumor (voor het manifest worden van halskliermetastasen) en kapselruptuur aanwezig zijn, dient ter voorkoming van recidief in de hals een zo uitgebreid mogelijke behandeling van de hals plaats te vinden. Hieronder wordt verstaan een volledige radikale neck dissectie gekombineerd met bestraling. Of hierbij de voorkeur moet worden gegeven aan een preoperatieve, danwel een postoperatieve bestraling hangt onder meer af van de lokalisatie en de behandeling van de primaire tumor; over het algemeen wordt de voorkeur gegeven aan een postoperatieve bestraling. Zowel voor de vóór- als nabestraling worden doseringen aangegeven van minimaal 5000 Rad in 5 weken.

Indien één of meerdere ten aanzien van het optreden van haematogene metastasen van invloed zijnde factoren : hoog T-stadium van de primaire tumor, lage differentiatiegraad van de primaire tumor, lage differentiatiegraad van de halskliermetastasen en kapselruptuur aanwezig zijn, dient naast de behandeling van de primaire tumor en eventuele halskliermetastasen, met het oog op eventuele aanwezige, maar (nog) niet aantoonbare haematogene metastasen een aanvullende behandeling overwogen te worden. De gedachten gaan hierbij uit naar de zg. adjuvant chemotherapie, waarbij gedurende langere tijd (1 - 2 jaar) intermitterend kuren van combinaties van cytostatica worden toegediend.

Tenslotte lijkt het juist wat betreft de klassifikatie van de halskliermetastasen de voorkeur te geven aan de klassifikatie volgens de AJC boven die van de UICC. Bij de AJC klassifikatie zijn vooral de grootte en het aantal van de halskliermetastasen belangrijke criteria. Met name de grootte is een betrouwbaar en objectief gegeven, dit in tegenstelling tot het bij de UICC belangrijke criterium : de mate van fixatie.

SUMMARY

In cases of squamous cell carcinoma in the head and neck area, the lymphogenic metastasizing to the lymph drainage area in the neck plays an important role. The treatment of metastases in the neck may proceed in various ways, among which surgery dominates, however, especially the so-called "radical neck dissection". This study concerns the records of 405 patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, who underwent 484 neck dissections for neck metastases.

Chapter I deals with the diagnostics of neck node metastases. Palpation of the neck is still of prime importance. By means of palpation a number of aspects of neck node metastases like size, number and relation to surrounding structures, can be determined. Both the Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee for Cancer Staging and End Results reporting (AJC) classifications, based on these aspects, are reviewed. Of the other diagnostic methods cytological puncture is specially discussed.

Chapter II gives a survey, in historical perspective, of the possibilities of treating neck node metastases : surgery, radiotherapy and combinations of surgery and radiotherapy. Attention is also paid to the treatment of the so-called "clinical negative neck". With regard to the surgical treatment the present discussion concerning the value of the so-called "functional neck dissection" (FND) and other partial operations, set against the "radical neck dissection" (RND), is dealt with in greater detail. In the discussion of radiotherapy special attention is paid to the various aspects of the combination treatment of surgery and radiotherapy.

Chapter III describes the methods used during this investigation. Data concerning the primary tumor and neck node metastases of each patient, the treatment and the survival rate were registered in special computer forms.

In chapter IV the basic figures resulting from the investigation are analysed. With regard to the location of the primary tumor, it is noted that more than half (56.5 %) were located in the oral cavity. As to the primary tumor, the delay period often is remarkably long : 54.8 % of the patients get so far as treatment only after 5 months, while 10 % take more than a year. As concerns the primary tumor, 313 patients (i.e. 78.8 %) could, in the final analysis, be treated curatively. With respect to the data concerning the neck node metastases, it is noted that, for 41 % of the patients, the neck nodes are palpable at the time of diagnosis of the primary tumor and that two-third of the remainder

become palpable within one year. Three hundred and sixtythree patients (89.8 %) underwent a classic radical neck dissection, in the others it concerned an incomplete neck dissection. Complications during the operation or in the immediate postoperative phase caused death in 12 patients (2,96 %). Histological examinations of the surgical specimens of 380 patients with clinically positive neck nodes showed, that in 61 cases (16 %) no tumor was present. The total number of tumor negative specimens was 78, whereas in only 25 cases an elective neck dissection was performed. In 8 of these 25 elective operations, tumor was found. In 175 cases (43.3 %) of the 326 positive surgical specimens there existed a rupture of the capsule. In 69 cases (17 %) the tumor recurred in the neck, curation of these recurrences was only possible in 13 cases. Regarding the follow-up, a three year absolute survival percentage of 53.9 is found. The actuarial 5 year survival figure for the whole series is 45.3 %.

In chapter V a discussion is given of these phenomena which influence the prognosis of patients with neck metastases from squamous cell carcinoma in the head and neck area. Of importance are, in this respect, next to a number of factors concerning the primary tumor, factors concerning the neck node metastases : the appearance of recurrences in the neck and the occurrence of hematogenic metastases. The factors which could be considered to have influence on the prognosis, were analysed statistically. Important for the appearance of recurrences in the neck are : advanced T stage of the primary tumor, recurring primary tumor before neck node metastases and rupture of the capsule. Important for the occurrence of hematogenic metastases are : advanced T stage of the primary tumor, primary tumor with low degree of differentiation, neck node metastases with low degree of differentiation and rupture of the capsule.

The relation between the clinical aspects of the neck node metastases and the histological findings in the surgical specimens were analysed. The size of the neck nodes seems to play an important role : clinically suspicious neck nodes with a size of more than 1 cm contained tumor tissue in 92 % of the cases, while rupture of the capsule was found in 61 % of the cases when the clinically suspicious neck node(s) had a size of more than 2 cm.

In chapter VI conclusions are drawn according to the results described in chapter V. These conclusions regarding the treatment can hopefully improve the prognosis. In order to prevent recurrences in the neck, extension of the treatment should be given when one or more of the following factors are present : advanced T stage of the primary tumor, recurrence of the primary tumor before neck node metastases and rupture of the capsule. The extension of the treatment comprises a combined surgical - radiological treatment. The surgical procedure has to be a classic radical neck dissection, the ra-

diological treatment can be a pre- or postoperative irradiation, depending on the localisation of the primary tumor and its treatment, with a preference for postoperative irradiation. Pre- or postoperative irradiation should be given in a dose of at least 5000 Rads in 5 weeks.

As to the prevention of the occurrence of hematogenic metastases, one ought to think of adjuvant chemotherapy during a longer period (1 - 2 years) when one or more of the following factors are present : advanced T stage of the primary tumor, primary tumor with low degree of differentiation, neck node metastases with low degree of differentiation and rupture of the capsule.

Finally in connection with the objective criterion : size of the neck node metastases, as against the more subjective fixation criterion, it is recommended to use the classification indicated by the AJC instead of the UICC classification.

LITERATUUROPGAVE

- Bartelink, G.M.M. Proefschrift - in bewerking, Amsterdam.
- Beahrs, O.H., Barber, K.W. 1962. The value of radical dissection of structures of the neck in the management of carcinoma of the lip, mouth and larynx, Arch Surg 85, 49 - 54.
- Berg, J.W., Robbins, G.F. 1962. A late look at the safety of aspiration biopsy, Cancer 15, 826.
- Blady, J.V. 1948. The treatment of metastatic cancer in cervical lymph nodes, J Intern Coll of Surgeons, 253 - 264.
- Bocca, E., Pignataro, O. 1967. A conservative technique in radical neckdissection, Ann Otol Rhinol Laryngol 76, 975.
- Bocca, E. 1975. Conservative neck dissection, Laryngoscope 85, 1511 - 1515.
- Bonte, F.J., Curry, Th.S., Russell, E., Oetze, B.S., Greenberg, A.J. 1967. Radio-isotope scanning of tumors, Am J Roentgen, 100, 801 - 802.
- Broek, P. van de, 1975. Een klier in de hals, Ned Tijdschr Geneesk 119, nr.10, 385 - 388.
- Broek, P. van de, Kazem, I. 1977. Ontwikkelingen in de oncologie van het hoofd-halsgebied, Hfdst IV, De combinatie radiotherapie - chirurgie in het hoofd-halsgebied, 85 - 116, Mondeel, Amsterdam.
- Buiter, C.T. 1976. Endoscopy of the upper airways, Proefschrift, Groningen.
- Cachin, Y. en Vandenbroeck, C. 1974. Problèmes actuels d'otorhinolaryngologie, Maloine, Paris.
- Cachin, Y., Eschwege, F. 1975. Combination of radiotherapy and surgery in the treatment of head and neck cancers, Cancer Treatment Reviews, 2, 177 - 191.
- Capizzi, R.L. 1978. Adjuvant therapy of head and neck cancer : A rationale, Laryngoscope 88, nr. 1, 31 - 33.
- Clifford, P. 1976. Prospectives in head and neck oncology, J Laryngol Otol, 90, 221.
- Conley, J. 1975. Radical neckdissection, Laryngoscope 85, 1344.
- Crile, G. 1906. Excision of cancer of the head and neck, J A M A 67, 1780.
- Engzell, U., Esposti, P.L., Rubio, C., Sigurdson, A., Zajicek, J. 1971. Investigation on tumor spread in connection with aspiration biopsy, Acta Radiol 10, 385.
- Farr, H.W., Arthur, K. 1972. Epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx, 1960-1974, Am J Surg 123, 706 - 711.
- Fayos, J.V., Lampe, I. 1972. The therapeutic problem of metastatic neck adenopathy. Am J Roentgenol 114, nr. 1, 65 - 75.
- Feldman, D., Applebaum, E.L. 1977. The submandibular triangle in radical neck dissection, Arch Otolaryngol 103, 705 - 706.

- Fisch, U. 1966. Lymphographische Untersuchungen über das zervikale Lymphsystem. Fortschr der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, vol. 14, S.Karger, Basel, New York.
- Fletcher, G.H. 1972. Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck, Cancer 29, 1450.
- Franzén, S., Gierts, G., Zajicek, J. 1960. Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy, Br J Urol 32, 193.
- Gilbert, H., Kagan, R. 1974. Recurrence patterns in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx, J Surg Oncol 6/5, 357 - 380.
- Hanks, G.E., Bagshaw, M.A., Kaplan, H.S. 1969. The management of cervical lymph node metastasis by megavoltage radiotherapy, Am J Roentgenol 105, 74 - 82.
- Henk, J.M. 1975. Radiosensitivity of lymph node metastasis. Proc R Soc Med 68, 85.
- Henscke, U.K., Frazell, E.L., Hilaris, B.S., Nickson, J.J., Tollefsen, H.R., Strong, E.W. 1964. Local recurrences after radical neck dissection with and without preoperative X-ray therapy, Radiology 82, 331 - 332.
- Henscke, U.K., Frazell, E.L., Hilaris, B.S., Nickson, J.J., Tollefsen, H.R., Strong, E.W. 1966. Value of preoperative X-ray therapy as an adjunct to radical neck dissection, Radiology 86, 450 - 453.
- Horrée, W.A. 1969. Korte beschouwingen over de radicale halsklierextirpatie, Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland 19, 55 - 61.
- Jesse, R.H. 1970. Management of the suspicious cervical lymph node, Postgrad Med, nov, 99 - 102.
- Jesse, R.H., Lindberg, R.D. 1975. The efficacy of combining radiation therapy with a surgical procedure in patients with cervical metastasis from squamous cancer of the oropharynx and hypopharynx, Cancer 35, 1163 - 1166.
- Jesse, R.H. 1977. The philosophy of treatment of neck nodes, Ear-Nose-Throat J 56 (3), 125 - 129.
- Jesse, R.H., Fletcher, G.H. 1977. Treatment of the neck in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, Cancer 39, 868 - 872.
- Johnston, G.S., Larson, A.L., McCurdy, H.W. 1965. Tumor localizations in the nasopharynx using radiomercury labeled chlormedrin, J Nucl Med 6, 549 - 554.
- Jong, P.C. de, Blonk, D.I. 1977. Ontwikkelingen in de oncologie van het hoofd-halsgebied, Hfdst II, Cytologische diagnostiek van halsklierzwellingen, 42 - 63, Mondeel, Amsterdam.
- Kocher, T. 1880. Über Radicalheilung des Krebses, Deutsche Zeitschrift Chirurgie 13, 134 - 143.
- Kremen, A.J., Conley, J.J. 1967. The case for elective (prophylactic) neck dissection, Cancer of the head and neck, Washington D.C., Butterworths Inc, 183 - 185.
- Langdon, J.D., Harvey, P.W., Rapides, A.D.e.a. 1977. Oral cancer : the behavior and response to treatment of 194 cases. J Maxillofacial Surg, 5, nr. 4, 221 - 237.
- Lee, J.G., Krause, Chr.J. 1975. Radical Neck Dissection : elective, therapeutic and secondary, Arch Otolaryngol 101, 656 - 659.
- Lindberg, R.H., Jesse, R.H. 1968. Treatment of cervical metastasis from primary lesions of oropharynx, supraglottic larynx and hypopharynx, Am J Roentgenol 102, 132 - 137.
- Lindberg, R.D. 1972. Distribution of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tract, Cancer 29, 1446.
- Lingeman, R.E., Helmus, C., Stephens, R., Ulm, J. 1977. Neckdissection : radical or conservative, Ann Otol Rhinol Laryngol 86, nr. 6 part 1, 737 - 744.
- Mac Comb, W.S. 1968. Mortality from radical neckdissection, Am J Surg 115, 352.
- Marshall, K.A. 1977. Indications for neck dissection in carcinoma of the lip, Am J Surg 133 (2), 216 - 217.
- Martin, H.E., Ellis, E.B. 1930. Biopsy by neck puncture and aspiration, Ann Surg 92, 169.
- Martin, H.E., 1941. The treatment of cervical metastatic cancer, Ann Surg 114, 972 - 983.
- Martin, H.E., Del Valle, B., Ehrlich, H. e.a. 1951. Neck dissection, Cancer 4, 441 - 499.
- Martin, H.E., Romieu, C. 1952. The diagnostic significance of a "lump in the neck", Postgrad Med, june, 491 - 500.
- Micheau, C., Sancho, H., Gerard-Marchant, R. e.a. 1978. Prognostic des adenopathies cervicales metastatiques en fonction des facteurs anatomo-pathologiques. Nuovo Arch Ital Otol, Vol VI, fasc. 1, 5 - 14.
- Nahum, A.M., Bone, R.C., Davidson, T.M. 1977. The case for elective prophylactic neck dissection, Laryngoscope, 4, nr. 1, 588 - 599.
- Nichols, R.T., Greenfield, L.J. 1968. Experience with radical neckdissection in the management of 426 patients with malignant tumor of the head and neck, Ann Surg 167, 23.
- O'Keefe, J.J. 1959. Evaluation of laryngectomy with radical neckdissection, Laryngoscope 69, 914.
- Probert, J.C., Thompson, R.W., Bagshaw, M.A. 1974. Patterns of spread of distant metastasis in head and neck cancer, Cancer 33, nr.1, 127 - 133.
- Putney, F.J. 1961. Elective versus delayed neckdissection in cancer of the larynx, Surg Gynaecol Obstet 112, 736.
- Rasker, J. 1975. Het opsporen van tumoren met radioactief gemerkt bleomycine, Proefschrift, Groningen.

- Robin, P.E. 1976. Radical neck dissection, *Clin Otolaryngol* 1, 277 - 283.
- Sawas-Dimopoulou, Chr., Pantazopoulos, P., Dokianakis, G. e.a. 1978. ⁵⁷Co-Bleomycin imaging study of tumors of the head and neck, *Laryngoscope* 88, 1013 - 1018.
- Scharf, I.M., Kornmesser, H.J., Hahneemann, A. 1977. Kopfschmerz nach radikaler Neck-dissection, *Laryngol Rhinol* 56, 546 - 552.
- Schneider, J.J., Fletcher, G.H., Barkley Jr, H.T. 1975. Control by irradiation alone of nonfixed positive lymphnodes from squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, supraglottic larynx and hypopharynx, *Am J Roentgenol* 123, 42.
- Schuller, D.E., Platz, C.E., Krause, C.J. 1978. Spinal accessory lymph nodes : a prospective study of metastatic involvement, *Laryngoscope* 88, 439 - 450.
- Sesterhenn, K., Zilkem, J. 1977. Zur schmerzhaften Schultersteife nach radical neck dissection, *HNO* 25, 232 - 235.
- Shear, M., Hawkins, M., Farr, H.W. 1976. The prediction of lymph node metastasis from oral squamous carcinoma, *Cancer* 37, 190.
- Silverberg, E., Holleb, A. 1975. Major trends in Cancer, 25 year survey. Ca: a cancer journal for clinicians 25, nr.1.
- Sinner, W.N., Zajicek, J. 1976. Implantation metastasis after percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy, *Acta Radiol* 17, 473.
- Skolnik, E.M., Yee, K.F., Friedman, M. and Golden, T.A. 1976. The posterior triangle in radical neck surgery, *Arch Otolaryngol* 102/1, 1 - 4.
- Slooten, E.A. van, Buwalda, G. 1963. Indicatiestelling voor halsklierextirpatie bij tongcarcinoom, *Ned Tijdschr Geneesk* 107, 1625.
- Smith, N.J., Teates, C.D., El-Mahdi, A.M., Slaughter Fitz-Hugh, G., Constable, W.C. 1975. Value of Gallium-67 scanning in the evaluation of head and neck malignancy, *Laryngoscope* 55, 778 - 786.
- Steensma, D.J. 1971. Het plaveiselcelcarcinoom van de tong, Proefschrift, Groningen.
- Strong, E.W., Henschke, U.K., Nickson, J.J., Frazell, E.L., Tollefsen, H.R., Hilaris, B.S. 1966. Preoperative X-ray therapy as an adjunct to radical neckdissection, *Cancer* 19, 1509 - 1516.
- Strong, E.W. 1969. Preoperative radiation and radical neckdissection, *Surg Clin North Am* 49, 271 - 276.
- Suarez, O. 1963. El problema de las metastasis linfaticas y alejadas del cancer de laringe e hipofaringe, *Rev Otorinolaring Santiago Chili* 23, 83.
- Thumfart, W., Waller, G., Weidenbecher, M. 1977. Beschwerden und funktionelle Ausfälle nach radikaler neckdissection, *Laryngol Rhinol* 56, 552 - 558.
- UICC, International Staging of cervical lymph node disease, UICC Geneva 1968 en second edition Geneva 1974.
- Wizenberg, M.J., Bloedorn, F.G., Weiner, S., Gracia, J.R. 1972. Radiation therapy in the management of lymph node metastases from head and neck cancers, *Am J Roentgenol*, vol. 114, nr. 1, 76 - 82.
- Wizenberg, M.J., Bloedorn, F.G., Weiner, S., Gracia, J.R. 1972. Treatment of lymph node metastases in head and neck cancer. A radiotherapeutic approach, *Cancer* 29, 1455 - 1462.
- Zoller, M., Goodman, M.L., Cummings, Chr.W. 1978. Guidelines for prognosis in head and neck cancer with nodal metastases, *Laryngoscope* 88, 135 - 140.

In dit proefschrift is bij onderzoek naar de relatie tussen twee factoren systematisch nagegaan of niet andere factoren invloed hebben uitgeoefend op de onderzochte relatie in het ongesplitste materiaal. Hiertoe werd nagegaan welke factoren een verband (in het ongesplitste materiaal) met beide onderzochte factoren hadden en bovendien logisch gezien invloed op de onderzochte relatie zouden kunnen hebben. Vervolgens werd het materiaal gesplitst naar de factoren waarvoor bovenstaande gold en tenslotte werden de afzonderlijke toetsingsresultaten in de deelgroepen weer gekombineerd om tot één uitspraak over de onderzochte relatie te kunnen komen. De gebruikte methode staat uitgebreid beschreven in Bijlage 4 van (1).

Voor het combineren van de toetsingsresultaten in de deelgroepen werd de methode van Birch (2) gebruikt. Voor 2×2 tabellen komt deze methode overeen met die van Mantel en Haenszel (3).

Recidiefvrije percentages, overlevingspercentages etc. werden berekend volgens de methode van Kaplan en Meier (4). Vergelijking van deze kurven gebeurde met de methode van Mantel (5), die zich eenvoudig laat combineren met de methode van Birch voor het elimineren van de invloed van andere factoren.

Sommige factoren (leeftijd, delay, differentiatie) hebben 3 of meer niveau's, waartussen een natuurlijke volgorde bestaat. Voor het nagaan van trends in deze factoren (b.v. is er toe- of afnemend delay bij toenemende leeftijd ?) werd de methode van Mantel (6) gebruikt.

Literatuur :

- (1) Verkerk, H.H. (1978). Het plaveiselcelcarcinoom van het slijmvlies van mondbo-
dem en kaak. Proefschrift Amsterdam.
- (2) Birch, M.W. (1965). The detection of partial association II. The general case.
Journ. Royal Stat. Soc. B, 27, 111 - 24.
- (3) Mantel, N. and Haenszel, W. (1959). Statistical aspects of the analysis of data
from retrospective studies of disease. Journ. Nat. Cancer Inst., 22, 718 - 748.
- (4) Kaplan, E. and Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete ob-
servations. Journ. Amer. Stat. Ass., 53, 457 - 481.
- (5) Mantel, N. (1966). Evaluation of survival data and two new rank order statistics
arising in its consideration. Cancer Chemoth. Reports, 50, 163 - 170.
- (6) Mantel, N. (1963). Chi-square tests with one degree of freedom; extensions of the
Mantel-Haenszel procedure. Journ. Amer. Stat. Ass., 58, 690 - 700.

STELLINGEN

1. Bij de klassifikatie van halskliermetastasering van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied dient de voorkeur te worden gegeven aan de klassifikatie volgens de AJC (American Joint Committee for Cancer Staging and End Results reporting) boven die van de UICC (Union Internationale Contre le Cancer).

Dit proefschrift.

2. Wanneer bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied bij pathologisch-anatomisch onderzoek van zg. neck dissection preparaten kapselruptuur van halskliermetastasen wordt vastgesteld, dient aanvullend het gehele operatieterrein bestraald te worden.

Dit proefschrift.

3. Bij patienten met een naar de halsklieren gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de slijmvliezen van de bovenste lucht- of voedselweg dient zg. adjuvant chemotherapie overwogen te worden wanneer de volgende factoren aanwezig zijn : hoog T-stadium van de primaire tumor, een lage histologische differentiatiegraad van de primaire tumor en/of van de halskliermetastasen en histologische kapselruptuur van de halskliermetastasen.

Dit proefschrift.

4. De zg. Bell's palsy kan veroorzaakt worden door een virus.

5. Bij het carcinoma in situ van de stemband dient behandeling met de CO₂-laser overwogen te worden.

6. Immuuelectroforese van neusspoelvocht is een eenvoudig en gemakkelijk diagnostisch hulpmiddel bij het plasmocytoom gelokaliseerd in de bovenste luchtwegen.

7. Bij een chondroom (c.q. chondrosarcoom) van de larynx kan het moeilijk zijn representatief materiaal voor histologisch onderzoek te verkrijgen; de diagnose kan echter vaak met behulp van röntgenfoto's worden gesteld.

8. Wanneer een met cytostatica behandeld kind slecht eet, dient gedacht te worden aan candidiasis van de slokdarm.

9. Het frekvent voorkomen van artefacten bij scanning elektronen mikroskopisch onderzoek van de cochlea heeft veelvuldig geleid tot het trekken van verkeerde konklusies.

10. Het reseceren van de dura bij een temporal bone resectie wegens carcinoom kan een tweesnijdend zwaard betekenen.

11. Toename van het aantal indicaties voor het toepassen van een cytostatische behandeling bij de patient met kanker gaat niet noodzakelijkerwijs gepaard met uitbreiding van de hiervoor noodzakelijke faciliteiten.

12. Het spreken van de waarheid aan het ziekbed kan onrechtvaardig zijn.

A.A. Annyas

december 1978