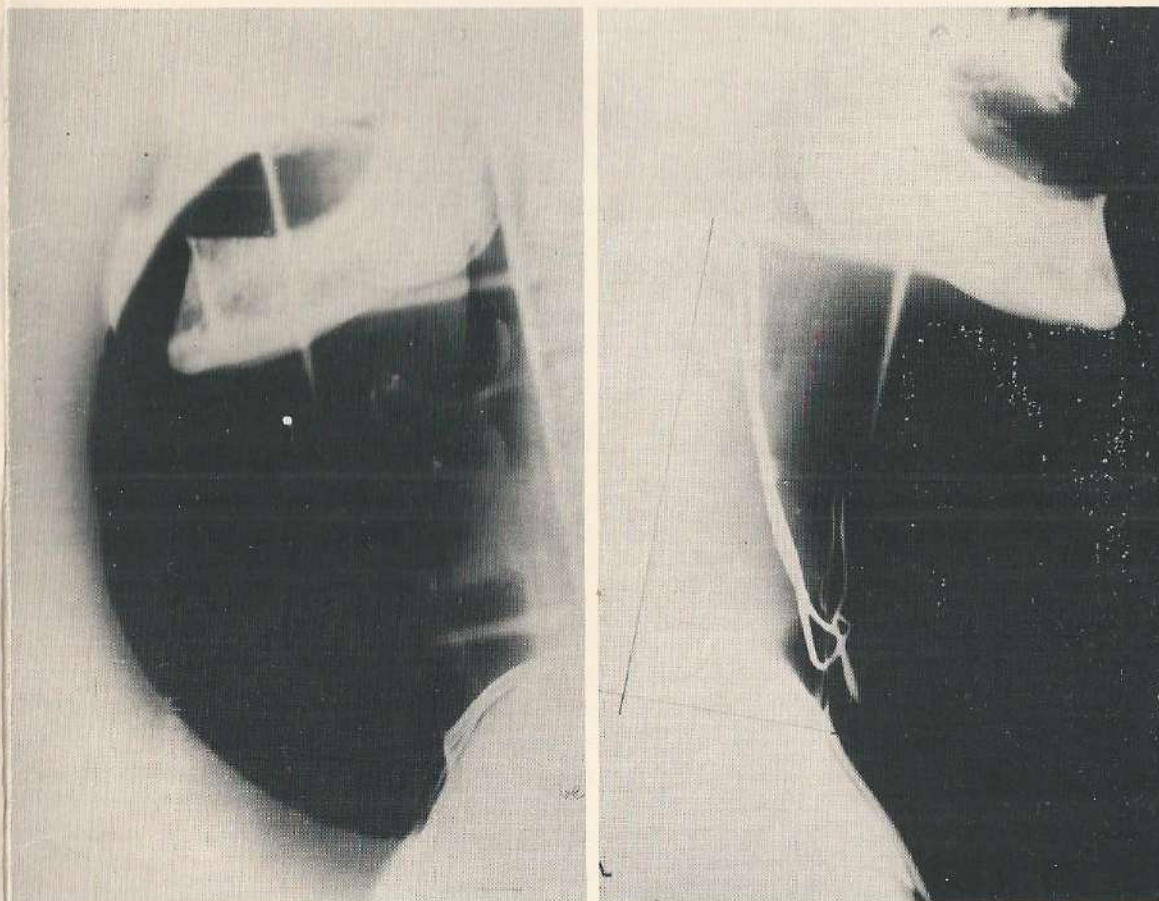


G. J. HORDIJK - DE BEHANDELING VAN HET LARYNXCARCINOOM

DE BEHANDELING VAN HET LARYNXCARCINOOM

RETROSPECTIEF ONDERZOEK VAN 372 PATIENTEN MET SPECIALE
AANDACHT VOOR DE TOEGEPASTE SANDWICHMETHODE



G. J. HORDIJK

DE BEHANDELING VAN HET LARYNXCARCINOOM

retrospectief onderzoek van 372 patiënten
met speciale aandacht voor de toegepaste sandwichmethode

DE BEHANDELING VAN HET LARYNXCARCINOOM

retrospectief onderzoek van 372 patiënten
met speciale aandacht voor de toegepaste sandwichmethode

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE RIJSUNIVERSITEIT TE
LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. D. J. KUENEN, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT
DER WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN
VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN
DEKANEN TE VERDEDIGEN OP
WOENSDAG 1 JUNI 1977
TE KLOKKE 14.15 UUR.

Door

GERRIT JAN HORDIJK

geboren te Castricum in 1945

Aan Ger

DRUKKERIJ DEMMENIE B.V. - LEIDEN

Promotor:

PROF. DR. P. H. SCHMIDT

Co-Referenten:

PROF. DR. TH. G. VAN RIJSEL

PROF. DR. P. THOMAS

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek betreft patiënten die behandeld werden in de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde (Hoofd Prof. Dr. P. H. Schmidt) en de afdeling Radiotherapie (Hoofd Prof. Dr. P. Thomas).

Het onderzoek van de patiëntenstatussen van de afdeling Radiotherapie werd tesamen met mevrouw E. A. S. Elkerbout-Pronk, arts en de heer P. van der Maden, arts verricht.

Mej. Dicky Weerheim typte het manuscript.

INHOUD

	INLEIDING	blz. 9
	VERKLARING VAN ENKELE IN DE TEKST GEBRUIKTE TERMEN	10
Hoofdstuk I	ENKELE ASPECTEN VAN DE BEHANDELING VAN HET LARYNXCARCINOOM	11
I.1	Chirurgie	11
I.2	Radiotherapie	11
I.3	Combinatie van radiotherapie en chirurgie	12
I.3.1	Chirurgie gevolgd door nabestraling	12
I.3.2	Radiotherapie gevolgd door operatie	12
I.3.3	Chirurgie voorafgegaan en gevolgd door bestraling	13
I.3.4	Radiotherapie en „Salvage” chirurgie	13
Hoofdstuk II	INDELINGEN VAN LARYNXCARCINOOM	15
II.1	Intrinsic - Extrinsic	15
II.2	Supraglottisch - Glottisch - Subglottisch	15
II.3	T.N.M. systeem	15
II.3.1	T.N.M. systeem 1953	15
II.3.2	T.N.M. systeem 1962 (U.I.C.C.)	16
II.3.3	T.N.M. systeem 1972 (U.I.C.C.)	17
II.4	Indelingen in stadia	19
Hoofdstuk III	INDELING NAAR LEEFTIJD, GESLACHT, LOCALISATIE, UITBREIDING EN HISTOLOGIE VAN 372 LARYNXCARCINOMEN BEHANDELD IN DE PERIODE 1960 - 1973	21
III.1	Leeftijd	21
III.2	Geslacht	21
III.3	Localisatie en uitbreiding (T.N.M.)	22
III.4	Histologische differentiatie	24
III.5	Discussie	26
Hoofdstuk IV	TOEGEPASTE CHIRURGISCHE EN RADIO- LOGISCHE TECHNIEKEN EN HUN INDICATIES	29
IV.1	Laryngofissuur	29
IV.2	Partiële laryngectomie	30
IV.3	Laryngectomie	31
IV.4	Radiotherapie	32
IV.5	Combinatie chirurgie en radiotherapie	33
IV.6	Discussie	34

Hoofdstuk V	BEHANDELINGSRESULTATEN	37
V.1	Larynxcarcinoom stadium I	37
V.1.1	Glottisch larynxcarcinoom stadium I	37
V.1.1.A	$T_{1A}N_0M_0$	37
V.1.1.B	$T_{1B}N_0M_0$	39
V.1.1.C	Discussie	40
V.1.2	Supraglottisch larynxcarcinoom stadium I	41
V.1.2.A	Behandelingsresultaten	41
V.1.2.B	Discussie	43
V.2	Larynxcarcinoom stadium II	43
V.2.1	Glottisch larynxcarcinoom stadium II	44
V.2.2	Supraglottisch larynxcarcinoom stadium II	45
V.2.3	Discussie	46
V.3	Larynxcarcinoom stadium III	47
V.3.1	Glottisch larynxcarcinoom stadium III	47
V.3.2	Supraglottisch larynxcarcinoom stadium III	49
V.3.3	Discussie	51
V.4	Larynxcarcinoom stadium IV	51
V.4.1	Behandelingsresultaten	52
V.4.2	Discussie	53
V.5	Carcinoma in situ laryngis	53
V.5.1	Behandelingsresultaten	53
V.5.2	Discussie	54
Hoofdstuk VI	ENKELE DIAGNOSTISCHE GEGEVENS EN HUN BELANG VOOR DE PROGNOSE EN DE TE KIEZEN THERAPIE	55
VI.1	Uitbreiding tot in de voorste commissuur	55
VI.1.1	Uitbreiding tot in de voorste commissuur bij het glottisch larynxcarcinoom $T_{1A}N_0M_0$	55
VI.1.2	Conclusie	56
VI.2	Beweeglijkheid van de stembanden	56
VI.2.1	Bewegingsbeperking en prognose	57
VI.2.2	Bewegingsbeperking, toegepaste therapie, prognose	57
VI.2.3	Bewegingsbeperking, toegepaste therapie en het optreden van lokaal recidieftumorgroei	58
VI.2.4	Conclusie	59
VI.3	Histologische differentiatie	59
VI.3.1	Differentiatiegraad, grootte van de primaire tumor, prognose	60
VI.3.2	Differentiatiegraad en het bestaan van lymfeklier- metastasen	61
VI.3.3	Differentiatiegraad en het lokaal recidief	62
VI.3.4	Differentiatiegraad en toegepaste therapie	63
VI.3.5	Conclusie	63
VI.4	Halskliermetastasen	63
VI.4.1	Literatuurgegevens	63

VI.4.2	48 patiënten met lymfekliermetastasen behandeld in het A.Z. Leiden	65
VI.4.3	Discussie	66
Hoofdstuk VII	SANDWICHMETHODE	69
VII.1	Toepassing	69
VII.2	Resultaten	70
VII.2.1	Stadium I	71
VII.2.2	Stadium II	71
VII.2.3	Stadium III	71
VII.2.4	Stadium IV	72
VII.2.5	Recidieven	72
VII.2.6	Pharyngocutane fistels	73
VII.3	Discussie	74
Hoofdstuk VIII	EVALUATIE VAN DE BEHANDELINGS- RESULTATEN	77
VIII.1	Larynxcarcinoom stadium I	78
VIII.2	Larynxcarcinoom stadium II	79
VIII.3	Larynxcarcinoom stadium III	81
VIII.3.1	Larynxcarcinoom stadium III ($T_3N_0M_0 - T_4N_0M_0$)	81
VIII.3.2	Larynxcarcinoom stadium III ($T_{1-4}N_{1-3}M_0$)	83
VIII.4	Larynxcarcinoom stadium IV	84
VIII.5	Carcinoma in situ	84
Hoofdstuk IX	CONCLUSIES, VOORSTEL TOT HET OPZETTEN VAN EEN KLINISCHE STUDIE VOOR HET LARYNXCARCINOOM STADIUM II EN III	87
IX.1	Conclusies	87
IX.1.1	Larynxcarcinoom stadium I	87
IX.1.2	Larynxcarcinoom stadium IV	87
IX.1.3	Carcinoma in situ	88
IX.2	Voorstel tot een klinische studie voor het larynxcarcinoom stadium II en III	88
IX.2.1	Larynxcarcinoom stadium II	88
IX.2.2	Larynxcarcinoom stadium III	89
	SAMENVATTING	92
	SUMMARY	97
	LITERATUUR	101
	ADDENDUM	107

INLEIDING

Chirurgie, radiotherapie of een combinatie van beide mogelijkheden staan de arts ter beschikking voor de behandeling van het larynxcarcinoom. Chirurgie vindt (indien slechts de moderne medische geschiedenis wordt beschouwd) sinds 1851 toepassing. In dat jaar verrichtte *Gurdon Buck* een chordectomie. De eerste laryngectomie werd in 1873 verricht door *Billroth*. Radiotherapie vond eerst algemeen toepassing na de publikaties en mededelingen van *Coutard* in 1919 en 1921 betreffende gefractioneerde bestraling ter behandeling van het larynxcarcinoom.

Het is verbazingwekkend dat er nog steeds geen eenstemmigheid bestaat over de behandeling van het larynxcarcinoom. Verbazingwekkend omdat het hier niet een zeldzaam carcinoom betreft en bovendien de therapeutische mogelijkheden in de laatste 50 jaar niet wezenlijk veranderd zijn.

Raadplegen van het grote aantal publikaties betreffende de behandeling van het larynxcarcinoom leidt tot onzekerheid en verwarring. Een van de redenen is dat de toegepaste therapieën, die van kliniek tot kliniek zeer verschillend blijken te zijn, in de diverse klinieken in de loop der jaren nog al eens zijn veranderd. De te vergelijken patiënten-series blijken klein. Evaluatie is hierdoor niet altijd mogelijk. Ook is vergelijken moeilijk omdat niet altijd gebruik gemaakt wordt van internationaal geaccepteerde classificatie-systemen. Het is verheugend dat het in 1972 voorgestelde T.N.M.-systeem van de U.I.C.C. en het stageringssysteem van de A.J.C. meer en meer blijkt te worden toegepast. Helaas menen ook nu nog enkele auteurs aan het T.N.M.-systeem zoals het in 1962 werd voorgesteld de voorkeur te moeten geven. Anderen zoals *Ogura* prefereren een eigen indeling. Ook door *de Jong* (1975) werden veranderingen in het T.N.M.-systeem voorgesteld en verdedigd.

Het in dit proefschrift beschreven retrospectieve onderzoek had tot doel inzicht te krijgen in de behandelingsresultaten van het larynxcarcinoom in zijn diverse stadia. Speciale aandacht ging uit naar de resultaten van de als sandwichtherapie bekend staande gecombineerde behandeling van radiotherapie en chirurgie. Mede werd het mogelijk geacht dat door rubricering van het eigen patiëntenmateriaal een serie zou ontstaan die voldoende groot en voldoende gedocumenteerd was om evaluatie op verantwoorde wijze te verrichten.

De studie is gebaseerd op 372 patiënten, gediagnostiseerd en behandeld in de periode 1960 — 1973 in het Academisch Ziekenhuis te Leiden. Voor dit onderzoek werden de gegevens verwerkt, verkregen uit de patiëntenstatussen van de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde (hoofd Prof. Dr. P. H. Schmidt) en de afdeling Radiotherapie (hoofd Prof. Dr. P. Thomas).

VERKLARING VAN ENKELE IN DE TEKST GEBRUIKTE TERMEN

Absolute overleving (crude survival rate): het aantal patiënten in leven aan het eind van een te evalueren periode gedeeld door het aantal levende personen aan het begin van deze periode.

Determinate overleving: het aantal patiënten in leven aan het eind van een te evalueren periode gedeeld door het aantal levende personen aan het begin van deze periode, verminderd met het aantal patiënten dat gedurende de te evalueren periode uit de nacontrole is verdwenen of in de te evalueren periode overleden is aan een niet met het larynxcarcinoom samenhangende ziekte zonder aantoonbaar tumorrecidief.

Overleden met tumor (failure rate): het aantal patiënten dat in de te evalueren periode tengevolge van het larynxcarcinoom is overleden of overleed aan een niet met het larynxcarcinoom samenhangende ziekte maar met tumorrecidief aantoonbaar, gedeeld door het aantal levende personen aan het begin van deze periode.

Actuariële methode („life time table method”, Cutler en Ederer 1958, W.H.O. 1950): berekeningsmethode waarbij de normale afsterving van de in beschouwing genomen groep wordt ingecalculeerd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de zogenaamde sterftetafels, in ons land verstrekt door het C.B.S. De actuariële berekeningsmethode kan gebruikt worden bij het corrigeren van de absolute overleving of van de „determinate” overleving. *Goldman* (1972) wijst er in zijn publikatie op dat de berekende percentages volgens de actuariële methode en de directe (door ons toegepaste) methode van de determinate groep (de totale groep minus de uit de nacontrole verdwenen patiënten en de intercurrent overleden patiënten) weinig verschillen.

Locaal recidief na laryngectomie: met lokaal recidief wordt bedoeld tumorrecidief in of rond het tracheostoma, de tongbasis, in de pharynx of in de cervicale slokdarm.

Regionale metastasen: lymfogene halskliermetastasen.

U.I.C.C.: Union Internationale Contre le Cancer.

A.J.C.: American Joint committee for Cancer Staging and End Results Reporting.

Behandelvolumen: Onder behandelvolume wordt verstaan het weefselvolume dat tumor en het zich daaromheen bevindende weefsel omvat en dat bestraald wordt tot het minimum van het gewenste aantal rads.

R: Röntgen, dit kan aangegeven worden als röntgen huiddosis of als röntgen tumordosis.

Rad: röntgen geabsorbeerde dosis (tumordosis).

Hoofdstuk I

ENKELE ASPECTEN VAN DE BEHANDELING VAN HET LARYNX-CARCINOOM

Op theoretische gronden moet het mogelijk zijn voor elk stadium van het larynxcarcinoom een bepaalde vorm van therapie aan te wijzen waarbij, op grond van eigen ervaring en na oriëntatie in de literatuur, de grootste kans op succes verwacht kan worden. Naast het feit dat elke patiënt „op zich” beschouwd dient te worden, waarbij leeftijd, beroep en gezondheid factoren kunnen zijn om een bepaalde vorm van therapie te preferen boven andere, is soms ook „de aard” van het hospitaal bepalend voor de therapiekeuze. *Smith* (1973) wees hierop in zijn studie waarin hij gegevens betreffende behandelingsresultaten van het larynxcarcinoom verzamelde.

Chirurgie, radiotherapie of een combinatie van beide zijn de meest toegepaste therapeutische mogelijkheden. Van het gebruik van chemotherapeutica alleen of in combinatie met radiotherapie of chirurgie als primaire therapie wordt slechts zeer sporadisch melding gemaakt.

1.1. CHIRURGIE

Hoewel *Bauer* reeds in 1833 een kwaadaardig proces van de stemband via een laryngofissuur wegetste, wordt de eerste chirurgische verwijdering van een kwaadaardig larynxproces toegeschreven aan *Gurdon Buck*. In 1851 verwijderde hij na het openen van de larynx via een laryngofissuur een gezwel van de stemband door middel van een chordectomie. *Billroth* verrichtte in 1873 als eerste een laryngectomie wegens een maligne proces. Door verbetering van narcosetechnieken, het gebruiken van antibiotica en een zorgvuldige postoperatieve zorg zijn thans naast chordectomie en laryngectomie vele andere chirurgische technieken mogelijk. Met name de „stembehoudende” larynxchirurgie maakte en maakt een grote ontwikkeling door. De namen van *Alonso*, *Leroux - Robert* en *Ogura* zijn onverbrekkelijk verbonden met het ontwikkelen en perfectioneren van deze technieken. De vraag of operatie dan wel irradiatie dient te worden toegepast in die gevallen die geschikt zijn voor partiële larynxchirurgie is echter nog niet definitief beantwoord.

Lymfekliermetastasen in de hals worden veelal chirurgisch behandeld. De door *Crile* in 1906 beschreven techniek van de „radical neck” wordt ook heden nog toegepast. Voor- of nabestraling van het halsgebied vindt eveneens toepassing. Volledige irradiatie van lymfogene metastasen, of het bestralen van de hals na het verwijderen van klinisch suspecte klieren zijn thans tevens toegepaste technieken. Over deze laatste methode zijn helaas nog weinig resultaten gepubliceerd.

1.2. RADIOTHERAPIE

In 1922, op het internationale otolaryngologische congres in Parijs, bracht de franse radiotherapeut, *Henri Coutard*, verslag uit over 6 door hem behandelde patiënten. Deze als inoperabel beschouwde patiënten waren na de behandeling

met röntgenstralen vrij van tumor. De door *Coutard* toegepaste gefractioneerde bestralingstechniek is de basis van onze huidige radiotherapie. Het toepassen van orthovolt- en megavoltechnieken hebben de therapeutische mogelijkheden vergroot en de resultaten verbeterd. Radiotherapie is thans voor een groot deel van de larynxcarcinomen de therapie van keuze. In enkele centra worden zelfs bijna alle larynxcarcinomen primair bestraald.

I.3 COMBINATIE VAN RADIOTHERAPIE EN CHIRURGIE

De slechte resultaten verkregen met alleen radiotherapie of alleen chirurgie bij het larynxcarcinoom in een vergevorderd stadium brachten vele therapeuten er toe beide mogelijkheden te combineren.

1.3.1 Chirurgie gevolgd door nabestraling

Deze vorm van combinatietherapie is reeds in 1940 door *Baclesse* en *Leroux - Robert* beschreven en toegepast. In de hoop lokaal recidieftumorgroei tengevolge van wondcontaminatie met tumorcellen te voorkomen werd na de operatie nog bestraald. Ook macroscopisch niet zichtbare uitloperijtjes buiten de resectieranden van de operatie zouden op deze wijze vernietigd worden. Om deze reden bedraagt de nabestraling in de regel 6000 rad.

1.3.2 Radiotherapie gevolgd door operatie

Jacob en *Moindrot* vermelden deze door hen toegepaste techniek in 1952. Het is het doel van de voorbestraling de tumorcelpopulatie gedurende enige tijd zodanig in hun celmetabolisme te beschadigen, dat indien deze cel wordt achtergelaten in het operatiegebied of wanneer door manipulatie aan de tumor deze in lymfebanen en bloedbanen gebracht wordt, de tumorcel niet meer tot reproductie in staat is. In een aantal publikaties, o.a. van *Hoye* en *Smith* (1961) en *Inch* en *Mc Credie* (1963), wordt steun gevonden aan de verwachting dat een voorbestraling een profylaxe is voor lymfogene en haematogene metastasen en lokale recidieven. *Inch* en *Mc Credie* zagen na excisie van een subcutaan getransplanteerd carcinosarcoom na een voorbestraling van 2000 R. slechts in 10% lokale recidieven terwijl bij de controle dieren in 45% een lokaal recidief optrad. Ook kan de voorbestraling microscopisch kleine tumoruitloperijtjes en micrometastasen in de directe omgeving van de tumor vernietigen. Volgens *Fletcher* (1972) zou na een bestraling van 4500-5000 rad ongeveer 90% van het „subklinisch” aanwezige tumorweefsel vernietigd zijn. Na een bestraling van 3000-4000 rad is „slechts” 60-70% van het „subklinisch” aanwezige tumorweefsel vernietigd. Het nadeel van de voorbestraling is een hyperaemie van het operatiegebied, waarbij de anatomische weefselbegrenzungen, te gebruiken als chirurgische slijtvlakken, vaak moeilijk te vinden zijn. De wondgenezing is bovendien vertraagd, hetgeen de kans op postoperatieve complicaties (pharyngocutane fistels, wonddehiscenties) doet toenemen.

Omdat de opzet van de voorbestraling niet is het totaal vernietigen van de tumor (de tumor wordt immers chirurgisch verwijderd), lijkt een voorbestraling met een

dosis tussen de 2000 en 4000 rad een redelijk compromis tussen de voor- en nadelen van de voorbestraling.

I.3.3 Chirurgie voorafgegaan en gevolgd door radiotherapie

Het toepassen van een sandwichmethode waarbij zowel de voordelen van voorbestraling als van nabestraling benut worden lijkt theoretisch een goede methode. Deze methode is echter bewerkelijker dan voor- of nabestraling alleen. *Leroux - Robert* was de eerste die deze vorm van combinatiemethode als voorkeursbehandeling toepaste.

I.3.4 Radiotherapie en salvage chirurgie

In een aantal instituten (waaronder het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut) wordt het larynxcarcinoom (meestal stadia III en IV) eerst bestraald tot een dosis van 4000 rad. Bij geen of slechts geringe reactie van de tumor op de bestraling (evaluatie 3 weken na de bestraling) wordt de tumor alsnog chirurgisch verwijderd. Lijkt de reactie van de tumor goed dan wordt de radiotherapeutische behandeling voortgezet tot een volledige tumordosis. Het feit dat menigmaal in een larynxresectiepreparaat na een hooggedoseerde voorbestraling (4000-5000 rad) door de patholoog-anatoom géén tumor te vinden was is een van de gronden waarop gekozen werd voor bovenstaande behandelingsprocedure.

Hoofdstuk II

INDELINGEN VAN DE LARYNXCARCINOMEN

Sinds *Isambert* in 1876 op grond van de door hem behaalde resultaten voorstelde het subglottisch carcinoom te onderscheiden van de andere larynxcarcinomen zijn er vele classificaties en stageringsschema's beschreven.

Er bestaat het verlangen door middel van één internationaal geaccepteerde taal het uitwisselen van informatie tussen de therapeutische centra mogelijk te maken. Daarnaast kan één classificatie nuttig zijn, na retrospectief toetsen van de behandelingsresultaten in de verschillende stadia, bij het kiezen van een bepaalde therapie en het stellen van een prognose.

II.1 INTRINSIC - EXTRINSIC

Op grond van verschil in de behaalde resultaten van behandeling stelde *Kris-haber* (cit. *Shepperd* 1974) in 1879 voor de larynxtumoren te verdelen in endo-laryngeale tumoren (Intrinsic) en tumoren die ook buiten de grenzen van de larynx gegroeid zijn (Extrinsic). De tumoren van de ware stembanden, sinus morgagni, valse stembanden, tumoren in de interarytenoidale streek en van de subglottis werden gerekend tot de intrinsic tumoren. Tumoren van de epiglottis, arytenoiden, aryepiglottische plooï en sinus piriformis behoorden tot de extrinsic tumoren. Hoewel de termen intrinsic en extrinsic jarenlang gebruikt werden, werden de grenzen tussen de intrinsic en extrinsic tumoren veelvuldig gewijzigd. Het is dus slechts dan mogelijk om zinvol over intrinsic en extrinsic tumoren te praten indien men de grenzen heeft vastgesteld.

II.2 SUPRAGLOTTISCH - GLOTTISCH - SUBGLOTTISCH

Baclesse (1949) en *Lederman* (1952) deelden de larynxtumoren in in supraglottische tumoren, glottische tumoren en subglottische tumoren.

Als grens van de larynx werd gedefinieerd de vrije rand van de epiglottis, de aryepiglottische plooïen, de arytenoiden en interarytenoidaalplooï en de onder-rand van het cricoid.

Tumoren van de ware stemplooïen, commissura anterior en de cartilagineaire glottis behoren tot de glottische tumoren. Tumoren die zich onder dit niveau ontwikkelen werden als subglottisch gecodeerd. Sinus morgagni, valse stemplooïen en de laryngeale zijde van de epiglottis behoren tot de supraglottis.

II.3 T.N.M. SYSTEMEN

II.3.1 Het T.N.M. systeem 1953

In 1953 werd op het 7e internationale radiologische congres te Kopenhagen een nieuw topografisch classificatie-systeem gepresenteerd. Hierbij werden de larynxtumoren ingedeeld naar uitbreiding van de tumor, waarbij een viertal gradaties werden beschreven (weergegeven in de symbolen T) en het bestaan van regionale metastasen en metastasen op afstand. Voor het weergeven van de toestand van

de regionale lymfeklieren werd de letter N gebruikt, voor de metastasen op afstand de letter M.

Als grenzen van de larynx werden dezelfde aangehouden als door *Baclesse* beschreven bij zijn indeling in supraglottische tumoren, glottische tumoren en subglottische tumoren.

- T.
- T₁ tumoren beperkt tot het slijmvlies van de larynx, waarbij de mobiliteit ongestoord is.
 - T₂ infiltratief groeiende tumoren, die echter nog niet buiten de larynx gegroeid zijn. De beweeglijkheid is verminderd of opgeheven.
 - T₃ tumoren buiten de larynx gegroeid, maar nog niet tot in de huid.
 - T₄ doorgroei tot in de huid.
- N.
- N_A geen lymfeklieren palpabel.
 - N_B palpabele klieren maar goed mobiel.
 - N_C gefixeerde klieren.

- M.
- M metastasen op afstand.

II.3.2 T.N.M. systeem 1962 (U.I.C.C.)

De Union International Contre le Cancer (U.I.C.C.) die sinds 1954 door middel van een „Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics” de criteria van de T.N.M. classificaties voor verschillende tumoren bestudeert, stelde in 1962 een nieuw T.N.M. systeem van het larynxcarcinoom voor.

In dit systeem werd de tumor niet alleen naar de locale uitbreiding gecodeerd, maar tevens naar regio van oorsprong.

T. Primary Tumour	Glottic	Subglottic
Supraglottic		
T1. Tumour confined to one anatomical site within the larynx		
Tumour confined to laryngeal surface of epiglottis, or to an aryepiglottic fold or to a ventricular cavity or a ventricular band.	Tumour confined to one vocal cord and mobility of cord remains normal.	Tumour limited to one side of the subglottic region, exclusive of the under surface of cord.
T2. Tumour confined to one anatomical region within the larynx		
Tumour involving the epiglottis, extending to the ventricular cavities or bands.	Tumour involving both cords with normal mobility of one or both cords with fixation of cords.	Tumour extending to two sides of subglottic region, exclusive of the under surface of cords.
T3. Tumour extending beyond one anatomical region but confined to the larynx		
Tumour of the epiglottis and/or ventricles or ventricular bands, and extending into the cords.	Tumours extending from cords either to subglottic region or to supraglottic region, i.e. to ventricular bands or ventricles.	Tumour involving the subglottic region and extending onto the cords.
T4. Tumour extending beyond the larynx		
Tumour as in T1, T2, or T3, but with direct extension to piriform sinus, postcricoid region, vallecula, or base of tongue.	Tumour as in T1, T2, or T3, but with direct extension through cartilage to skin, to the piriform sinus, or to the postcricoid region.	Tumour as in T1, T2, or T3, but with direct extension to trachea, skin, or postcricoid region.
N. Lymph nodes		
N0. No lymph nodes palpable.		
N1. Homolateral movable lymph nodes.		
N2. Bilateral or contralateral movable lymph nodes.		
N3. Homolateral or bilateral fixed lymph nodes.		
M. Metastases		
M0. No evidence of distant metastases.		
M. Distant metastases		

II.3.3 T.N.M. systeem 1972 (U.I.C.C.)

Vele auteurs (*Powell 1965, Heise en Baylis 1966, Mc Combe 1966, Lauerman 1968 en Taskinen 1969*) wezen op het feit dat bij retrospectief onderzoek van de behaalde resultaten bepaalde T stadia van de T.N.M. indeling 1962 wat betreft prognose in duidelijk verschillende groepen uiteen vielen. Mede op grond hiervan werd het systeem in 1972 in een andere vorm voorgesteld.

DEFINITIONS OF TNM CATEGORIES FOR LARYNX

LARYNGEAL CANCER CLASSIFIED ACCORDING TO THE ANATOMIC SITE OF ORIGIN AS DIVIDED INTO THREE REGIONS

TIS —Carcinoma *in situ*.

T1 —Tumor limited to one anatomical region within the larynx with normal mobility

T1a—Tumor limited to one site.

Supraglottic

Tumor confined to laryngeal surface of epiglottis, or to an aryepiglottic fold or arytenoid, or to a ventricular cavity or a ventricular band

Glottic

Tumor confined to one vocal cord and mobility of cord remains normal

Subglottic

Tumor limited to one side of the subglottic region, exclusive of the under surface of cord

T1b—Tumor involving more than one site.

Supraglottic

Tumor arising on the epiglottis, aryepiglottic fold, arytenoid, ventricular cavity or band, and extending to involve one or more of the adjacent supraglottic sites

Glottic

Tumor involving both cords with normal mobility of cords

Subglottic

Tumor extending to two sides of subglottic region, exclusive of the under surface of cords

T2 —Tumor extending beyond one anatomical region but confined to the larynx without fixation.

Supraglottic

Tumor of the epiglottis and/or aryepiglottic folds, arytenoids, ventricular cavity or bands, and extending onto cords

Glottic

Tumor extending from cords either to subglottic region or to supraglottic region, i.e., to ventricular bands or ventricles (includes those patients with normal and/or impaired mobility of the cords)

Subglottic

Tumor involving the subglottic region and extending onto the cords

T3 —Tumor as in T1 or T2 with fixation of larynx.

Supraglottic

Tumor limited to larynx with fixation and/or destruction or other evidence of deep invasion

Glottic

Tumor limited to larynx with fixation of cords

Subglottic

Tumor limited to larynx with fixation of cords

T4 —Tumor extending beyond the larynx.

Supraglottic

Tumors of supraglottis that extend beyond larynx, i.e., extension to piriform sinus, postcricoid region, vallecula, or base of tongue, etc.

Glottic

Tumors of cords that extend beyond larynx, i.e., into cartilage, to the piriform sinus, postcricoid region, skin, etc.

Subglottic

Tumors of subglottis that extend beyond larynx, i.e., extension to trachea, skin, or postcricoid region, etc.

N—REGIONAL NODES

- NO** Cervical lymph nodes not palpable.
- N1** Palpable cervical lymph nodes, homolateral, not fixed
- N1a** Metastasis not suspected.
- N1b** Metastasis suspected.
- N2** Palpable bilateral, contralateral, or midline lymph nodes, not fixed.
- N2a** Metastasis not suspected.
- N2b** Metastasis suspected.
- N3** Fixed cervical lymph nodes, metastasis suspected.

M—DISTANT METASTASIS

- MO** No distant metastasis.
- M1** Clinical or radiographic evidence of distant metastasis.

Dat ook de bovenstaande indeling niet geheel in alle verlangens voorziet blijkt bijvoorbeeld uit het feit dat *de Jong* in zijn proefschrift (1975) wijzigingen voorstelt. Het bij elkaar plaatsen in één groep (T_3) van tumoren op grond van onbeveelbaarheid van een stemband, ongeacht hun endolaryngeale uitbreiding, is volgens de Jong geen gelukkige indeling. Het bestuderen van 708 patiëntengeschiedenissen leerde dat de overlevingskansen voor als T_3 geclassificeerde tumoren vooral worden bepaald door de uitbreiding van de tumor en veel minder door de bewegingsbeperking van de stemplooi. Om deze reden wordt voorgesteld het larynxcarcinoom in te delen in localisatiecomplexen (complexen van 2 of meer regiones) waarbij de mobiliteitsbeperking geen invloed blijkt te hebben op de prognose, behalve in het localisatiecomplex met tumorgroei door en buiten het larynxskelet. Ook het classificeren van de palpabele lymfeklieren zonder hierin de grootte van de klieren te verwerken stuit bij enkele onderzoekers op weerstand. *Sessions* (1975) toonde in zijn onderzoek aan dat indien de lymfekliermetastase niet groter is dan 2 cm in doorsnede, de prognose veel gunstiger is dan wanneer de metastase groter is dan 2 cm. Het *M.D. Anderson Hospital* in Houston houdt vast aan zijn eigen classificatie- en stageringssysteem. Ook *Ogura*

meent zijn eigen indelingssysteem, hoewel niet essentieel verschillend, te moeten handhaven.

Het nadeel van het T.N.M. systeem is dat rubricering in 32 verschillende combinatievormen mogelijk is en zodoende, zeer grote series uitgezonderd, het retrospectief vergelijkend onderzoek met vele kleine groepen veelal niet verantwoord is.

II.4 Indeling in stadia

Om verschillende vormen van therapie enigszins met elkaar te kunnen vergelijken, ook al betreft het kleine series, worden de larynxcarcinomen ingedeeld in stadia. Sinds de dertiger jaren (*Zupfinger* 1931, *Treuschner* 1935) zijn vele stageringsschema's gebruikt. Het stageringsschema, in 1972 voorgesteld door de „Task Force on carcinoma of the larynx of the American Joint Committee”, waarbij het T.N.M. systeem van de U.I.C.C. als uitgangspunt wordt genomen, wordt het meest toegepast.

Dat de combinatie van de meer dan 30 mogelijkheden, die het T.N.M. systeem biedt, in vier verschillende stadia een verre van homogene samenstelling van elk stadium met zich meebrengt is duidelijk.

Stage - Grouping (A.J.C.)

Stage I	T_1	N_0 or N_{1a} or N_{2a}	M_0
Stage II	T_2	N_0 or N_{1a} or N_{2a}	M_0
Stage III	T_3	N_0 or N_{1a} or N_{2a}	M_0
	T_4	N_0 or N_{1a} or N_{2a}	M_0
	Any T	N_{1b} or N_{2b}	M_0
Stage IV	Any T	with N_3	M_0
	Any T	Any N	with M_1

Het T.N.M. systeem is in zijn huidige vorm slechts een classificatie-systeem van topografische bevindingen op het tijdstip van de diagnose. Zolang andere, ook voor de prognose en mogelijk voor de te kiezen therapie van belang zijnde criteria niet in het systeem zijn opgenomen, zal het duidelijk zijn dat de spreiding binnen de groepen van het T.N.M. systeem vrij groot zal blijven. De histologische differentiatie (*Broders* 1926, *Jacobsson* 1973, *Lund* 1976), de tumor-gastheer relatie (*Bennett* 1971, *Sala* 1976) en de periode die ligt tussen de eerste symptomen en het stellen van de diagnose zijn (nog) niet in het huidige classificatiesysteem terug te vinden. Het T.N.M. systeem kan dus slechts tot een bepaalde mate behulpzaam zijn bij het geven van een prognose en bij het kiezen voor een bepaalde therapie.

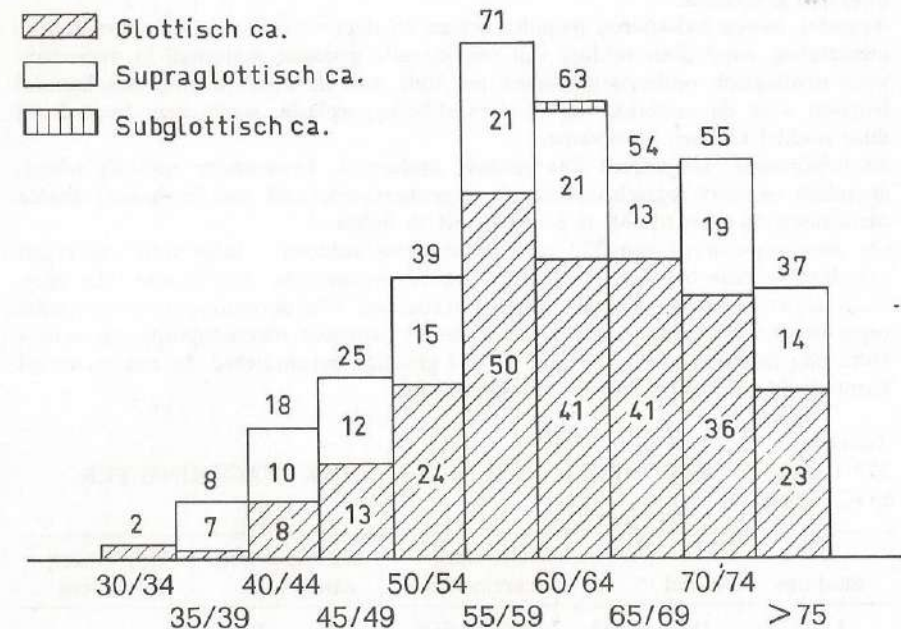
Het door ons bewerkte patiëntenmateriaal werd ingedeeld volgens het T.N.M. systeem van de U.I.C.C. van 1972 en de stadia volgens het A.J.C. uit 1972.

Hoofdstuk III

INDELING NAAR LEEFTIJD, GESLACHT, LOCALISATIE, UITBREIDING EN HISTOLOGIE VAN 372 LARYNXCARCINOMEN BEHANDELD IN DE PERIODE 1960 - 1973.

III.1 LEEFTIJD

De jongste patiënt, behandeld voor een larynxcarcinoom, was 32 jaar, de oudste 84 jaar. De leeftijdsverdeling (in groepen van 5 jaar) is weergegeven in grafiek 1.



Grafiek 1. Indeling naar leeftijd van 372 larynxcarcinomen behandeld in de periode 1960 - 1973.

III.2 GESLACHT

De verhouding in het voorkomen van het larynxcarcinoom tussen vrouwen en mannen in ons materiaal was 1 : 17. Slechts 21 patiënten (6%) waren vrouwen.

III.3 LOCALISATIE EN UITBREIDING (T.N.M.)

T(tumor). Om localisatie en uitbreiding van de tumor in de larynx te bepalen werd altijd een directe laryngoscopie verricht. In enkele gevallen was het noodzakelijk een aantal proefexcisies te nemen om de juiste uitbreiding te bepalen. Slechts sporadisch werd op deze wijze onvoldoende informatie verkregen en was aanvullend onderzoek geboden. In deze gevallen werd het onderzoek uitgebreid met een larynxtomografie en/of laryngografie. Naar onze ervaring echter verschaft het röntgenonderzoek van de larynx (larynxtomografie met en zonder contraststof) zelden of nooit informatie die niet óók of beter is te verkrijgen met een indirect spiegelend onderzoek of een directe laryngoscopie. Om deze reden wordt het röntgenonderzoek van de larynx in onze kliniek dan ook niet meer gebruikt. Bij dit retrospectieve onderzoek werd, indien de bevindingen van directe en indirecte laryngoscopie verschillend waren, de informatie van de directe laryngoscopie genoteerd.

N(node). Indien halsklieren palpabel waren en deze verdacht waren voor tumor-metastasen, werd door middel van een punctie getracht materiaal te verkrijgen voor cytologisch onderzoek. Indien ten tijde van de operatie nog onzekerheid bestond over de oorzaak van de lymfeklierhyperplasie, werd deze beoordeeld door middel van een vriescoupe.

M(metastasen). Uitgebreid internistisch onderzoek (waaronder volledig bloed-chemisch en morfologisch onderzoek en röntgenonderzoek van de thorax) diende metastasen op afstand aan te tonen of uit te sluiten.

Op deze wijze werd van 372 patiëntendossiers voldoende informatie verkregen om deze volgens het T.N.M. (U.I.C.C. 1972) systeem te classificeren. Het glottisch larynxcarcinoom was het meest voorkomend. Een oorsprong in de glottische regio was bij tweederde van het totaal aantal patiënten waarschijnlijk. Als supra-glottische carcinomen werden 133 (36%) gevallen gerubriceerd. In ons materiaal komt slechts één subglottisch carcinoom voor.

Tabel 1.

372 LARYNXCARCINOMEN INGEDEELD NAAR STAGERING PER LOCALISATIE

Stadium	Aantal	%	Glottisch carcinoom	Supraglottisch carcinoom	Subglottisch carcinoom
I	156	42%	130 55%	26 19%	—
II	63	17%	43 18%	20 15%	—
III	113	30%	34 14%	78 59%	1
IV	12	3%	4 2%	8 6%	—
carcinoma in situ	28	8%	27 11%	1 1%	—
Totaal	372	100%	238 100%	133 100%	1

Tabel 2.

372 LARYNXCARCINOMEN, CLASSIFICATIE NAAR T.N.M. SYSTEEM EN STAGERING IN STADIA

Stadium	T.N.M.	Aantal	Glottisch carcinoom	Supraglottisch carcinoom	Subglottisch carcinoom
I.	T _{1B} N ₀ M ₀	115	105	10	—
	T _{1A} N ₀ M ₀	41	25	16	—
Totaal	Stadium I	156	130	26	—
II.	T ₂ N ₀ M ₀	63	43	20	—
III.	T ₃ N ₀ M ₀	40	22	18	—
	T ₄ N ₀ M ₀	37	6	31	—
	T ₁ N ₁ M ₀	8	1	6	1
	T ₂ N ₁ M ₀	3	1	2	—
	T ₃ N ₁ M ₀	5	2	3	—
	T ₄ N ₁ M ₀	16	2	14	—
	T ₁ N ₂ M ₀	2	—	2	—
	T ₂ N ₂ M ₀	—	—	—	—
	T ₃ N ₂ M ₀	—	—	—	—
	T ₄ N ₂ M ₀	2	—	2	—
Totaal	Stadium III	113	34	78	1
IV.	T ₁ N ₃ M ₀	1	—	1	—
	T ₂ N ₃ M ₀	2	1	1	—
	T ₃ N ₃ M ₀	3	3	—	—
	T ₄ N ₃ M ₀	6	—	6	—
Totaal	Stadium IV	12	4	8	—
Carcinoma in situ	T _{1S} N ₀ M ₀	28	27	1	—
Totaal		372	238	133	1

In 42% van het aantal patiënten (156/372) werd op grond van de tumor-uitbreiding het carcinoom gerubriceerd als stadium I. In het overgrote deel (130/156, 83%) betrof het een carcinoom gelocaliseerd op één of beide stembanden. Het endolaryngeale carcinoom dat zich uitgebreid heeft buiten de regio van oorsprong en/of aanleiding heeft gegeven tot een verminderde beweeglijkheid echter nog zonder lymfekliermetastasen (stadium II), werd in 17% (63/372) van de gevallen gediagnostiseerd. Bijna een derde hiervan (20/63) had zijn oorsprong in de supraglottische regio. Stagering als stadium III was in 30% (113/372) noodzakelijk. Dit gebeurde 77 maal op grond van de lokale tumoruitbreiding

($T_{3-4}N_0M_0$) en in 36 gevallen op grond van een of meerdere niet gefixeerde lymfekliermetastasen ($T_{1-4}N_{1-2}M_0$). Gefixeerde lymfeklieren werden twaalf maal gediagnostiseerd. Stagering als stadium IV was hierdoor aangewezen. Het carcinoma in situ kwam in ons materiaal 28 maal (28/372, 8%) voor. Slechts één maal werd het carcinoma in situ uitsluitend in de supraglottische regio gediagnostiseerd.

Van lymfogene metastasen in de hals was bij 48 patiënten reeds op het moment van diagnose sprake. Dit is 13% van het totaal aantal behandelde patiënten. Bij driekwart van het aantal lymfekliermetastasen had de tumor een oorsprong in de supraglottische regio.

III.4 HISTOLOGISCHE DIFFERENTIATIE

Het larynxcarcinoom wordt in Leiden (Pathologisch-Anatomisch Laboratorium, hoofd Prof. Dr. Th. G. van Rijssel) ingedeeld in vier histologische graderingen namelijk het *goed gedifferentieerde*, het *matig gedifferentieerde* en het *slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinoom* en het *ongedifferentieerde carcinoom*. Bij deze histologische indeling wordt zowel rekening gehouden met de individuele cel- en kernanomalieën als met het gehele microscopische beeld van de tumor. Bovenstaande indeling wordt in vele handboeken, onder andere in dat van *Eggston & Wolff* (1947), beschreven.

Bij rubricering van de histologische (de)differentiatie werd steeds de diagnose gecodeerd die op de proefexcisie was gesteld. Voor dit onderzoek werden alle microscopische preparaten van de proefexcisie(s) nogmaals beoordeeld. Was de differentiatiegraad van de tumor op de originele uitslag niet vermeld of bestond er twijfel over de juiste classificatie, dan werd de differentiegraad in overleg met de consultant nogmaals vastgesteld.

Tabel 3.

372 LARYNXCARCINOMEN, INGEDEELD NAAR HISTOLOGISCHE TYPERING EN REGIO VAN OORSPRONG

Histologische differentiatie	Totaal	Glottisch carcinoom	Supraglottisch carcinoom	Subglottisch carcinoom
Goed gediff. plav. celcarc.	139 (37%)	100 (42%)	38 (28%)	1
Matig gediff. plav. celcarc.	135 (36%)	82 (35%)	53 (40%)	—
Slecht gediff. plav. celcarc.	58 (16%)	24 (10%)	34 (27%)	—
Ongediff. carcinoom	12 (3%)	5 (2%)	7 (3%)	—
carcinoma in situ	28 (8%)	27 (11%)	1 (1%)	—
Totaal:	372 (100%)	238 (100%)	133 (100%)	1

Tabel 4.

372 LARYNXCARCINOMEN, INGEDEELD NAAR HISTOLOGISCHE TYPERING, REGIO VAN OORSPRONG EN CLASSIFICATIE VAN DE PRIMAIRE TUMOR

Glottisch carcinoom	T_1		T_2		T_3		T_4		Totaal	
goed	68	68%	20	20%	11	11%	1	1%	100	100%
matig	51	62%	16	19%	10	12%	5	6%	82	100%
slecht	9	37%	7	29%	6	25%	2	8%	24	100%
ongediff. carcinoma	3	—	2	—	—	—	—	—	5	—
in situ	27	—	—	—	—	—	—	—	27	—
Supra-glottisch carcinoom	T_1		T_2		T_3		T_4		Totaal	
goed	8	21%	10	26%	4	11%	16	42%	38	100%
matig	16	30%	7	13%	11	21%	19	36%	53	100%
slecht	11	32%	5	15%	4	12%	14	41%	34	100%
ongediff. carcinoma	—	—	1	—	2	—	4	—	7	—
in situ	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Het goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinoom werd 139 maal gediagnostiseerd. In 100 gevallen betrof het een glottisch carcinoom, wat 42% uitmaakte van de glottische larynxcarcinomen. In 38 gevallen betrof het een supraglottisch carcinoom, wat 28% uitmaakte van de supraglottische carcinomen.

De moeilijkst af te bakenen histologische diagnose, het matig gedifferentieerde plaveiselcelcarcinoom, werd 136 maal gesteld. In 53 gevallen betrof het een supraglottisch carcinoom wat 40% van de groep supraglottische carcinomen uitmaakte. In 82 gevallen betrof het een glottisch carcinoom wat 35% uitmaakte van de glottische carcinomen.

Het slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinoom werd bij 58 patiënten (16%) gediagnostiseerd. Grotendeels betrof het hier carcinomen met een oorsprong in de supraglottische regio (34/58). Het slecht gedifferentieerde carcinoom werd in een kwart van het aantal supraglottische carcinomen gesteld.

Slechts 12 maal kon geen duidelijke histologische differentiatie van het carcinoom worden gegeven, zeven maal betrof het een supraglottisch carcinoom en vijf maal een glottisch proces.

Het carcinoma in situ werd 27 maal in de glottische regio gevonden. Slechts één maal werd deze afwijking in de supraglottische regio gevonden.

Om een mogelijk verband te onderzoeken tussen grootte van de primaire tumor en histologische differentiatie, werd het patiëntenmateriaal onderverdeeld naar regio van oorsprong, grootte van de primaire tumor en histologische differentia-

tie. Binnen de localisatie blijkt er geen verband te bestaan tussen differentiatiegraad en grootte van de tumor. Het verschil tussen voorkomen van het goed en slecht gedifferentieerde carcinoom bij het glottisch carcinoom (42% resp. 10%) en het supraglottisch carcinoom (28% resp. 27%) blijkt dus niet te berusten op het feit dat het supraglottisch carcinoom op het moment van diagnose reeds in een verder gevorderd stadium is dan het glottisch carcinoom.

III.5 DISCUSSIE

Het larynxcarcinoom komt meestal voor in de leeftijdsgroepen tussen 55 en 65 jaar. Het grootste aantal carcinomen in ons materiaal werd bij indeling in leeftijdsgroepen van 5 jaar, gevonden in de leeftijdsgroep 55 t/m 59 jaar, namelijk 71 patiënten.

Mannen hebben een grotere kans een larynxcarcinoom te krijgen dan vrouwen. Slechts 21 van onze 372 patiënten waren vrouwen (1 : 17). In het door *de Jong* (1975) bewerkte materiaal kwamen slechts 30 vrouwen voor (1 : 23). In de meeste handboeken wordt echter een minder groot verschil in voorkomen genoemd. Zo geeft *Paparella* (1973) een verhouding van 1 : 9. Waardoor dit grote verschil veroorzaakt wordt is niet duidelijk.

De verhouding in voorkomen tussen glottische en supraglottische carcinomen kan van land tot land sterk verschillen, zoals blijkt uit de studie van *Till* (1975). Het supraglottische carcinoom maakte in Belgrado 62% van het aantal gediagnostiseerde larynxcarcinomen uit. In Stockholm werd het slechts in 12% van de larynxcarcinomen gediagnostiseerd. In dezelfde studie werden tevens de gegevens vermeld van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam. In dit materiaal werd een supraglottische oorsprong in 40% van het totaal aantal larynxcarcinomen aannemelijk geacht. Het supraglottische carcinoom maakte 36% uit van de door ons behandelde larynxcarcinomen. Een mogelijke verklaring voor het sterk variëren van deze cijfers is dat het soms zeer moeilijk uit te maken is of een tumor, die zowel gelocaliseerd is in de glottische regio als in de supraglottische regio, ontstaan is in de glottische dan wel supraglottische regio. In het Academisch Ziekenhuis te Leiden werd indien de tumor zich uitgebreid had over beide regio's altijd die regio, waar de meeste tumorgroei werd waargenomen, als regio van oorsprong aangenomen. Hoewel bovenstaande moeilijkheid te vermijden is door het invoeren van de classificatie „transglottisch carcinoom” (*Mc Gavran* 1961, *Kirchner* 1974) is van deze mogelijkheid geen gebruik gemaakt, daar voor het transglottisch carcinoom (nog) geen plaats is ingeruimd in het T.N.M. systeem.

Het supraglottisch carcinoom is op het moment van diagnose in de regel reeds in een vergevorderd stadium (*Pietrantonio* 1958, *Lauerma* 1968). Het supraglottische carcinoom geeft meestal pas symptomen wanneer de tumor zich buiten de regio van oorsprong heeft uitgebreid. Meestal wordt het pas gediagnostiseerd indien de patiënt stemverandering bemerkt (mobiliteitsverandering door ingroei in de glottische regio), slikstoornissen (groei buiten de larynx) krijgt of een lymfoom in de hals bemerkt. Tweederde (86/133) van het aantal supraglottische carcinomen in onze serie werd daarom pas gediagnostiseerd terwijl classificatie als stadium III of IV noodzakelijk was. Bij het glottisch carcinoom is dit slechts in 16% (38/238) het geval.

Als histologische diagnose werd in onze studie gekozen dié welke gesteld is op de proefexcisie. Hierdoor is de invloed van radiotherapie op de rijpingsgraad (*Glücksmann* 1946) niet van invloed op deze diagnose. Bovendien blijkt uit onderzoeken van *Mc Gavran* (1961) en *Bauer* (1962) dat de histologische diagnose gesteld op de proefexcisie in hoge mate representatief is voor die van de gehele tumor.

Het goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinoom werd in onze serie meer bij het glottisch carcinoom dan bij het supraglottisch carcinoom gezien. Het maakte 42% van de glottische carcinomen uit. Van de supraglottische carcinomen werd 29% als goed gedifferentieerd aangemerkt. *Kleinsasser* (1961) echter meent dat het goed gedifferentieerde supraglottische carcinoom slechts zelden voorkomt. Het slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinoom wordt meer bij de supraglottische carcinomen dan bij de glottische carcinomen gediagnostiseerd. In een kwart van het aantal supraglottische carcinomen werd deze diagnose gesteld. Bij het glottisch carcinoom was dit slechts in 10% van de gevallen zo.

Het carcinoom zonder enige differentiatie kwam in onze serie slechts in 3% (12/372) van de behandelde gevallen voor. Dit is minder dan *Foxen* (1957) *Kleinsasser* (1961) en *Lauerma* (1967) aangeven. Volgens *Kleinsasser* is zelfs één op de tien larynxcarcinomen een ongedifferentieerd carcinoom.

Een verband tussen tumorgrootte en histologische differentiatie kon in ons materiaal niet worden aangetoond. Ook *Lauerma* (1967) zag hiertussen geen duidelijk verband.

Hoofdstuk IV.

TOEGEPASTE CHIRURGISCHE EN RADIOLOGISCHE TECHNIEKEN EN HUN INDICATIES

Gedurende de periode 1960 — 1973 werden de volgende chirurgische en radiologische methoden van behandeling van de primaire tumor toegepast:

I. Uitsluitend chirurgie

laryngofissuur en chordectomie	24
partiële laryngectomie	8 67
laryngectomie	35

II. Chirurgie in combinatie met radiotherapie

A. chirurgie met voorbestraling	
— laryngectomie	8
— partiële laryngectomie	1
B. chirurgie met nabestraling	
— laryngofissuur	4
— partiële laryngectomie	1 113
— laryngectomie	6
C. chirurgie met voor- en nabestraling	
— laryngofissuur	1
— partiële laryngectomie	14
— laryngectomie	78

III. Uitsluitend radiotherapie

192

Totaal behandelde larynxcarcinomen 372

In de volgende paragrafen zullen alle bovenstaande therapieën categorisch behandeld worden.

IV.1 LARYNGOFISSUUR EN CHORDECTOMIE

De indicatie voor deze, door *Gurdon Buck* in 1851 reeds toegepaste techniek is het kleine stembandcarcinoom waarbij de cartilaginaire glottis en de commissura anterior vrij zijn van tumor.

In ons centrum werd deze techniek in de periode 1960 — 1973 29 maal toegepast.

Tabel 5
29 PATIËNTEN BEHANDELD MET LARYNGOFISSUUR EN CHORDECTOMIE (eventueel in combinatie met radiotherapie). Ingedeeld naar localisatie en classificatie van de primaire tumor en metastasen

Stadium	T.N.M.	Glottisch carcinoom
I	T _{1A} N ₀ M ₀	18
	T _{1B} N ₀ M ₀	1
II	T ₂ N ₀ M ₀	3
III	T ₁ N ₁ M ₀	1
carcinoma in situ	T _{1S} N ₀ M ₀	6
Totaal		29

Combinatie van chirurgie en radiotherapie vond in vijf van bovenstaande gevallen toepassing. Volledige nabestraling werd vier maal toegepast, één patiënt werd zowel voor- als nabestraald.

Het kleine larynxcarcinoom heeft zowel na een volledige irradiatie als na een chordectomie een goede prognose (Kleinsasser 1961, Smith 1961, Taskinen en Holsti 1966). De zoveel betere kwaliteit van de stem na een radiotherapeutische behandeling laat de voorkeur uitgaan naar deze behandelingsmethode, zodat een laryngofissuur met chordectomie in ons centrum thans nog slechts sporadisch toepassing vindt. Slechts in twee situaties wordt chordectomie nog toegepast. Als primaire therapie indien een volledige bestraling niet verantwoord geacht wordt, van deze situatie is sprake indien de hals reeds bestraald is (behandeling van lymfekliertuberculose). Als „salvage” chirurgie indien er sprake is van een recidief na een eerder bestraald glottisch larynxcarcinoom T_{1A}. Dit recidief moet beperkt zijn tot één stemband en mag geen aanleiding hebben gegeven tot een verminderde beweeglijkheid.

IV.2 PARTIËLE LARYNGECTOMIE (HORIZONTALE EN VERTICALE HEMILARYNGECTOMIE)

Indien de kans op curatie door middel van irradiatie klein is en een totale laryngectomie vermeden kan worden, bestaat er een indicatie tot het verrichten van een partiële laryngectomie. Longfunctie, algehele lichamelijke toestand en leeftijd van patiënt spelen bij de indicatiestelling tevens een rol. Daar de resultaten van totale laryngectomie beter zijn dan die van partiële laryngectomie is deze laatste ingreep slechts op strenge indicatie verantwoord.

Voorwaarden voor een horizontale hemilaryngectomie in ons centrum zijn: een supraglottisch carcinoom waarbij de tumorvrije zone ter hoogte van de commissura anterior ten minste 5 mm bedraagt en de supraglottische uitbreiding niet verder reikt dan de linguale zijde van de epiglottis of de bodem van de vallecula.

De arytenoiden moeten vrij zijn van tumor en tevens dient de mobiliteit van de stembanden ongestoord te zijn.

Voorwaarden voor een verticale hemilaryngectomie zijn: een tumor beperkt tot één helft van de larynx waarbij de voorste commissuur vrij dient te zijn van tumor en er tevens geen tumorgroei buiten de larynx mag worden waargenomen. In ons centrum werd in de periode 1960—1973 24 maal een partiële laryngectomie verricht. Het betrof 14 maal een horizontale hemilaryngectomie en 10 maal een verticale hemilaryngectomie. Alonso, Leroux-Robert en Ogura hebben in handboeken en publikaties de chirurgische technieken uitvoerig beschreven.

Tabel 6.
24 PATIËNTEN BEHANDELD MET PARTIËLE LARYNGECTOMIE (eventueel in combinatie met radiotherapie), ingedeeld naar localisatie en classificatie van de primaire tumor

Stadium	Aantal	T.N.M.	Glottisch carcinoom	Supraglottisch carcinoom
I	4	T _{1A} N ₀ M ₀	1 (vert.)	3 (horizont.)
	4	T _{1B} N ₀ M ₀	1 (vert.)	3 (horizont.)
II	5	T ₂ N ₀ M ₀	4 (vert.)	1 (horizont.)
III	3	T ₃ N ₀ M ₀	3 (vert.)	—
	4	T ₄ N ₀ M ₀	—	4 (3 horizont./1 vert.)
	2	T ₁ N ₁ M ₀	—	2 (horizont.)
	1	T ₁ N ₂ M ₀	—	1 (horizont.)
	1	T ₄ N ₂ M ₀	—	1 (horizont.)

Combinatie van chirurgie en radiotherapie werd bij 16 van bovenstaande 24 patiënten toegepast. In 14 gevallen betrof het een sandwichmethode. Op de mogelijkheid ook een partiële laryngectomie zonder duidelijk vergroot risico te combineren met een radiotherapeutische behandeling werd reeds gewezen door Mac Comb en Fletcher (1957). Met name het optreden van pharyngocutane fistels zou niet duidelijk toenemen.

IV.3 LARYNGECTOMIE

Het grote larynxcarcinoom (larynxcarcinoom met tumoruitbreiding buiten de regio van oorsprong) wordt in ons centrum bij voorkeur met een totale laryngectomie behandeld, naast de larynx s.s. wordt ook het tongbeen, de prae-laryngeale spieren en op indicatie ook een schildklierkwab meegereseceerd. De indicatie voor het meenemen van een schildklierkwab is het vermoeden op tumoordoegei buiten de larynx, of indien er sprake is van duidelijke (5 mm) subglottische uitbreiding van de tumor. De gebruikte techniek is niet essentieel anders dan die welke in de handboeken is beschreven. Wij hechten grote waarde aan het, slechts indien oncologisch verantwoord, sparen van de musculus pharyngeus inferior (musculus cricopharyngeus, musculus thyropharyngeus). Na het sluiten van de

pharynx wordt deze spierlaag als kringspier rond de pharynx gehecht. De gedachte hierdoor een musculaire pseudoglottis te formeren ligt hieraan ten grondslag.

In de geëvalueerde periode is de indicatie voor het verrichten van een laryngectomie vervallen voor het glottisch larynxcarcinoom gelocaliseerd op beide stembanden met normale mobiliteit (T_2 U.I.C.C. 1962, T_{1B} U.I.C.C. 1972). Op grond van eigen ervaring en op grond van uit de literatuur verkregen gegevens (o.a. Aubry en Baclesse 1959 en Mårtensson 1967) verrichten wij in deze gevallen geen laryngectomie meer, maar wordt bij voorkeur voor radiotherapie gekozen. In ons centrum werden in de periode 1960—1973 127 laryngectomieën verricht. Combinatie met radiotherapie vond hierbij 92 maal toepassing, waarvan 78 maal in de vorm van de sandwichmethode, 14 maal uitsluitend voor- of nabestraling.

Tabel 7.

127 PATIËNTEN BEHANDELD MET LARYNGECTOMIE (eventueel in combinatie met radiotherapie), ingedeeld naar localisatie en classificatie van de primaire tumor

Stadium	Aantal	T.N.M.	Glottisch carcinoom	Supra-glottisch carcinoom	Sub-glottisch carcinoom
I	15	$T_{1B}N_0M_0$	10	5	—
II	28	$T_2N_0M_0$	14	14	—
III	33	$T_3N_0M_0$	17	16	—
	18	$T_4N_0M_0$	3	15	—
	24	$T_{1-4}N_1M_0$	3	20	1
	1	$T_{1-4}N_2M_0$	—	1	—
IV	7	$T_{1-4}N_3M_0$	4	3	—
carcinoma in situ	1	$T_{1S}N_0M_0$	1	—	—

IV.4 RADIOTHERAPIE

Bij het stembandcarcinoom T_{1A} , T_{1B} en het kleine supraglottische carcinoom T_{1A} werd bij voorkeur gekozen voor uitsluitend radiotherapie. Het carcinoma in situ (T_{1S}) werd in de geëvalueerde periode zowel chirurgisch als radiotherapeutisch behandeld, waarbij de laatste jaren de voorkeur wordt gegeven aan de bestraling. Het grote larynxcarcinoom ($T_{2,3,4}$, glottisch en supraglottisch carcinoom + T_{1B} supraglottisch carcinoom) werd in de regel niet uitsluitend radiotherapeutisch behandeld. Slechts indien patiënt operatie weigerde of wanneer wegens slechte lichamelijke conditie en/of psychosociale redenen (debilitas, alco-

holisme) operatie gecontraindiceerd was werd in deze gevallen voor radiotherapie als primaire therapie gekozen. Differentiatiegraad van de tumor was geen reden om radiotherapie te kiezen.

Vanaf 1953 wordt in ons centrum telecobalt als stralingsbron voor het larynxcarcinoom gebruikt. De grenzen van de velden werden steeds zodanig gekozen dat de tumor met een ruime marge volledig in het bestralingsveld lag. Bestraald werd tot een totaal dosis van 6000 rad in het behandelvolume, gegeven in dagelijkse fracties van 200 rad gedurende 6 weken. Naast de algemene maatregelen om de lichamelijke conditie van de patiënt zo optimaal mogelijk te laten zijn werd altijd speciale aandacht geschonken aan het haemoglobinegehalte. Taskinen en Holsti (1966) zagen duidelijk slechtere bestralingsresultaten bij larynxcarcinoom-patiënten met een laag Hb dan bij patiënten met een normaal Hb. Ook werd de patiënten geadviseerd gedurende de bestraling het roken en het drinken van alcoholische dranken te beperken of te staken.

In de periode 1960—1973 werden 192 patiënten primair uitsluitend radiotherapeutisch behandeld. In 57 van deze gevallen zou op grond van localisatie en tumoruitbreiding van de primaire tumor en/of het bestaan van regionale lymfekliermetastasen niet in de eerste plaats gekozen zijn voor uitsluitend radiotherapie.

Tabel 8.

192 PATIËNTEN BEHANDELD MET UITSLUITEND RADIOTHERAPIE. Ingedeeld naar localisatie en classificatie van de primaire tumor en metastasen

Stadium	Aantal	T.N.M.	Glottisch carcinoom	Supra-glottisch carcinoom
I	93	$T_{1A}N_0M_0$	86	7
	21	$T_{1B}N_0M_0$	13	8
II	27	$T_2N_0M_0$	22	5
III	4	$T_3N_0M_0$	2	2
	15	$T_4N_0M_0$	3	12
	5	$T_{1-4}N_1M_0$	2	3
	1	$T_{1-4}N_2M_0$	—	1
IV	5	$T_{1-4}N_3M_0$	—	5
carcinoma in situ	21	$T_{1S}N_0M_0$	20	1

IV.5 COMBINATIE CHIRURGIE EN RADIOTHERAPIE

SANDWICHMETHODE

Indien tot een combinatie werd besloten werd bij voorkeur de sandwichmethode toegepast. Deze bestaat uit een voorbestraling van 2000 rad waarna de operatie

volgt en een nabestraling van 4000 rad zodra de patiënt hersteld is van de operatie.

Voorbestraling

Het behandelvolume van de voorbestraling is zodanig, dat de gehele tumor met een ruime marge in het bestralingsveld ligt. De voorbestraling is uitsluitend gericht op de primaire tumor. Eventuele halskliermetastasen die bij het bovenstaande behandelvolume buiten het bestralingsveld vallen worden niet door middel van additionele velden in de voorbestraling opgenomen. De totale dosis bedraagt 2000 rad telecobalt, gegeven in twee weken. De dagelijkse fractie bedraagt 200 rad. Binnen een week na het beëindigen van de bestraling en bij voorkeur aansluitend volgt de operatie. Indien het postoperatieve beloop ongestoord is wordt op de 14e dag na operatie begonnen met de nabestraling.

Nabestraling

Het behandelvolume is bij de voor- en nabestraling doorgaans verschillend. Aan de hand van tijdens de operatie gedane bevindingen omtrent tumoruitbreiding en tumorlocalisatie en het histologisch onderzoek door de patholoog-anatoom van het larynxpreparaat, met name wat betreft de sneevlakken, worden de veldgrenzen aangepast, zodanig dat naast het tumorgebied ook het gehele operatieterrain en het litteken in het behandelvolume worden opgenomen. Enkele keren werd niet het gehele litteken in het veld opgenomen, doorgaans was dit het geval indien het litteken van de bij een laryngectomie aansluitende halsdissectie zo ver doorliep naar dorsaal dat het cervicale myelum een aanmerkelijke dosis zou krijgen.

De nabestralingsdosis is 4000 rad telecobalt, gegeven in vier weken, de dagelijkse fractie bedraagt 200 rad. Het huidsparend effect van telecobalt, dat nu juist ongewenst is, wordt opgeheven door de gebruikte mould en zonodig met wasplaatjes.

UITSLUITEND VOORBESTRALING. Deze vorm van combinatietherapie werd slechts een enkele keer toegepast. Indien het bijvoorbeeld door een voorgaande bestraling niet mogelijk was om een volledige dosis te geven werd een voorbestraling gegeven tot een dosis die nog mogelijk geacht werd.

UITSLUITEND POSTOPERATIEVE BESTRALING. Deze vorm van combinatietherapie werd in die gevallen toegepast waar voor chirurgie als primaire therapie werd gekozen, maar bij operatie of bij pathologisch-anatomisch onderzoek van het preparaat de ingreep niet radicaal bleek. In die gevallen werd doorgaans een dosis gegeven van 6000 rad in 6 weken.

IV.6 DISCUSSIE

Om tot evaluatie te komen van de behaalde resultaten werd in ons centrum gestreefd naar uniformiteit in de keuze van een bepaalde therapie. Slechts op

twee punten werd de behandeling van voorkeur in de periode 1960—1973 gewijzigd. Het betreft het carcinoma in situ en het stembandcarcinoom gelocaliseerd op één of beide stembanden met intacte mobiliteit ($T_{1A}+T_{1B}$). Op grond van de in de literatuur gepubliceerde gegevens (w.o. *Vermund* 1970) werden deze tumoren de laatste jaren bij voorkeur bestraald terwijl zij voordien chirurgisch werden behandeld. Het larynxcarcinoom dat zich buiten de regio van oorsprong had uitgebreid (T_2), aanleiding had gegeven tot verminderde of opgeheven mobiliteit (T_2 , T_3) of buiten de larynx was gegroeid (T_4) werd bij voorkeur behandeld met een gecombineerde chirurgische en radiotherapeutische behandeling, in de regel volgens de sandwichmethode. Dit omdat de gecombineerde behandeling van radiotherapie en chirurgie mogelijk betere resultaten biedt dan die behaald met radiotherapie of chirurgie alleen. Deze vooronderstelling vond steun o.a. op de Centennial Conference on Laryngeal carcinoma in Toronto (1974). In een recente publikatie van *Belson* (1976) worden echter slechtere resultaten vermeld met een gecombineerde behandeling dan wanneer alleen chirurgie wordt toegepast. In zijn patiëntenmateriaal (het betreft echter slechts 39 patiënten) waren de resultaten met alleen chirurgie beter dan wanneer de chirurgie voorafgegaan werd door een voorbestraling van 5000—6500 rad. De verklaring hiervoor is niet duidelijk. Over het verkiezen van voorbestraling of nabestraling en de te geven doseringen zijn vele met elkaar in tegenspraak zijnde publikaties verschenen. Zo menen *Goldman* (1964, 1975) en *Wang* (1974) op grond van de door hun behaalde resultaten aan een voorbestraling van 4500 rad of meer de voorkeur te moeten geven. *Hendrikson* (1968) kon geen verschil in behandelingsresultaten aantonen tussen patiënten voorbestraald met 2000 rad en patiënten voorbestraald met 5000 rad. *Skolnik* (1975) geeft op grond van zijn behandelingsresultaten aan een lage voorbestraling van 2000 R. de voorkeur. Het voordeel van deze, ook door ons toegepaste, voorbestraling van niet meer dan 2000 rad is dat direct in aansluiting aan de voorbestraling geopereerd kan worden. Voor een voorbestraling van 4500 rad of meer wordt in de literatuur een „afkoelings”-periode van minstens 6 weken aangeraden. Nabestraling van het tumorgebied is tevens bij een voorbestraling van 2000 rad mogelijk. In ons centrum werden patiënten met 4000 rad nabestraald. Bleek bij pathologisch-anatomisch onderzoek dat de tumor zich over een groter gebied had uitgebreid dan de grenzen van de voorbestraling dan was in deze gebieden zelfs een nabestraling van 6000 rad mogelijk. In ons centrum wordt het ver voortgeschreden larynxcarcinoom bij voorkeur geopereerd, in andere centra wordt echter op de mogelijkheid gewezen dat ook met uitsluitend radiotherapie een redelijk aantal van deze patiënten te genezen is (*Hawkins* 1975). Zij gebruiken de chirurgie alleen in die gevallen waarin radiotherapie heeft gefaald (salvage chirurgie).

BEHANDELINGSRESULTATEN

In de volgende paragrafen worden de behandelingsresultaten van het larynxcarcinoom in zijn diverse stadia besproken. Het betreft patiëntenmateriaal van de jaren 1960 tot en met 1973 waarbij de resultaten bewerkt zijn in 1976. Niet elke patiënt heeft dus een follow-up van 5 jaar of langer. De follow-up varieert van minimaal twee jaar (patiënten behandeld in 1973) tot maximaal 15 jaar (patiënten behandeld in 1960). Bij het bespreken van de resultaten zal steeds het minimum aantal follow-up jaren vermeld worden. Tevens wordt van elk stadium van het larynxcarcinoom de 3 en 5 jaars overleving (absolute en determinate) berekend. Omdat niet alle patiënten een follow-up van 3 (patiënten behandeld in 1973) of 5 (patiënten behandeld in 1971 t/m 1973) jaar hebben, is het aantal patiënten waarover deze cijfers berekend kunnen worden kleiner dan het aantal dat bij het bespreken van de behandelingsresultaten gemeld wordt. De reden om toch ook de patiënten behandeld in 1971 t/m 1973 bij dit onderzoek te betrekken berust op het feit dat met name de bevindingen in de eerste twee jaar na de primaire behandeling veel informatie geven over de te verwachten prognose.

V.1 LARYNXCARCINOOM STADIUM I

In het totale materiaal van 372 carcinomen werden er 156 geclassificeerd als stadium I (tumor beperkt tot de regio van oorsprong binnen de larynx, met normale beweeglijkheid van de stembanden, zonder voor tumormetastasen verdachte lymfeklieren en zonder metastasen op afstand).

V.1.1 GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM I (130 patiënten)

V.1.1A $T_{1A}N_0M_0$

Het glottisch larynxcarcinoom waarbij de tumor zich beperkte tot één stemband en de mobiliteit ongestoord was, werd 105 maal gediagnostiseerd op het totaal van 130 glottische larynxcarcinomen stadium I. Uitbreiding tot in de voorste commissuur werd bij de helft (45%, 47/105) van deze tumoren aangetroffen.

Behandelingsresultaten

De prognose van het kleine glottische larynxcarcinoom is goed, met tumor overleden slechts 7 patiënten. In leven zonder dat er recidief tumorgroei aantoonbaar is zijn, met een follow-up van minimaal twee jaar, nog 80 patiënten.

Tabel 9.

GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM $T_{1A}N_0M_0$,

behandelingsresultaten bij 105 patiënten, follow-up minimaal twee jaar

Wijze van behandeling		Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven zonder aantoonbare tumor
chirurgie (evenveel met radiotherapie)	19	3 (16%)	1 (5%)	15 (79%)
Uitsluitend radiotherapie	86	4 (5%)	17 (20%)	65 (75%)
Totaal	105	7 (7%)	18 (17%)	80 (76%)

Recidieven en metastasen

Bij 19 patiënten werd na de primaire behandeling weer tumorgroei aangetoond. Locaal recidieftumorgroei werd 17 maal gevonden. Bij 3 patiënten waren tevens regionale metastasen aantoonbaar. Bij twee patiënten werden alleen regionale metastasen aangetoond, lokaal werd bij deze patiënten geen tumorgroei aangetroffen.

Na radiotherapie (86 patiënten) werd bij 12 patiënten lokaal recidieftumorgroei aangetroffen waarbij bij twee patiënten tevens sprake was van regionale metastasen. Na chirurgie (19 patiënten) werd bij 5 patiënten een lokaal recidief gevonden waarbij bij één patiënt tevens regionale lymfekliermetastasen aantoonbaar waren. Bij de twee patiënten waarbij uitsluitend regionale metastasen aantoonbaar waren, was de primaire tumor bestraald.

Binnen twee jaar na de primaire behandeling was de helft (10/19) van het aantal recidieven of metastasen bekend. Zeven lokaal recidieven werden pas gediagnostiseerd langer dan 3 jaar na de primaire behandeling.

Secundaire therapie (in alle gevallen chirurgisch, waarbij in twee gevallen tevens werd nabestraald) werd bij 18 van de 19 patiënten toegepast. Deze therapie had bij twaalf van de achttien patiënten tot heden genezing tot gevolg, 8 patiënten hebben een follow-up langer dan 5 jaar. In 30% van de gevallen (6/18) overleed de patiënt echter met tumor.

3 en 5 jaars overleving

Voor het berekenen van de 3 en 5 jaars overleving van deze groep van 105 patiënten hebben respectievelijk 95 en 74 patiënten een voldoende follow-up.

3 jaars overleving		5 jaars overleving	
absolute overleving	88% (84/95)	absolute overleving	84% (62/74)
„determinate” overleving	97% (84/87)	„determinate” overleving	94% (62/66)
overleden met tumor	3% (3/95)	overleden met tumor	5% (4/74)

drie en vijf jaars overleving GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM $T_{1A}N_0M_0$ V.1.1B $T_{1B}N_0M_0$

Localisatie op beide stembanden met een ongestoorde mobiliteit werd 25 maal waargenomen op het totaal van 130 glottische larynxcarcinomen stadium I.

Behandelingsresultaten

Met tumor overleden 3 patiënten (12%). Met een follow-up van minimaal drie jaar leven thans nog 13 patiënten zonder aantoonbaar tumorrecidief. Negen patiënten zijn overleden zonder dat er tumorrecidief aantoonbaar was.

Tabel 10.

GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM $T_{1B}N_0M_0$,

behandelingsresultaten bij 25 patiënten, follow-up minimaal drie jaar

Wijze van behandeling		Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven zonder aantoonbare tumor
chirurgie (eventueel met radiotherapie)	12	2	5	5
Uitsluitend radiotherapie	13	1	4	8
Totaal	25	3	9	13

Recidieven en metastasen

Bij 7 patiënten werd na de primaire behandeling weer tumorgroei aangetoond, zes maal betrof het een lokaal recidief, bij één patiënt werden metastasen op afstand gevonden zonder dat lokaal recidief tumor aantoonbaar was of regionale metastasen konden worden gevonden. Na radiotherapie (13 patiënten) werd 5 maal een lokaal recidief gevonden, na chirurgie (12 patiënten) één maal. Binnen twee jaar na de behandeling waren alle, tot nu toe bekende, lokaal recidieven reeds aangetoond.

Als secundaire therapie werd zowel chirurgie (laryngectomie 4 x, chordectomie 1 x) als radiotherapie (1 x) toegepast. Bij vier patiënten met tot nu toe blijvend succes, 3 patiënten hebben een follow-up van meer dan 5 jaar.

3 en 5 jaars overleving

Voor het berekenen van de 3 en 5 jaars overleving van deze groep van 25 patiënten hebben respectievelijk 25 en 20 patiënten een voldoende follow-up.

3 jaars overleving		5 jaars overleving	
absolute overleving	76% (19/25)	absolute overleving	70% (14/20)
„determinate” overleving	90% (19/21)	„determinate” overleving	83% (14/17)
overleden met tumor	8% (2/25)	overleden met tumor	15% (3/20)

3 en 5 jaars overleving. GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM $T_{1A}N_0M_0$

V.1.1C Discussie

De behandelingsresultaten van het glottisch larynxcarcinoom $T_{1A}N_0M_0$ behaald in ons centrum zijn gelijk aan die gemeld in de literatuur. Zo beschrijft *Vermund* (1970) een 86% „determinate” 5 jaars overleving voor het glottisch larynxcarcinoom gelocaliseerd op één stemband (T_{1A}). *Smith* (1973) in zijn publikatie, waarin de gegevens van 19 verschillende ziekenhuizen zijn verwerkt, meldde een 94% actuariële 5 jaars overleving. Onze resultaten (84% absolute 5 jaars overleving, 94% determinate 5 jaars overleving) zijn hiermede in overeenstemming. De behandelingsresultaten van het glottisch larynxcarcinoom $T_{1B}N_0M_0$ (beperkt tot de regio van oorsprong, gelocaliseerd op twee stembanden en een ongestoorde beweeglijkheid) zijn eveneens goed. De behaalde 70% absolute 5 jaars overleving en de 83% determinate overleving zijn gelijk aan die welke in de literatuur worden genoemd (*Vermund* 1970). De behandelingsresultaten van chirurgie en radiotherapie zijn gelijk (tabel 10). Het wijzigen van de therapie betreffende het carcinoom gelocaliseerd op beide stembanden waarbij chirurgie werd vervangen door radiotherapie blijkt ook op grond van onze resultaten gerechtvaardigd te zijn. Van de dertien patiënten behandeld met radiotherapie overleed er slechts één met tumor (follow-up minimaal 3 jaar).

Herhaalde tumorgroei werd bij 20% (26/130) van de patiënten aangetoond. In 23 gevallen betrof het een lokaal recidief, soms met metastasen in de hals (3 patiënten). Na radiotherapie werden bij 13% (13/95) lokaal recidieven gevonden (4 patiënten bestraald buiten het Academisch ziekenhuis worden bij het berekenen van het optreden van recidieven buiten beschouwing gelaten) en wel bij 8 patiënten met

een larynxcarcinoom gelocaliseerd op één stemband en bij 5 patiënten gelocaliseerd op beide stembanden. Het percentage lokaal recidieven na radiotherapie voor het glottisch carcinoom $T_{1A}N_0M_0$ is 10% (8/82) en voor het glottisch larynxcarcinoom $T_{1B}N_0M_0$ 38% (5/13). Bij de primair chirurgisch behandelde patiënten werd in 19% (6/31) een lokaal recidief gevonden. Het percentage lokaal recidieven na chirurgie voor het glottisch larynxcarcinoom $T_{1A}N_0M_0$ is 25% (5/19) en voor het glottisch larynxcarcinoom $T_{1B}N_0M_0$ 8% (1/12).

Indien bij het carcinoom gelocaliseerd op twee stembanden recidief tumorgroei optrad, gebeurde dit in ons materiaal in alle 6 gevallen binnen twee jaar na de primaire behandeling. Bij het larynxcarcinoom gelocaliseerd op één stemband blijkt het lokaal recidief in een aantal van de gevallen ook na het derde jaar pas klinisch duidelijk te worden. In ons materiaal was dit het geval in 7 van de 17 lokaal recidieven. Ook *Mårtensson* zag een groot aantal recidieven van het glottisch larynxcarcinoom stadium I langer dan twee jaar na de primaire behandeling klinisch manifest worden. *Hofer* en *Kroath* (1956) zagen echter bij het glottisch carcinoom stadium I 88% van de door hen gevonden recidieven optreden binnen twee jaar na de eerste behandeling. Wij achten, op grond van onze eigen gegevens en die van de literatuur, daarom een zeer frequente controle ook na het tweede jaar voor het kleine (stadium I) glottisch larynxcarcinoom geboden.

De behandeling van het recidief had bij 16 van de 26 patiënten tot nu toe blijvende genezing tot gevolg (11 patiënten hebben een follow-up langer dan 5 jaar). Na primair radiotherapeutische behandeling is de behandeling van het recidief succesvol in 69% (11/16) van de behandelde patiënten. Bij primair chirurgisch behandelde tumoren is de behandeling van het recidief succesvol in 50% (5/10).

V.1.2 SUPRAGLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM I (26 patiënten)

Het supraglottisch larynxcarcinoom stadium I werd 26 maal gediagnostiseerd. Op grond van localisatie en uitbreiding was 10 maal classificatie als $T_{1A}N_0M_0$ (tumor beperkt tot één „site” * van de supraglottische regio en met ongestoorde mobiliteit) aangewezen. Bij 16 patiënten werd tumorgroei buiten de site van oorsprong gezien, de tumor bleef echter beperkt tot de regio van oorsprong met een ongestoorde mobiliteit. Classificatie als $T_{1B}N_0M_0$ was daarom noodzakelijk.

V.1.2A Behandelingsresultaten

Met tumor overleden twee patiënten (8% 2/26). In leven zonder tekenen van tumorrecidief met een follow-up van minimaal drie jaar zijn thans nog 20 (77%) patiënten.

* Laryngeale zijde van epiglottis, aryepiglottische plooï, arytenoïd, sinus morgagni of valse stemplooï.

Tabel 11.

SUPRAGLOTTISCH CARCINOOM STADIUM I,
behandelingsresultaten bij 26 patiënten, follow-up minimaal drie jaar

	Wijze van behandeling	Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven zonder aan- toonbare tumor
$T_{1A}N_0M_0$	chirurgie (eventueel met radiotherapie)	3	1	1
	uitsluitend radiotherapie	7	—	6
$T_{1B}N_0M_0$	chirurgie (eventueel met radiotherapie)	8	—	8
	uitsluitend radiotherapie	8	1	5
	Totaal:	26	2 (8%)	4 (15%)
				20 (77%)

Recidieven en metastasen

Bij 34% (9/26) van de patiënten werd na primaire therapie weer tumorgroei aangetoond. Drie maal werd een lokaal recidief gevonden, vijf maal waren regionale metastasen aantoonbaar zonder dat lokaal recidieftumorgroei kon worden aangetoond. Bij één patiënt werden metastasen op afstand gediagnostiseerd zonder dat sprake was van lokaal recidieftumorgroei of regionale metastasen. Na radiotherapie (15 patiënten) werd bij 5 patiënten tumorgroei aangetoond, in 3 gevallen betrof het een lokaal recidief, bij één patiënt werden slechts regionale metastasen en bij één patiënt slechts metastasen op afstand gevonden. Na chirurgische behandeling (11 patiënten) werden geen lokaal recidieven gevonden, bij 4 patiënten was sprake van regionale lymfekliermetastasen.

Indien een lokaal recidief of regionale metastasen optreedt is dit in ons materiaal snel aantoonbaar. Alle lokale recidieven en regionale metastasen waren vóór het derde jaar bekend.

Secundaire therapie (bij 8 van de 9 patiënten toegepast) was bij 7 patiënten succesvol. Bij deze patiënten is thans geen recidief tumorgroei aantoonbaar, 5 patiënten hebben een follow-up van meer dan 5 jaar.

3 en 5 jaars overleving

Voor het berekenen van de 3 en 5 jaars overleving van deze groep van 26 patiënten hebben respectievelijk 26 en 17 patiënten een voldoende follow-up.

3 jaars overleving		5 jaars overleving	
absolute overleving	92% (24/26)	absolute overleving	82% (14/17)
„determinate” overleving	96% (24/25)	„determinate” overleving	87% (14/16)
overleden met tumor	4% (1/26)	overleden met tumor	12% (2/17)

drie en vijf jaars overleving SUPRAGLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM I

V.1.2B Discussie

Over de vraag hoe het kleine supraglottische carcinoom bij voorkeur behandeld dient te worden lopen de meningen uiteen. Zo menen *Leroux-Robert* (1961) en *Ogura* (1975) dat chirurgie (horizontale hemilaryngectomie) de behandeling van voorkeur is. *Lauerma* (1970) en *Wang* (1973) menen echter dat de behandelingsresultaten van het supraglottisch carcinoom, indien dit beperkt blijft tot de regio van oorsprong, na een uitsluitend radiotherapeutische behandeling even goed zijn als na een chirurgische behandeling. Deze laatste mening wordt door de behandelingsresultaten van ons centrum bevestigd.

Indien lokaal recidieftumorgroei of regionale metastasen optreden is dit in ons materiaal binnen twee jaar na de primaire behandeling aangetoond. Na chirurgische behandeling werd geen lokaal (= rand) recidief aangetoond, na radiotherapie werden 3 (3/15, 20%) lokaal recidieven aangetoond. Het lokaal recidief is goed te behandelen (laryngectomie). Alle 3 patiënten leven thans nog zonder dat tumorgroei aantoonbaar is. Bij 5 patiënten werden regionale metastasen aangetoond (5/26, 19%) bij 4 van de 5 patiënten was de secundaire behandeling succesvol (halsdissectie). Het locale recidief en de regionale metastasen laten zich dus goed behandelen. Daar deze herhaalde tumorgroei in ons materiaal binnen twee jaar na de primaire behandeling reeds aantoonbaar was, is nauwgezette controle in deze jaren geboden.

V.2 LARYNXCARCINOOM STADIUM II

In het totale materiaal van 372 patiënten werden er 63 geclassificeerd als stadium II (tumorgroei buiten de regio van oorsprong maar binnen de larynx met ongestoorde of beperkte mobiliteit, of beperkt tot de regio van oorsprong maar met verminderde mobiliteit en zonder voor tumormetastase verdachte lymfeklieren en zonder metastasen op afstand).

Een oorsprong in de glottische regio werd bij 43 patiënten waarschijnlijk geacht. Bij 30 patiënten uit deze groep was tevens de beweeglijkheid van de stemband(en) beperkt. Van een supraglottisch carcinoom was bij 20 patiënten sprake, bewegingsbeperking van één of beide stembanden werd in deze groep 9 maal waargenomen.

V.2.1 GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM II (43 patiënten)

Behandelingsresultaten

Met tumor overleden 9 patiënten. In leven, zonder dat recidief tumorgroei aantoonbaar is, met een follow-up van minimaal twee jaar, zijn nog 27 patiënten. Een patiënt leeft maar er is een lokaal recidief aangetoond. 6 patiënten overleden zonder tumor.

Tabel 12.

GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM II, behandelingsresultaten bij 43 patiënten. Follow-up minimaal twee jaar. Een patiënt leeft maar met een aangetoond tumorrecidief, om deze reden is hij niet in onderstaande tabel opgenomen.

Wijze van behandeling		Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven zonder aantoonbare tumor
chirurgie (eventueel met radiotherapie)	21	3 (14%)	3 (14%)	15 (71%)
uitsluitend radiotherapie	22	6 (27%)	3 (14%)	12 (55%)
Totaal	43	9 (21%)	6 (14%)	27 (63%)

Chirurgie werd 9 maal gecombineerd met een radiotherapeutische behandeling, zowel voor- als nabestraald werden 7 patiënten, één patiënt werd uitsluitend voorbestraald, één uitsluitend nabestraald.

Recidieven en metastasen

Bij 15 patiënten werd na de primaire behandeling weer tumorgroei aangetoond. Bij 11 patiënten werd een lokaal (of rand) tumorrecidief gevonden, terwijl bij 3 patiënten tevens regionale metastasen werden aangetoond. Regionale metastasen zonder aantoonbaar lokaal recidief werden bij 3 patiënten gevonden. Bij één patiënt was er geen lokaal recidief of regionale metastasen, bij deze patiënt werden (haematogene) metastasen op afstand gevonden. Bij 11 van de primair radiotherapeutisch behandelde patiënten (22) werd herhaalde tumorgroei gevonden, negen maal betrof het een lokaal recidief waarbij bij twee patiënten tevens regionale metastasen werden gevonden. Bij twee patiënten werden regionale metastasen gevonden terwijl de locale tumor met radiotherapie was genezen. Bij 4 van de primair chirurgisch behandelde patiënten (21) werd herhaalde tumorgroei gevonden. Bij twee patiënten werd een randrecidief aangetoond, bij één patiënt slechts regionale metastasen en bij één patiënt slechts metastasen op afstand. In ons materiaal was indien het een lokaal recidief of regionale metastasen betrof, de diagnose binnen twee jaar gesteld bij 13 van de 15 patiënten.

De secundaire behandeling, toegepast bij 13 van de 15 patiënten, was succesvol bij 6 patiënten. In deze gevallen werd het lokaal recidief (5 x na radiotherapie, 1 x na chirurgie) met succes chirurgisch behandeld. 4 patiënten hebben een follow-up langer dan 5 jaar.

3 en 5 jaars overleving

Voor het berekenen van de 3 en 5 jaars overleving van deze groep van 43 patiënten, zonder tekenen van tumorrecidief zijn 13 patiënten.

3 jaars overleving		5 jaars overleving	
absolute overleving	70% (26/37)	absolute overleving	67% (19/28)
„determinate” overleving	74% (26/35)	„determinate” overleving	76% (19/25)
overleden met tumor	24% (9/37)	overleden met tumor	21% (6/28)

drie en vijf jaars overleving GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM II

V.2.2 SUPRAGLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM II (20 patiënten)

Behandelingsresultaten

Met tumor overleden drie patiënten. In leven, met een follow-up van minimaal twee jaar, zonder tekenen van tumorrecidief zijn 13 patiënten.

Tabel 13.

SUPRAGLOTTISCH CARCINOOM STADIUM II, behandelingsresultaten bij 20 patiënten, follow-up minimaal twee jaar

Wijze van behandeling		Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven zonder aantoonbare tumor
chirurgie (veelal in combinatie met radiotherapie)	15	1	1	13
uitsluitend radiotherapie	5	2	3	—
Totaal	20	3 (15%)	4 (20%)	13 (65%)

Chirurgie werd 13 maal gecombineerd met radiotherapie, in al deze gevallen werden de patiënten zowel voorbestraald als nabestraald.

Recidieven en metastasen

Na primaire behandeling werd bij 4 patiënten weer tumorgroei aangetoond. Bij 3 patiënten werd een lokaal recidief aangetoond terwijl tevens regionale metastasen bestonden. Bij één patiënt werden metastasen op afstand aangetoond terwijl noch van lokaal recidief noch van regionale metastasen sprake was. Deze patiënt was met een sandwichmethode behandeld. De drie patiënten met het lokaal recidief waren primair radiotherapeutisch behandeld.

Het lokaal recidief was bij deze 3 patiënten binnen twee jaar na de primaire behandeling aangetoond. Salvage chirurgie bestaande uit laryngectomie met aansluitend halsdissectie was bij één patiënt succesvol, deze patiënt heeft een follow-up langer dan 5 jaar.

3 en 5 jaars overleving

Voor het berekenen van de percentages van deze groep van 20 patiënten hebben respectievelijk 14 en 9 patiënten een voldoende follow-up.

3 jaars overleving		5 jaars overleving	
absolute overleving	(10/14)	absolute overleving	(6/9)
„determinate” overleving	(10/13)	„determinate” overleving	(6/7)
overleden met tumor	(3/14)	overleden met tumor	(1/9)

drie en vijf jaars overleving SUPRAGLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM II

V.2.3 Discussie

De prognose van het larynxcarcinoom stadium II is goed. Van de 63 behandelde patiënten overleden er 12 met tumor (follow-up minimaal 2 jaar). De 3 jaars overleving van het glottisch larynxcarcinoom (74%, 26/35 determinate) en het supraglottisch larynxcarcinoom (10/13 determinate) is gelijk. De 3 jaars overleving van het larynxcarcinoom stadium II geeft de behandelingsresultaten voldoende weer. Indien na primaire therapie herhaalde tumorgroei wordt aangetoond is dit in onze serie in bijna alle gevallen (18/19) binnen twee jaar klinisch aantoonbaar. Binnen 3 jaar na de primaire behandeling waren 11 van de 12 met tumor overleden patiënten uit onze serie reeds overleden.

Indien primair chirurgie (eventueel in combinatie met radiotherapie) wordt toegepast zijn de overlevingskansen beter dan wanneer als eerste behandeling uitslui-

tend radiotherapie wordt toegepast. Van de primair chirurgisch behandelde patiënten overleed 11% (4/36) met tumor. Van de primair radiotherapeutisch behandelde patiënten overleed 30% (8/27) met tumor (follow-up minimaal twee jaar). Van de 27 patiënten behandeld met een primaire volledige irradiatie van de tumor werd bij 14 patiënten (54%) lokaal recidieftumorgroei aangetoond. Salvage chirurgie bestaande uit laryngectomie en zonodig aansluitend halsdissectie was voor 6 patiënten succesvol, van deze 6 patiënten zijn er thans nog 5 in leven zonder aantoonbare tumor, één patiënt overleed zonder aantoonbare tumor. Van de primair uitsluitend met radiotherapie behandelde patiënten leven thans nog 13 patiënten (één met aangetoond tumorrecidief) dit is 48% van de groep, 8 patiënten hebben echter nog een normale larynxfunctie. Van de primair chirurgisch behandelde patiënten leven thans nog 28 patiënten, dit is 78% van deze groep. Alle patiënten zijn echter gelaryngectomeerd.

Aan het prognostisch belang van beperking van de stembandmobiliteit wordt in een apart hoofdstuk aandacht geschonken (VI.2).

V.3 LARYNXCARCINOOM STADIUM III

Van het totaal van 372 larynxcarcinomen werd 30% (113/372) geassocieerd als stadium III (endolaryngeaal carcinoom met fixatie van de stemband (T_3), carcinoom met groei buiten de larynx (T_4) elk larynxcarcinoom met mobiele unilaterale (N_1) of bilaterale (N_2) of contralaterale (N_3) lymfekliermetastasen. Een glottische oorsprong van de tumor was waarschijnlijk bij 31% (34/113) van de patiënten. Een supraglottische oorsprong was aannemelijk bij 69% (78/113) van de patiënten. Het enige subglottische carcinoom in onze serie werd als stadium III geassocieerd wegens het bestaan van unilaterale mobiele lymfekliermetastasen.

V.3.1 GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM III (34 patiënten)

Als $T_{3-4}N_0M_0$ werden 28 gevallen geassocieerd, en wel 22 maal wegens volledige fixatie bij een endolaryngeaal carcinoom (T_3) en 6 maal wegens groei buiten de larynx (T_4). In 6 gevallen was wegens het bestaan van aangetoonde mobiele lymfekliermetastasen (N_1 , N_2) classificatie als stadium III aangewezen.

Behandelingsresultaten

Met tumor overleed 41% (14/34) van de patiënten. In leven zonder aantoonbare tumor zijn 13 (39%) patiënten (follow-up minimaal twee jaar). Binnen drie jaar na de primaire behandeling waren 13 van de 14 uiteindelijk aan tumor overleden patiënten reeds overleden. Opvallend is de zeer slechte prognose indien ten tijde van de primaire behandeling lymfekliermetastasen aantoonbaar zijn. Van de 6 patiënten met reeds bestaande lymfekliermetastasen overleden er 5 met tumor.

Tabel 14.
GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM III, behandelingsresultaten bij 34 patiënten, follow-up minimaal twee jaar

Wijze van behandeling		Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven zonder aantoonbare tumor
chirurgie (eventueel met radiotherapie)	27	10	5	12
uitsluitend radiotherapie	7	4	2	1
Totaal	34	14 (41%)	7 (20%)	13 (39%)

Combinatie van chirurgie en radiotherapie vond in 14 van de 27 gevallen plaats, waarvan 10 maal in de vorm van een sandwichmethode.

Recidieven en metastasen

In bijna de helft van het aantal patiënten (te weten 47% (16/34)) werd na de primaire behandeling lokaal, regionaal of op afstand tumorgroei aangetoond. Indien na primaire therapie lokaal recidief optreedt of metastasen klinisch aantoonbaar zijn is in ons materiaal dit reeds vóór het derde jaar het geval. In alle 16 gevallen was de herhaalde tumorgroei reeds vóór het derde jaar aangetoond.

Locaal recidieftumorgroei werd bij 10 patiënten aangetoond, bij 7 van deze 10 patiënten werden tevens regionale metastasen gevonden. Regionale tumorgroei zonder aantoonbaar lokaal recidief werd bij 5 patiënten gevonden. In drie gevallen betrof het een metastase, in twee gevallen een recidief van de eerder behandelde lymfogene metastase in de hals. Uitsluitend metastasen op afstand werden bij één patiënt aangetoond. Na radiotherapie (7 patiënten) werd bij 3 patiënten een lokaal recidief aangetoond waarbij in twee gevallen tevens van regionale metastase sprake was. Eénmaal werden slechts regionale metastasen gevonden. Na chirurgie (27 patiënten) werd bij 7 patiënten een lokaal recidief aangetoond waarbij in 5 gevallen tevens regionale metastasen aantoonbaar waren. Viermaal werd slechts regionaal tumorgroei (2 maal metastase, 2 maal recidief van een eerder behandelde lymfekliermetastase) gevonden. Bij één patiënt werden slechts metastasen op afstand gevonden.

De behandeling van het recidief blijkt teleurstellend te zijn. Slechts bij twee patiënten was de behandeling van het recidief (11 patiënten werden secundair behandeld) tot heden succesvol, beide patiënten hebben een follow-up langer dan 5 jaar.

3 en 5 jaars overleving

Voor het berekenen van de 3 en 5 jaars overleving van deze groep van 34 patiënten hebben respectievelijk 31 en 28 patiënten een voldoende follow-up.

3 jaars overleving		5 jaars overleving	
absolute overleving	52% (16/31)	absolute overleving	40% (11/28)
„determinate” overleving	59% (16/28)	„determinate” overleving	50% (11/22)
overleden met tumor	39% (12/31)	overleden met tumor	40% (11/28)

drie en vijf jaars overleving GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM III

V.3.2 SUPRAGLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM III (78 PATIËNTEN)

Als $T_{3-4}N_0M_0$ werden 49 van de 78 gevallen geclassificeerd en wel 18 maal wegens volledige fixatie van de stembanden bij een endolaryngeaal carcinoom (T_3) en 31 maal wegens groei buiten de larynx (T_4). Op grond van het bestaan van een of meerdere aangetoonde mobiele lymfekliermetastasen (N_1 , N_2) werden 29 gevallen als stadium III supraglottisch carcinoom geclassificeerd.

Behandelingsresultaten

Met tumor overleed 46% (36/78) van de patiënten. In leven zonder aantoonbare tumor is 36% (28/78) van de patiënten. Overleden zonder tekenen van recidief tumorgroei of metastasen is 18% (14/78). Het bestaan van lymfekliermetastasen beïnvloedt de prognose nadelig, de helft van het aantal patiënten (15/29, 53%) met reeds aangetoonde lymfekliermetastasen in de hals overleed met tumor. Van de patiënten zonder aantoonbare lymfekliermetastasen overleed 42% (21/49). De follow-up van de 78 patiënten is minimaal twee jaar.

Tabel 15.
SUPRAGLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM III, behandelingsresultaten bij 78 patiënten, follow-up minimaal twee jaar.

Wijze van behandeling		Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven zonder aantoonbare tumor
chirurgie (veelal in combinatie met radiotherapie)	60	26	11	23
uitsluitend radiotherapie	18	10	3	5
Totaal	78	36 (46%)	14 (18%)	28 (36%)

Combinatie van chirurgie en radiotherapie vond in 56 van de 60 gevallen plaats, waarvan 48 maal in de vorm van een sandwichmethode.

In bijna de helft van het aantal patiënten (te weten 47% (37/78)) werd na de primaire behandeling lokaal, regionaal of op afstand tumorgroei aangetoond. In 19 gevallen betrof het een lokaal recidief waarbij bij 5 patiënten tevens regionale metastasen aantoonbaar waren. Bij 9 patiënten werd regionaal tumorgroei zonder een lokaal recidief aangetoond. Bij de resterende 9 patiënten waarbij herhaalde tumorgroei gevonden werd betrof het metastasen op afstand zonder tekenen van lokaal recidief tumorgroei en/of metastasen in de regionale lymfeklieren. Na radiotherapie werd bij 9 patiënten (9/18) een lokaal recidief gevonden waarbij bij één patiënt tevens regionale metastasen aantoonbaar waren. Bij één patiënt werden alleen regionale metastasen gevonden zonder dat een lokaal recidief gevonden werd. Na chirurgische behandeling (in 56 van de 60 gevallen in combinatie met radiotherapie) werd bij 10 patiënten (10/60) een lokaal recidief gevonden waarbij bij 4 patiënten tevens regionaal tumorgroei werd aangetoond. Bij 9 patiënten werd alleen regionaal tumorgroei aangetoond terwijl lokaal geen tumorgroei aantoonbaar was. Vijf maal was dit een metastase van het primaire proces, vier maal was dit een recidief in de hals van een eerder behandelde lymfekliermetastase. Bij 9 met tumor overleden patiënten bleek de lokale tumorbehandeling succesvol, deze patiënten overleden met metastasen op afstand terwijl noch lokaal recidieftumorgroei noch regionale metastasen konden worden aangetoond.

Indien na de primaire behandeling lokaal, regionaal of op afstand tumorgroei kon worden aangetoond gebeurde dit in ons materiaal in de regel (34/37) vóór het derde jaar.

De behandeling van het lokaal recidief en/of de regionale metastasen blijkt bijzonder teleurstellend te zijn. Slechts bij één patiënt was secundaire therapie succesvol, bij deze patiënt was slechts sprake van regionale lymfekliermetastasen.

3 en 5 jaars overleving

Voor het berekenen van de 3 en 5 jaars overleving van deze groep van 78 patiënten, hebben respectievelijk 71 en 59 patiënten een voldoende follow-up.

3 jaars overleving		5 jaars overleving	
absolute overleving	49% (35/71)	absolute overleving	39% (23/59)
„determinate” overleving	55% (35/64)	„determinate” overleving	45% (23/51)
overleden met tumor	41% (29/71)	overleden met tumor	47% (28/59)

drie en vijf jaars overleving SUPRAGLOTTISCH LARYNXCARCINOOM STADIUM III

V.3.3 Discussie

Fixatie van de stembanden en/of groei buiten de anatomische grenzen van de larynx (T_3 , T_4) of het bestaan van regionale niet gefixeerde lymfekliermetastasen blijkt in hoge mate van belang te zijn voor de prognose. De behandelingsresultaten van het larynxcarcinoom stadium III zijn duidelijk minder gunstig dan die van stadium II. Dit grote verschil in prognose wordt ook in de publikatie van *Smith* (1973) beschreven. De 5 jaars overleving voor het glottisch en supraglottisch carcinoom is respectievelijk 85% en 82% voor het stadium II en 59% en 49% voor het stadium III. De determinate 5 jaars overleving van het glottisch en supraglottisch carcinoom stadium III is in ons materiaal gelijk al is het percentage van de 5 jaars overleving voor het glottisch carcinoom iets hoger, namelijk 50% voor het glottisch carcinoom en 45% voor het supraglottisch carcinoom.

Het bestaan van lymfekliermetastasen blijkt ongunstig voor de prognose, met name blijkt dit voor het glottisch carcinoom. Vijf van de zes patiënten met een glottisch carcinoom met aangetoonde lymfogene metastasen overleden met tumor. Bij het supraglottisch carcinoom is het verschil in prognose tussen de groep met ($T_{1-4}N_{1-2}$) en zonder ($T_3, 4N_0$) lymfekliermetastasen minder groot.

Na radiotherapie (25 patiënten) werd bij 52% van de patiënten lokaal recidief tumorgroei aangetoond, na chirurgie (in de meeste gevallen gecombineerd met radiotherapie) werd bij 19% (17/88) een lokaal recidief geconstateerd. Bij 14 patiënten bleek de behandeling van de primaire tumor curatief, er was slechts sprake van regionale tumorgroei.

Hoewel lokaal recidief en regionale metastasen voor secundaire therapie goed toegankelijk zijn blijkt de behandeling van het recidief in ons materiaal weinig succesvol. Slechts drie maal werd een recidief van het larynxcarcinoom stadium III met blijvend succes behandeld, te weten éénmaal bij 37 recidieven van het supraglottisch carcinoom en tweemaal bij 16 recidieven van het glottisch carcinoom. Ook *Constable* (1975) wijst op de zeer slechte prognose indien van recidief tumorgroei sprake is bij een larynxcarcinoom stadium III.

Indien in de eerste twee jaar na de primaire behandeling geen recidief wordt aangetoond is de prognose goed. Het recidief is immers meestal binnen de twee jaar na de primaire behandeling gediagnostiseerd. Ook *Harris* (1954), *Deffebach* (1972), *Fletcher* (1974) en *Goepfert* (1975) zagen bij het grote larynxcarcinoom de recidieven in de regel binnen twee jaar na de primaire behandeling.

Verbetering van de behandelingsresultaten zal dus slechts mogelijk zijn indien het lokaal recidief en/of de metastasen in een vroeger stadium gediagnostiseerd worden. Zeer frequente controle met name gedurende de eerste twee jaar na de primaire therapie is dus aangewezen.

V.4 LARYNXCARCINOOM STADIUM IV

Van het totaal van 372 patiënten was slechts in 3% (12/372) op grond van gefixeerde halskliermetastasen (N_3) classificatie als stadium IV geboden.

De primaire tumor had bij 8 van de 12 patiënten een oorsprong in de supraglottische regio en in 4 gevallen een glottische oorsprong.

V.4.1 Behandelingsresultaten

De prognose van het larynxcarcinoom stadium IV is ongunstig. Ondanks een curatief bedoelde behandeling overleden 9 patiënten met tumor. Binnen 24 maanden na de primaire behandeling waren reeds 8 van deze 9 patiënten overleden, allen met een lokaal en regionaal tumor recidief. In leven zonder aantoonbare tumor met een follow-up van minimaal drie jaar zijn 3 patiënten.

Tabel 16.

LARYNXCARCINOOM STADIUM IV, behandelingsresultaten bij 12 patiënten, follow-up minimaal 3 jaar.

Wijze van behandeling		Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven zonder aantoonbare tumor
chirurgie (in combinatie met radiotherapie)	7	5	—	2
uitsluitend radiotherapie	5	4	—	1
Totaal	12	9	—	3

Combinatie met radiotherapie vond bij alle chirurgisch behandelde patiënten toepassing. Vijf maal werden patiënten zowel voor- als nabestraald. Twee patiënten werden uitsluitend nabestraald. Eén patiënt die primair behandeld was met radiotherapie werd, na de goede reactie van de primaire tumor, alsnog geopereerd (halsdissectie) deze patiënt leeft zonder aantoonbare tumor.

3 en 5 jaars overleving

Voor het berekenen van de 3 en 5 jaars overleving, van deze groep van 12 patiënten, hebben respectievelijk 12 en 9 patiënten een voldoende follow-up.

3 jaars overleving		5 jaars overleving	
absolute overleving	25% (3/12)	absolute overleving	25% (2/8)
„determinate” overleving	25% (3/12)	„determinate” overleving	25% (2/8)
overleden met tumor	75% (9/12)	overleden met tumor	75% (6/8)

drie en vijf jaars overleving LARYNXCARCINOOM STADIUM IV

V.4.2 Discussie

In de literatuur is de vermelde prognose van het larynxcarcinoom met gefixeerde lymfekliermetastasen slecht. Zo vermeld *Vermund* (1970) slechts één curatieve behandeling uit een groep van 70 patiënten die volledig werd bestraald en 14% (11 van 77 patiënten) 5 jaars overleving bij chirurgisch behandelde patiënten. Uit onze serie van twaalf patiënten werden er drie met succes behandeld, waarbij opvalt dat de prognose gunstiger lijkt indien de primaire tumor als T₁ of T₂ gecodeerd kan worden. Drie maal werd een klein (T₁, T₂) larynxcarcinoom met reeds gefixeerde lymfeklieren behandeld, twee patiënten zijn thans nog in leven zonder dat herhaalde tumorgroei aangetoond is, deze patiënten hebben een follow-up van drie jaar. In de groep van 9 patiënten met een gefixeerde lymfekliermetastase en een primaire tumor geclassificeerd als T₃ of T₄ is slechts één patiënt met succes behandeld (follow-up 5 jaar). Dit verschil in prognose wordt ook in het materiaal van *Till* (1975) terug gevonden. Het lijkt dus als of het stadium IV in twee prognostisch verschillende groepen is in te delen, waarbij de prognose van de groep met tumoren geclassificeerd als T₃ of T₄ wel zeer slecht is (5-jaars overleving van 0 — 10%).

V.5 CARCINOMA IN SITU LARYNGIS, T_{1s}N₀M₀ (28 patiënten)

De diagnose carcinoma in situ werd 28 maal gesteld. Enkele gevallen waarin de diagnose carcinoom waarschijnlijk leek, maar overtuigende infiltratieve groei niet kon worden aangetoond, werden als carcinoma in situ gecodeerd. *R. H. Fisher* (1975) noemt in zijn publikatie deze gevallen: carcinoma in situ met micro-invasie.

Slechts éénmaal werd een carcinoma in situ in de supraglottische regio gediagnostiseerd. Alle andere 27 gevallen waren in de glottische regio gelocaliseerd.

V.5.1 Behandelingsresultaten

Geen van de patiënten overleed met tumor. In leven zonder tekenen van recidief tumorgroei, met een follow-up van minimaal twee jaar, zijn thans nog 26 van de 28 patiënten. Chordectomie werd 7 maal verricht, volledige irradiatie 21 maal.

Tabel 17.

CARCINOMA IN SITU LARYNGIS, behandelingsresultaten bij 28 patiënten, follow-up van minimaal twee jaar

Wijze van behandeling		Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven zonder aantoonbare tumor
chirurgie	7	—	—	7
radiotherapie	21	—	2	19
Totaal	28	—	2	26

Recidieven

Bij geen van de behandelde patiënten werd recidief tumorgroei gezien.

3 en 5 jaars overleving

Voor het berekenen van drie en vijf jaars overleving, van deze groep van 28 patiënten, hebben respectievelijk 26 en 15 patiënten een voldoende follow-up.

3 jaars overleving		5 jaars overleving	
absolute overleving	96% (25/26)	absolute overleving	93% (14/15)
„determinate” overleving	100% (25/25)	„determinate” overleving	100% (14/14)
overleden met tumor	— (0/26)	overleden met tumor	— (0/15)

drie en vijf jaars overleving van het CARCINOMA IN SITU

V.5.2 Discussie

Het carcinoma in situ dient behandeld te worden. Bij geen of onvoldoende behandeling wordt in een groot aantal gevallen een recidief of maligne ontaarding waargenomen (Kleinsasser 1961, Delemarre en Seifferth 1971). In ongeveer de helft van de niet of onvoldoende behandelde gevallen wordt een recidief van het carcinoma in situ of een infiltrerend carcinoom gevonden. Seifferth geeft hiervoor een percentage van 64. De prognose van het carcinoma in situ is volgens Seifferth (1971) en Miller (1973), indien adequaat chirurgisch (chordectomie) of radiotherapeutisch (volledige tumordosis) behandeld, goed. Daar de kwaliteit van de stem na radiotherapie beter is dan na een chordectomie wordt in de regel voor een volledige bestraling met 6000 rad telecobalt gekozen. Recidief tumorgroei of maligne ontaarding kan ook na een adequate behandeling optreden. De cijfers hierover verschillen nogal, zonder dat hiervoor een duidelijke verklaring te vinden is. Zo zag Miller (1973) slechts in 3% recidieven, Lowry (1973) echter in 45% (5/11 patiënten). Bij onze patiënten werden geen recidieven aangetoond.

Hoofdstuk VI

ENKELE DIAGNOSTISCHE GEGEVENS EN HUN BELANG VOOR DE TE KIEZEN THERAPIE EN DE PROGNOSE

Indien de diagnose larynxcarcinoom gesteld is, zijn voor de te kiezen therapie naast de grootte en localisatie van de tumor nog de volgende punten van belang. Uitbreiding van de tumor al dan niet tot in de voorste commissuur, de mate van mobiliteitsbeperking van één of beide stembanden, de differentiatiegraad van de tumor en het al dan niet aanwezig zijn van lymfogene regionale metastasen.

VI.1 UITBREIDING TOT IN DE VOORSTE COMMISSUUR BIJ HET GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM GELOCALISEERD OP EÉN STEM BAND

Op de bijzondere anatomie van de voorste commissuur en zijn topografische verhouding tot de omliggende structuren wees Broyles in 1943. Het ontbreken van perichondrium en onderliggende spieren, het beloop van de „anterior commissure tendon” en de nauwe relatie tot het larynxskelet en de membrana cricothyreoidea maakt snelle in- en doorgroei door het larynxskelet waarschijnlijk. Hierop wordt gewezen in de publikaties van o.a. Mc Kenty (1926), Ogura (1955) en Olofsson (1973).

Omdat na radiotherapie, met name in het gebied van de voorste commissuur, veelvuldig recidief tumorgroei werd gevonden (Som 1968, Kirchner 1970) is voor velen chirurgie de therapie van keuze geweest. Omdat ook na chordectomie veelvuldig locale recidieven werden gevonden (Putney 1956, Lynch 1955) verrichtten Som en Kirchner zeer uitgebreide partiële larynxresecties („Anterior commissure technique”) indien tumorgroei tot in de voorste commissuur werd waargenomen. In recente publikaties van Olofsson (1972) en Kirchner (1975) werden echter na radiotherapie alleen zeer goede resultaten gemeld die vergelijkbaar zijn met die na uitgebreide partiële larynxresecties. Olofsson meent dat onvoldoende bestraling van de voorste commissuur het frequente optreden van lokaal recidieven in andere instituten verklaarde. De angst voor het creëren van een „hot spot” in het gebied van de voorste commissuur zou de oorzaak zijn dat de dosering hier onvoldoende zou zijn.

VI.1.1 GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM, $T_{1A}N_0M_0$ met uitbreiding tot in de voorste commissuur (47 patiënten)

Van de 105 patiënten met een larynxcarcinoom gelocaliseerd op één stemband en met ongestoorde mobiliteit (T_{1A}) werd tijdens de directe laryngoscopie bij 47 patiënten uitbreiding gezien tot in de voorste commissuur. Chirurgie (= chordectomie) werd 10 maal toegepast, 37 patiënten werden bestraald.

Slechts één patiënt overleed met tumor. Het betrof hier een patiënt waarbij bij het histologisch onderzoek van het resectiepreparaat bleek, dat de tumoruitbreiding groter was dan op grond van het eerste onderzoek was aangenomen. Ondanks een volledige nabestraling en een laryngectomie wegens aantoonbaar tumor-recidief, overleed patiënt met tumor.

Tabel 18.

GLOTTISCH LARYNXCARCINOOM $T_{1A}N_0M_0$ MET UITBREIDING TOT IN DE VOORSTE COMMISSUUR, behandelingsresultaten bij 47 patiënten, follow-up minimaal twee jaar.

Wijze van behandeling		Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven zonder aantoonbare tumor
chirurgie (eventueel met radiotherapie)	10	1	1	8
uitsluitend radiotherapie	37	—	7	30
Totaal	47	1	8	38

Locaal recidieftumorgroei werd bij 6 patiënten aangetoond, en wel 4 maal na een primair radiotherapeutische behandeling (4/37) en twee maal na een chordectomie (2/10). Secundaire therapie (5 x chirurgie, 1 x radiotherapie) was bij vijf van de zes patiënten succesvol (4 patiënten hebben een follow-up van meer dan 5 jaar).

VI.1.2 Conclusie

De prognose van het kleine glottische carcinoom $T_{1A}N_0M_0$ is goed, ook als de tumor zich heeft uitgebreid tot in de voorste commissuur. Het aantal locale recidieven (12%) is niet hoger dan wanneer de voorste commissuur vrij is van tumor (zie V. 1).

In ons materiaal is geen duidelijk verschil tussen de behandelingsresultaten van chirurgie of radiotherapie (follow-up minimaal 2 jaar). Het aantal recidieven is na radiotherapie niet groter dan na chirurgie. Daar de stem na radiotherapie beter is dan na een chordectomie, dient in het algemeen aan radiotherapie de voorkeur gegeven te worden.

VI.2 BEWEEGLIJKHEID VAN DE STEMBANDEN

Het grote verschil tussen het T.N.M. systeem van de U.I.C.C. van 1962 en dat van 1972 is de waarde die toegekend wordt aan de mate van bewegingsbeperking van één of beide stembanden. *Meurman* stelde in 1953: „Not too great significance should be attached to the degree of mobility of the vocal cord of intrinsic cancer”, en ook in het tot in de zeventiger jaren gebruikte T.N.M. systeem van de U.I.C.C. werd nog geen onderscheid gemaakt tussen het glottisch larynxcarcinoom gelocaliseerd op beide stembanden met normale en met verminderde mobiliteit. Beide werden immers als T_2 gecodeerd, terwijl het endolaryngeale *

* Endolaryngeaal: tumor beperkt tot de larynx, waarbij de grenzen van de larynx beschreven in het T.N.M. systeem (1972 U.I.C.C.) worden aangehouden.

carcinoom met groei buiten de regio van oorsprong, ongeacht de mate van bewegingsbeperking van de stembanden, altijd als T_3 geclassificeerd werd. Op het verband tussen de prognose van het endolaryngeale carcinoom en de mate van bewegingsbeperking werd o.a. door *Hollinger* (1969), *Vermund* (1970) en *Smith* (1972) gewezen. Reden waarom het T.N.M. systeem in 1972 in die zin aangepast werd dat het endolaryngeale carcinoom dat aanleiding geeft tot bewegingsbeperking wordt geclassificeerd als T_2 en indien er sprake is van een volledige fixatie als T_3 . Het carcinoom gelocaliseerd op beide stembanden met intacte mobiliteit wordt nu als T_{1B} geclassificeerd.

VI.2.1 Bewegingsbeperking en prognose

In ons centrum werden in de periode 1960 — 1973 103 endolaryngeale carcinomen behandeld waarbij de tumor zich uitgebreid had buiten de regio van oorsprong (T_2) en/of aanleiding had gegeven tot een verminderde mobiliteit (T_3) of volledig opgeheven mobiliteit (T_4). Een volledig normale mobiliteit werd 24 maal aangetroffen. Van een verminderde mobiliteit was 39 maal sprake. Een volledige fixatie van een stemband werd 40 maal gezien.

Het aantal met tumor overleden patiënten neemt toe indien de mobiliteit van de stemband door tumorgroei opgeheven is. Van de patiënten met een volledige stembandfixatie overleed 40% (16/40) met tumor. Duidelijk gunstiger is de prognose indien slechts van een verminderde mobiliteit of normale mobiliteit sprake is (follow-up van de patiënten minimaal twee jaar).

Tabel 19.

STEMBANDMOBILITEIT, LOCALISATIE EN PROGNOSE bij 103 endolaryngeale carcinomen ($T_2N_0M_0$, $T_3N_0M_0$), follow-up minimaal twee jaar

Mobiliteit		Localisatie	Overleden met tumor
Ongestoord	(24)	Glottisch (13)	4
		Supraglottisch (11)	— 17%
Verminderd	(39)	Glottisch (30)	6
		Supraglottisch (9)	2 20%
Opgeheven	(40)	Glottisch (22)	8 40%
		Supraglottisch (18)	8

VI.2.2 Bewegingsbeperking, toegepaste therapie en prognose

In de geëvalueerde periode werden 103 endolaryngeale carcinomen met tumoruitbreiding buiten de regio van oorsprong (T_2 , T_3) of mobiliteitsvermindering van de stembanden (echter nog zonder aantoonbare metastasen) behandeld. Radiotherapie alléén werd bij 30 patiënten toegepast, 29 patiënten werden primair uitsluitend chirurgisch behandeld. Combinatie van radiotherapie en chirurgie vond 44 maal toepassing.

Combinatie van chirurgie en radiotherapie geeft de meeste kans op een succesvolle behandeling van het endolaryngeale carcinoom T_2 en T_3 . Indien de mobiliteit ongestoord of verminderd is komt in ons materiaal slechts één enkele mislukking voor. Radiotherapie of chirurgie alléén geeft minder goede resultaten.

Tabel 20.

STEMBANDMOBILITEIT, THERAPIE EN PROGNOSE bij 103 endolaryngeale carcinomen ($T_2N_0M_0$ - $T_3N_0M_0$), follow-up minimaal twee jaar

Mobiliteit	Wijze van behandeling	Overleden met tumor
Ongestoord (24)	— radiotherapie alleen 9	33% (3/ 9)
	— chirurgie alleen 4	25% (1/ 4)
	— combinatie therapie 11	— (0/11)
Verminderd (39)	— radiotherapie 17	29% (5/17)
	— chirurgie alleen 11	18% (2/11)
	— combinatie therapie 11	9% (1/11)
Opgeheven (40)	— radiotherapie 4	50% (2/ 4)
	— chirurgie alleen 14	43% (6/14)
	— combinatie therapie 22	36% (8/22)

VI.2.3 Bewegingsbeperking, toegepaste therapie en het optreden van lokaal recidieftumorgroei

Tabel 21.

STEMBANDMOBILITEIT, THERAPIE EN HET OPTREDEN VAN LOCAAL RECIDIEFTUMORGROEI, bij 103 endolaryngeale carcinomen ($T_2N_0M_0$, $T_3N_0M_0$), follow-up minimaal 2 jaar

Mobiliteit	Behandeling	Locaal recidief
Ongestoord (24)	— radiotherapie alleen 9	4
	— chirurgie alleen 4	—
	— combinatie therapie 11	—
Verminderd (39)	— radiotherapie 17	8
	— chirurgie alleen 11	1
	— combinatie therapie 11	1
Opgeheven (40)	— radiotherapie 4	3
	— chirurgie alleen 14	3
	— combinatie therapie 22	7

Het optreden van een lokaal (c.q. rand) recidief wordt meer gezien na een primaire bestraling dan na chirurgie al of niet in combinatie met radiotherapie. In de helft van het aantal bestraalde carcinomen wordt lokaal recidieftumorgroei gevonden (15/30). Opvallend is dat het aantal lokaal recidieven na een gecombineerde behandeling van chirurgie en radiotherapie gelijk is aan het aantal lokaal recidieven na chirurgie alleen. Na een gecombineerde therapie (44 patiënten) worden 8 lokaal recidieven gevonden, na chirurgie alleen (29 patiënten) worden 4 recidieven gevonden. Hieraan mogen echter geen argumenten worden ontleend om de gecombineerde behandeling als lokale therapie te verlaten, want *beide groepen (combinatietherapie - chirurgie) zijn wat betreft tumoruitbreiding niet geheel gelijk*. Met name in de groep verminderde en opgeheven mobiliteit zijn de groepen verschillend. Van de 25 patiënten behandeld met chirurgie alleen hadden 16 patiënten een tumor die beperkt was tot de regio van oorsprong. Van de 33 patiënten behandeld met de gecombineerde therapie hadden slechts 9 patiënten een tumor beperkt tot de regio van oorsprong. Indien alleen die tumoren beschouwd worden met beperkte of opgeheven mobiliteit en tumoruitbreiding buiten de regio van oorsprong dan lijken de resultaten na de gecombineerde therapie gunstiger. De groepen zijn echter klein, het betreft namelijk 9 patiënten behandeld met chirurgie (4 lokaal recidieven) en 24 patiënten behandeld met een combinatie therapie (7 recidieven).

VI.2.4 Conclusie

De prognose van het endolaryngeale carcinoom ($T_2N_0M_0$ - $T_3N_0M_0$) wordt mede bepaald door de mate waarin de stemband in zijn beweging beperkt is. Gunstig is de prognose indien de tumor nog geen aanleiding heeft gegeven tot bewegingsbeperking. Van deze groep overleed 17% (4/24) met tumor. Bijzonder goed is het resultaat indien de combinatietherapie wordt toegepast, van de 11 op deze wijze behandelde patiënten overleed er geen met tumor, 6 van deze 11 patiënten hebben een follow-up van meer dan 5 jaar. Minder gunstig zijn de resultaten als er sprake is van een volledige stembandfixatie en zodoende met diepe infiltratieve groei rekening gehouden moet worden (Kirchner 1970, Som 1968). Van deze groep overleed 40% (16/40) met tumor. Ook bij het gecombineerd toepassen van zowel radiotherapie al chirurgie overleed 36% (8/22) van de op deze wijze behandelde patiënten.

Na radiotherapie wordt bij 50% (15/30) van de patiënten lokaal recidief tumorgroei gevonden. Na chirurgie alleen en na een gecombineerde behandeling wordt in respectievelijk 14% (4/29) en 18% (8/44) lokaal recidieftumorgroei aangetoond. Beide groepen (chirurgie alleen - combinatiebehandeling) zijn echter wat betreft tumoruitbreiding niet gelijkwaardig en mogen daarom niet worden vergeleken. De invloed op de prognose van de endolaryngeale tumoruitbreiding bij tumoren met een verminderde of opgeheven stembandmobiliteit werd o.a. aangetoond door de Jong (1975).

VI.3 HISTOLOGISCHE DIFFERENTIATIE

Men heeft allang getracht een correlatie te vinden tussen de differentiatiegraad van de tumor en de prognose. Bij het zoeken naar deze correlatie wordt in de

regel Broders (1931) classificatie gebruikt, of de indeling in een goed, matig of slecht gedifferentieerd carcinoom. Over de grootte van de correlatie bestaat echter géén eenstemmigheid. Zo menen Powell (1963) en Daly (1967) dat er geen duidelijk verband bestaat tussen de differentiatiegraad en de prognose. Anderen zoals onder andere Mac Cavran (1961), van Unnik (1963) en Mårtensson (1967) menen een duidelijk verband tussen histologische differentiatiegraad en prognose te vinden. Halskliermetastasen, immers van prognostisch groot belang, werden door deze drie auteurs vaker waargenomen indien de primaire tumor een slecht gedifferentieerd carcinoom was dan wanneer het een goed gedifferentieerd carcinoom betrof. Lederman (1970) zag duidelijk slechtere drie en vijf jaars overleving bij het ongedifferentieerd carcinoom dan bij het goed gedifferentieerde. De verschillende beoordeling van twee onderzoekers over hetzelfde materiaal en de soms verschillende conclusies van dezelfde onderzoeker indien hij het materiaal enkele malen ter beoordeling krijgt, zijn hier mogelijk een verklaring voor (Michaelis 1975).

Hoewel uit de literatuur blijkt dat de prognose van de verscheidene groepen wel enig verband toont met de differentiatiegraad, is de spreiding binnen de groep zo groot dat voor ieder individueel geval de differentiatiegraad (volgens Broders classificatie of de indeling goed, matig, slecht en ongedifferentieerd carcinoom) slechts beperkte betekenis heeft (Jacobsson 1973, 1975). Door het graderen en quantificeren van 8 verschillende morfologische criteria (4 met betrekking op de tumorcelpopulatie en 4 met betrekking op de verhouding tumor-gastheer) probeert Jacobsson de spreiding zo klein mogelijk te maken. Na gradering op deze wijze van 230 larynxcarcinomen was op grond van histologische criteria alléén het voorspellen van de 5 jaars overleving en de kans op lokaal recidief-tumorgroei juist dan wanneer dit op grond van de T.N.M. classificatie geschiedde.

Of differentiatie van de tumor van belang is voor de te kiezen therapie is niet zeker, de literatuurgegevens zijn daarover met elkaar in tegenspraak. Zo menen Pietrantonì en Fior (1958), op grond van hun behandelingsresultaten, het slecht gedifferentieerde carcinoom chirurgisch te moeten behandelen, terwijl Leicher (1963) en Mårtensson (1967) juist radiotherapeutische behandeling aanraden. Lederman (1970) meent dat het sneldelende slecht gedifferentieerde carcinoom vaak ten onrechte goede radiosensitiviteit wordt toegedacht, en hij komt in zijn voordracht voor de „Royal Society of Medicine” tot de uitspraak: „de enige betrouwbare manier om de radiosensitiviteit van een tumor te bepalen is de tumor te bestralen”.

Over twee histologische groepen bestaat minder discussie over de te kiezen therapie. Het carcinoma in situ zal, daar resultaten na radiotherapie en chirurgie gelijk zijn, bij voorkeur volledig worden bestraald. Het verruceus larynxcarcinoom, in onze serie niet voorkomend, wordt in de regel chirurgisch verwijderd, dit omdat volgens velen het verruceus larynxcarcinoom slecht te behandelen is met radiotherapie (Kraus 1966, Biller 1975). Deze mening wordt door Rider (1975) uit Toronto niet gedeeld.

VI.3.1 Differentiatiegraad, grootte van de primaire tumor en prognose

Zoals blijkt uit tabel 22 is het aantal met tumor overleden patiënten voor elke T

classificatie procentueel het grootst indien het een slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom betreft, het verschil voor T₁ geclassificeerde tumoren is niet significant.

Tabel 22.

HISTOLOGISCHE DIFFERENTIATIE, TUMORGROOTTE EN PROGNOSIS, bij 296 larynxcarcinomen zonder aantoonbare metastasen (follow-up minimaal twee jaar)

T classificatie	T ₁	T ₂	T ₃₋₄
Histologische differentiatie	Overleden met tumor	Overleden met tumor	Overleden met tumor
goed	7% (5/73)	14% (4/29)	25% (6/24)
matig	8% (5/63)	10% (2/21)	38% (13/34)
slecht	18% (3/17)	50% (5/10)	67% (10/15)
ongedifferentieerd	1/3	1/3	1/4

Ook indien het glottisch en supraglottisch larynxcarcinoom met betrekking tot het met tumor overlijden en de histologische differentiatie apart worden beschouwd is het aantal met tumor overleden patiënten het grootst bij het slecht gedifferentieerde larynxcarcinoom.

VI.3.2 Differentiatiegraad en het bestaan van lymfekliermetastasen

Lymfogene metastasen werden het meest gezien bij het slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinoom. Van de 58 patiënten met een slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom hadden reeds 16 (28%) één of meerdere lymfekliermetastasen.

Van de 139 patiënten met een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom hadden 13 (9%) reeds metastasen. Indien de primaire tumor onderverdeeld wordt naar grootte (T) worden eveneens de meeste metastasen gezien bij het slecht gedifferentieerde carcinoom. Daar na onderverdeling de groepen klein zijn, is het verschil voor elke T classificatie niet significant.

Tabel 23.

HISTOLOGISCHE DIFFERENTIATIE EN HET BESTAAN VAN METASTASEN bij 344 patiënten, ingedeeld naar grootte van de tumor.

T classificatie			T ₁	T ₂	T ₃₋₄
Histologische differentiatie		Lymfogene metastasen	Lymfogene metastasen	Lymfogene metastasen	Lymfogene metastasen
Goed	139	9% (13/139)	5% (4/77)	3% (1/30)	25% (8/32)
Matig	135	13% (17/135)	6% (4/67)	9% (2/23)	24% (11/45)
Slecht	58	28% (16/ 58)	15% (3/20)	17% (2/12)	42% (11/26)
Ongedifferentieerd	12	17% (2/ 12)	—	—	33% (2/ 6)

Ook indien het glottisch en supraglottisch carcinoom t.a.v. histologische differentiatie, tumorgrootte en het voorkomen van lymfekliermetastasen apart worden beschouwd, blijft het optreden van de metastasen bij het slecht gedifferentieerde carcinoom het frequentst.

VI.3.3 Differentiatiegraad en het lokaal recidief

Na primaire therapie werden 59 lokale recidieven geconstateerd (bij 18 patiënten tevens regionale metastasen). Tabel 24 toont het optreden van lokaal recidief-tumorgroei voor elke T classificatie voor de verscheidene graden van differentiatie.

Tabel 24.

HISTOLOGISCHE DIFFERENTIATIE EN HET OPTREDEN VAN EEN LOCAAL RECIDIEF bij 344 patiënten, ingedeeld naar grootte van de tumor.

Histologische differentiatie		Locaal recidief	T ₁	T ₂	T ₃₋₄
goed	139	15% (21/139)	8% (6/77)	23% (7/30)	25% (8/32)
matig	135	21% (29/135)	18% (12/67)	9% (2/23)	33% (15/45)
slecht	58	27% (16/ 58)	25% (5/20)	33% (4/12)	28% (7/26)
ongedifferentieerd	12	(3/ 12)	2/3	1/3	

Slechts bij tumoren, geclassificeerd als T₁ lijkt het optreden van het lokaal recidief mede bepaald te worden door de differentiatiegraad van de primaire tumor. Bij de tumoren met classificatie T₂ en T₃₋₄ blijkt er geen duidelijke toename te zijn van het relatieve aantal lokaal recidieven indien de differentiatiegraad van de tumor afneemt.

VI.3.4 Differentiatiegraad en toegepaste therapie

De differentiatiegraad van de tumor is in ons centrum niet gebruikt voor de keuze van de therapie. In dit retrospectieve onderzoek is tevens getracht een mogelijk verband te bespeuren tussen de behandelingsresultaten, de toegepaste therapie en de histologische differentiatiegraad van de tumor. In ons materiaal is geen aanwijzing te vinden die het bestaan van een verband tussen histologische differentiatie en een beter resultaat behaald met een bepaalde therapie doet vermoeden.

VI.3.5 Conclusie

De differentiatiegraad van de tumor blijkt evenals localisatie en uitbreiding van belang te zijn voor de prognose. Hoe minder gedifferentieerd de primaire tumor is hoe meer patiënten met tumor zijn overleden. Ook worden bij het slecht gedifferentieerde carcinoom meer lymfekliermetastasen gevonden, hetgeen eveneens van groot prognostisch belang is. Het aantal lokaal recidieven lijkt alleen bij tumoren geclassificeerd als T₁ mede bepaald te worden door de mate van de differentiatie van de tumor. Indien het mogelijk is, bijvoorbeeld door het hanteren van het door Jacobsson voorgestelde differentiëringsschema, een nauwere correlatie te vinden voor het optreden van het lokaal recidief en de differentiatiegraad heeft dit mogelijk consequenties voor de te kiezen therapie. In deze gevallen zou primaire chirurgie (chordectomie, verticale of horizontale hemilaryngectomie) mogelijk het aantal lokaal recidieven kunnen verkleinen. Het lokaal recidief na primaire radiotherapie wordt immers veelal door middel van een laryngectomie behandeld, hetgeen een grotere mutilatie betekent dan de primair behoudende chirurgie.

Voor de mogelijke betekenis van de histologische differentiatie voor het kiezen van een bepaalde therapie werden in ons retrospectief onderzoek geen aanknopingspunten gevonden. Dit is in tegenstelling tot de bevindingen van Pietrantoni en die van Mårtensson. Beide onderzoekers konden bij hun retrospectief onderzoek wel aanwijzingen vinden dat de differentiatiegraad van belang is voor de therapiekeuze. De therapiekeuze die volgt uit beide onderzoeken is echter niet dezelfde!

VI.4 HALSKLIERMETASTASEN

VI.4.1 Literatuurgegevens

Indien halskliermetastasen aantoonbaar zijn is de prognose van het larynxcarcinoom minder gunstig. De aanwezigheid van niet gefixeerde lymfekliermetastasen

(homolaterale, contralaterale of bilaterale lymfekliermetastasen N_1 , N_2) doet de overlevingskansen tot de helft verminderen in vergelijking tot de groep van patiënten zonder aangetoonde lymfekliermetastasen. Wanneer de lymfeklieren gefixeerd zijn aan onderlaag of huid (N_3) is de overlevingskans ongeveer een kwart in vergelijking tot die van de groep patiënten zonder aangetoonde lymfekliermetastasen (Smith 1973). Sessions (1975) meent dat niet alleen indeling in homolaterale, contralaterale, gefixeerde en niet gefixeerde lymfeklieren van belang is voor de prognose maar dat ook de grootte van de tumormetastasen genoteerd dient te worden. Dit omdat de metastase met een doorsnede kleiner dan 2 cm een veel gunstiger prognose heeft. Ook is tumorgroei door het kapsel van de lymfeklier van belang voor de prognose (Piquet 1974).

Lymfekliermetastasen komen meer voor bij het supraglottisch larynxcarcinoom dan bij het glottisch larynxcarcinoom. Smith (1973) zag in zijn materiaal in 8% van de glottische en in 48% van de supraglottische tumoren lymfekliermetastasen. Till (1975) vond in 6% van de glottische en in 33% van de supraglottische tumoren lymfekliermetastasen.

De therapie van de lymfekliermetastasen is veelal chirurgisch (radicale halsdissectie), daar op deze wijze betere resultaten behaald worden dan wanneer de metastasen bestraald worden (Vermund 1970, 17% 5 jaars overleving voor N_1 metastasen met alleen radiotherapie en 42% 5 jaars overleving na chirurgie, de behandelingsresultaten van bilaterale halskliermetastasen is respectievelijk 2% en 14% behaald met radiotherapie alleen of chirurgie). Zeer goed echter zijn de behandelingsresultaten na irradiatie van primaire tumoren en metastasen gepubliceerd door Bataini (1974). Na volledige bestraling van primaire tumor en lymfekliermetastasen van het supraglottisch larynxcarcinoom (T_1 , T_2) met mobiele lymfekliermetastasen (N_1 , N_2) zag hij geen duidelijk onderscheid in 5 jaars overleving tussen de groep patiënten met en zonder lymfekliermetastasen. Indien de primaire tumor met de bestraling genezen was, zag hij slechts in 5% van de gevallen recidiegroei in de hals. Ook Schneider (1975) komt, na een retrospectief onderzoek van het patiëntenmateriaal van het M. D. Anderson hospitaal, tot de conclusie dat de solitaire lymfekliermetastase, die niet groter is dan 3 cm, niet gefixeerd aan de omliggende structuren en opgenomen kan worden in het bestralingsveld van de primaire tumor, zeer goed reageert op radiotherapie. Jørgensen (1974) komt op grond van eigen ervaring tot de conclusie dat bestraling alleen voor de lymfekliermetastasen onvoldoende is. Hij stelt een gecombineerde behandeling van lymfogene metastasen voor, daar op deze wijze het aantal recidieven in de hals zouden worden verminderd. Goldman (1974) en Fletcher (1970) publiceerden hun resultaten na gecombineerde behandeling van het larynxcarcinoom en de lymfogene metastasen. Na een bijna volledige bestraling (5000 - 5500 rad) van primaire tumor en halskliermetastasen zag Goldman slechts in 9% recidieftumorgroei in de hals. Fletcher zag het aantal recidieven na een postoperatieve bestraling in de hals verminderen tot 10%, indien geen postoperatieve bestraling werd toegepast werd in 36% van de patiënten recidieftumorgroei in de hals gevonden. Ook een lagere voorbestraling (2000 R.) op de hals doet het aantal recidieven verminderen, respectievelijk 13% in de pre-operatief bestraalde en 33% in de niet voorbestraalde groep (Henschke 1964).

VI.4.2 48 patiënten met lymfekliermetastasen behandeld in ons centrum

De prognose wordt mede bepaald door de aan- of afwezigheid van lymfekliermetastasen. Bij 75% van de patiënten met lymfekliermetastasen (36/48) waren deze mobiel (N_1 , N_2), hiervan is 55% (20/36) overleden met tumor (follow-up minimaal twee jaar). Bij 25% van de patiënten met lymfekliermetastasen (12/48) waren deze gefixeerd aan huid of onderlaag (N_3), hiervan overleed 75% (9/12) met tumor (follow-up minimaal drie jaar).

De therapie van voorkeur (halsdissectie) werd bij 31 van de 48 patiënten toegepast, waarbij in de regel (29/31) het halsgebied niet bestraald werd. De behandeling van de primaire tumor was bij 26 van deze 31 patiënten volgens de sandwichmethode. Bij 17 patiënten werden de lymfogene halskliermetastasen uitsluitend bestraald. De behandeling van de primaire tumor was bij 10 van deze patiënten eveneens bestraling, bij 7 patiënten werd de primaire tumor chirurgisch verwijderd.

Tabel 25.

BEHANDELINGSRESULTATEN LARYNXCARCINOOM STADIUM III MET LYMFEEKLIERMETASTASEN, ONDERVERDEELD NAAR TOEGEPASTE THERAPIE VAN DE METASTASEN, follow-up minimaal twee jaar.

Stadium III larynxcarcinoom met mobiele lymfekliermetastasen (T_1 - T_4 , N_1 - N_2 , M_0) 36 patiënten.

	Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven
Glottisch carcinoom (6 patiënten):			
Halsdissectie (3)	2	—	1
Primaire tumor:			
Sandwichmethode (2)			
Chirurgie en nabestraling (1)			
Bestraling (3)	3	—	—
Primaire tumor:			
Bestraling (2)			
Chirurgie (1)			
Glottisch carcinoom stadium III N_1 - N_2	5	—	1
Supraglottisch carcinoom (29 patiënten):			
Halsdissectie (21)	10	1	10
Primaire tumor:			
Sandwichmethode (19)			
Chirurgie (1)			
Chirurgie en nabestraling (1)			
Bestraling (8)	5	2	1
Primaire tumor:			
Bestraling (4)			
Chirurgie (4)			
Supraglottisch carcinoom stadium III N_1 , N_2	15	3	11
Subglottisch carcinoom (1 patiënt):			
Halsdissectie (1)	—	—	1
Primaire tumor:			
Sandwichmethode (1)			
Larynxcarcinoom stadium III N_1 , N_2	20	3	13

Tabel 26.

BEHANDELINGSRESULTATEN LARYNXCARCINOOM STADIUM IV,
ONDERVERDEELD NAAR TOEGEPASTE THERAPIE VAN DE LYMFEC-
KLIERMETASTASEN, follow-up minimaal twee jaar.

Stadium IV larynxcarcinoom met gefixeerde lymfekliermetastasen ($T_{1-4}N_3M_0$)
12 patiënten

	Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven
Halsdissectie (6x)	3	—	3
Primaire tumor:			
Sandwichmethode (4)			
Chirurgie en nabestraling (1)			
Bestraling (1)	6	—	—
Bestraling (6x)			
Primaire tumor:			
Bestraling (4)			
Sandwichmethode (1)			
Chirurgie (1)			
TOTAAL STADIUM IV	9	—	3

Van de patiënten behandeld met een halsdissectie (31 patiënten) overleed 48% (15/31) met tumor, van de patiënten behandeld met een bestraling van de halsmetastasen overleed 82% (14/17), beide met een follow-up van minimaal twee jaar. Het aantal patiënten dat met tumor overleed, indien de primaire tumor behandeld werd volgens de sandwichmethode (26 patiënten), is 50% (13/26). Van deze patiënten overleden er 7 met haematogene metastasen op afstand, terwijl er noch van een lokaal (randrecidief) noch van een regionaal recidief sprake was. Bij 4 patiënten werd zowel lokaal als regionaal herhaalde tumorgroei geconstateerd (bij twee patiënten tevens metastasen op afstand). Bij twee patiënten werd alleen recidieftumorgroei in de hals gevonden.

VI.4.3 Discussie

De lymfekliermetastasen zijn van groot belang voor de prognose. Van de 48 patiënten met bestaande lymfekliermetastasen overleed 60% (29/48) met tumor (follow-up minimaal twee jaar). Hierbij valt de zeer slechte prognose van het glottisch larynxcarcinoom met mobiele lymfekliermetastasen (5 van de 6 patiënten overleden met tumor) en het larynxcarcinoom met gefixeerde lymfeklieren (N_3) (9 van de 12 patiënten overleden met tumor) op.

Bij 37 patiënten lag de oorsprong van de primaire tumor in de supraglottische regio, bij 10 patiënten was het een metastase van een glottisch carcinoom. Het

zoveel frequenter voorkomen van halskliermetastasen bij een supraglottisch carcinoom (27%, 37/133) dan bij een glottisch carcinoom (4%, 10/238) heeft als oorzaak dat het lymfatische systeem van de supraglottische regio zoveel groter is dan dat van de glottische regio en dat de supraglottische tumoren in de regel groter zijn (T classificatie) dan de glottische tumoren. Opvallend is het verschil in voorkomen van lymfekliermetastasen indien de primaire tumor als T_1 of T_2 geclassificeerd wordt. Bij het glottisch carcinoom worden dan slechts in 2% (3/176) lymfekliermetastasen gezien, bij het supraglottisch carcinoom in 21% (12/58) van de patiënten. Als de primaire tumor geclassificeerd wordt als T_3 of T_4 is het voorkomen van lymfeklieren bij het glottisch carcinoom en het supraglottisch carcinoom respectievelijk 20% (7/35) en 33% (25/74).

De behandeling in ons centrum van de lymfogene halskliermetastasen is bij voorkeur een en-bloc chirurgische verwijdering van primaire tumor en halsmetastasen. De hals wordt niet als routine in het bestralingsveld (indien combinatie van radiotherapie en chirurgie wordt toegepast) opgenomen. Het verschil in behandelingsresultaten tussen de chirurgische behandeling van de metastasen (48% van de patiënten met tumor overleden) en de bestraling van de metastasen (82% van de patiënten met tumor overleden) kan niet gehanteerd worden om een oordeel uit te spreken ten voordele van een bepaalde vorm van therapie. Beide patiëntengroepen zijn niet gelijk, onder andere wat betreft operabiliteit. Voorbestraling van de hals of een postoperatieve bestraling van het halsgebied doet de recidieven in de hals tot ongeveer 10% verminderen (Goldman, Fletcher, Henschke). In ons materiaal werd bij 26 patiënten, behandeld met een sandwichmethode van de primaire tumor en een en-bloc halsdissectie, in 8% (2/26) een halsrecidief gevonden, zonder dat er tevens een lokaal recidief aanwezig was. Ons materiaal levert dus geen aanwijzingen op voor het opnemen van het halsgebied in de bestralingsvelden.

Hoofdstuk VII

SANDWICHMETHODE

VII.1 TOEPASSING

In de periode 1960 — 1973 werden 93 patiënten behandeld met de sandwichmethode, dat is operatie met voor- (2000 rad) en nabestraling (4000 rad). Het larynxcarcinoom stadium II, III en IV werd bij voorkeur op deze wijze behandeld. Bij 9 patiënten met een supraglottisch larynxcarcinoom stadium I werd de sandwichmethode ook toegepast. Op grond van tumorlocalisatie en uitbreiding was 78 maal een laryngectomie noodzakelijk. Behoudende larynxchirurgie werd bij 15 patiënten mogelijk geacht. Een horizontale hemilaryngectomie werd 13 maal uitgevoerd, een verticale hemilaryngectomie eenmaal. Eenmaal werd een chordectomie verricht waarbij tevens werd voorbestraald en nabestraald.

Tabel 27.

LOCALISATIE EN UITBREIDING BIJ 93 PATIËNTEN BEHANDELD MET DE SANDWICHMETHODE

Stadium	Aantal	T.N.M.	Glottisch carcinoom	Supra- glottisch carcinoom	Subglottisch carcinoom
I	9	$T_{1A}N_0M_0$ $T_{1B}N_0M_0$	— —	3 6	— —
II	20	$T_2N_0M_0$	7	13	—
III	59	$T_3N_0M_0$ $T_4N_0M_0$ $T_{1-4}N_{1-2}M_0$	7 1 2	13 14 21	— — 1
IV	5	$T_{1-4}N_3M_0$	3	2	—
Totaal	93		20	72	1

Metastasering naar de regionale lymfeklierstations was op het moment van de diagnose reeds duidelijk bij 29 patiënten. De halsdissectie werd in de regel (26/29) in één operatie met de (partiële) laryngectomie uitgevoerd. Op grond van de tijdens de operatie gedane bevindingen werd bij drie patiënten afgeweken van bovenstaande gedragslijn. Bij twee patiënten bleek de lymfeklier zodanig aan de carotis gefixeerd te zijn dat afgezien werd van een volledige halsdissectie, de tumor werd zo goed mogelijk verwijderd. Bij één patiënt werd na de voorbestraling geen klier met metastase meer aangetroffen, de cytologische punctie van de lymfeklier was, voor het starten van de voorbestraling, positief.

VII.2 RESULTATEN

Ondanks de gecombineerde behandeling van zowel radiotherapie als chirurgie, overleed bijna een derde (29/93) van het aantal patiënten met tumor. In leven zonder aantoonbare tumor, met een follow-up van minimaal twee jaar is 54% (50/93). Zonder dat tumorrecidief was aangetoond overleden 14 patiënten (15%). Bij 10 patiënten uit deze groep had de behandeling langer dan twee jaar voor het overlijden plaats gevonden.

Tabel 28.

BEHANDELINGSRESULTATEN VAN 78 PATIËNTEN BEHANDELD MET LARYNGECTOMIE MET VOORBESTRALING EN NABESTRALING, follow-up minimaal twee jaar.

Stadium	Aantal	T.N.M	Overleden met tumor		Overleden zonder tumor		In leven zonder aantoonbare tumor		Subglott. carc.
			Glott. carc.	Supraglott. carc.	Glott. carc.	Supraglott. carc.	Glott. carc.	Supraglott. carc.	
I	4	T _{1B} N ₀ M ₀	—	—	—	—	—	4	—
II	17	T ₂ N ₀ M ₀	—	1	—	1	5	10	—
III	52	T ₃₋₄ N ₀ M ₀ T ₁₋₄ N ₁₋₂ M ₀	3	7	1	8	4	9	—
			1	8	—	1	1	8	1
IV	5	T ₁₋₄ N ₃ M ₀	2	2	—	—	1	—	—
Totaal	78		6	18	1	10	11	31	1

Tabel 29.

BEHANDELINGSRESULTATEN VAN 15 PATIËNTEN BEHANDELD MET PARTIELE LARYNXRESECTIE MET VOORBESTRALING EN NABESTRALING, follow-up minimaal twee jaar.

Stadium	Aantal	T.N.M	Overleden met tumor	Overleden zonder tumor	In leven zonder aantoonbare tumor
I	5	T _{1A+B} N ₀ M ₀	1	1	3
II	3	T ₂ N ₀ M ₀	—	1	2
III	7	T ₃₋₄ N ₀ M ₀ T ₁₋₄ N ₁₋₂ M ₀	2	—	1
			2	1	1
Totaal	15		5	3	7

3 en 5 jaars overleving

Voor het berekenen van de drie en vijf jaars overleving van deze groep van 93 patiënten hebben respectievelijk 82 en 62 patiënten een voldoende follow-up.

3 jaars overleving		5 jaars overleving	
absolute overleving	64% (52/82)	absolute overleving	55% (34/62)
„determinate” overleving	68% (52/76)	„determinate” overleving	62% (34/55)
overleden met tumor	30% (24/82)	overleden met tumor	34% (21/62)

drie en vijfjaars overleving van patiënten BEHANDELD MET SANDWICH-METHODE

VII.2.1 Stadium I

In enkele gevallen van het supraglottisch carcinoom stadium I werd aan de sandwichmethode de voorkeur gegeven. Van de 26 patiënten met een supraglottisch larynxcarcinoom stadium I werden er 9 op die wijze behandeld. Met tumor overleed één patiënt. In leven zonder aantoonbare tumor zijn thans nog 7 patiënten, alle patiënten hebben een follow-up van 3 jaar of langer.

VII.2.2 Stadium II

Het endolaryngeale carcinoom dat zich uitgebreid heeft buiten de regio van oorsprong en/of aanleiding heeft gegeven tot verminderde beweeglijkheid van de stembanden werd 63 maal gediagnostiseerd. Combinatie van chirurgie en radiotherapie in de vorm van de sandwichmethode werd 20 maal toegepast. Met tumor overleed één patiënt. In leven zonder aantoonbare tumor met een follow-up van minimaal twee jaar zijn thans nog 17 patiënten (85%). De drie en vijf jaars overlevingsresultaten zijn respectievelijk 93% (13/14) en 100% (9/9) (determinate.)

VII.2.3 Stadium III

Het merendeel van de patiënten dat met de sandwichmethode werd behandeld leed aan larynxcarcinoom stadium III. Van alle 113 patiënten met larynxcarcinoom stadium III werd bijna de helft (59 patiënten) op deze wijze behandeld.

Met tumor overleden 23 patiënten (39%). In leven zonder aantoonbare tumor, met een follow-up van minimaal twee jaar, zijn thans nog 25 patiënten. De overige patiënten (11) overleden zonder dat recidieftumorgroei was aangetoond. Voor het berekenen van de drie en vijf jaars overleving van deze groep van 54 patiënten hebben respectievelijk 52 en 42 patiënten een voldoende follow-up.

3 jaars overleving		5 jaars overleving	
absolute overleving	59% (31/52)	absolute overleving	45% (19/42)
„determinate” overleving	63% (31/49)	„determinate” overleving	53% (19/36)
overleden met tumor	34% (18/52)	overleden met tumor	40% (17/42)

drie en vijf jaars overleving van het LARYNXCARCINOOM STADIUM III, BEHANDELD MET SANDWICHMETHODE

VII.2.4 Stadium IV

Vijf maal werd de sandwichmethode toegepast indien er sprake was van een larynxcarcinoom stadium IV. Slechts één patiënt werd met succes behandeld.

VII.2.5 Recidieven en metastasen

Na de primaire therapie werd bij één derde van de met de sandwichmethode behandelde patiënten (33/93) lokaal, regionaal of op afstand tumorgroei gevonden. Bij 14 patiënten werd lokaal recidieftumorgroei gevonden (stadium II 1x, stadium III 12x en stadium IV 1x). Bij 7 hiervan werd tevens in de hals tumorgroei gevonden; drie maal betrof dit een metastase, vier maal recidieftumorgroei. Bij de patiënten waarbij een lokaal recidief gevonden werd en herhaalde tumorgroei in de hals aan de geopereerde zijde (halsdissectie) was het niet altijd duidelijk of de herhaalde tumorgroei in de hals een recidief was van de eerder behandelde lymfekliermetastase dan wel doorgroei (of metastase) van het lokaal recidief. Bij 8 patiënten werd tumorgroei in de hals gevonden zonder tekenen van lokaal recidieftumorgroei; bij 5 patiënten was dit een metastase, bij 3 patiënten een recidief van de eerder behandelde halskliermetastase. Bij 11 patiënten werden metastasen op afstand aangetroffen terwijl er geen tekenen waren die wezen op een lokaal recidief of regionale metastasen.

Tabel 30.

LOCAAL RECIDIEF, REGIONALE TUMORGROEI (RECIDIEF & METASTASE) EN METASTASEN OP AFSTAND, BIJ 33 PATIËNTEN BEHANDELD MET DE SANDWICHMETHODE

Stadium	Lokaal recidief (14 patiënten)			Uitsluitend regionaal tumorgroei (8 patiënten)		Uitsluitend metastasen op afstand (11 patiënten)
	Lokaal recidief	Lokaal en regionaal recidief	Lokaal en regionale metastase	Regionale metastase	Regionaal recidief	
I (9 patiënten)	—	—	—	2	—	—
II (20 patiënten)	1	—	—	—	—	1
III (59 patiënten)	6	3	3	3	1	9
IV (5 patiënten)	—	1	—	—	2	1

Het lokaal recidief, de regionale tumorgroei en/of de metastase op afstand was in ons materiaal binnen twee jaar na de eerste behandeling reeds gediagnosticeerd bij 30 van de 33 patiënten. Slechts bij 3 patiënten was de „tumolvrije” periode langer, respectievelijk 28, 30 en 40 maanden na de eerste behandeling. Hoewel een groot deel van de recidieven en metastasen in principe bereikbaar lijkt voor curatieve secundaire therapie blijkt het resultaat in onze serie slecht te zijn. Slechts 4 patiënten werden met succes behandeld voor hun recidief. Drie van deze vier patiënten hebben een follow-up van meer dan 5 jaar.

VII.2.6 Postoperatieve complicaties (pharyngocutane fistel)

De pharyngocutane fistel, een van de meest frequente postoperatieve complicaties, wordt niet vaker aangetroffen na een voorbestraling dan wanneer geen voorbestraling heeft plaatsgevonden.

Bij 66 patiënten, na laryngectomie, voorbestraald met 2000 rad (inclusief 6 patiënten voorbestraald met 1500 rad), werden 8 (12% 8/66) pharyngocutane fistels gezien. Het aantal pharyngocutane fistels na laryngectomie zonder voorbestraling (35 patiënten) is 5 (14%). Indien de laryngectomie gecombineerd

wordt met een halsdissectie (31 patiënten) is de kans op het optreden van een pharyngocutane fistel groter. Van 26 patiënten voorbestraald met 2000 rad werd bij 7 (27%) een fistel gezien. Bij 5 patiënten geopereerd (laryngectomie met halsdissectie) zonder voorbestraling trad geen fistelvorming op. Daar de veldgrenzen van de voorbestraling slechts bepaald worden door grootte en localisatie van de primaire tumor, kan het verschil in optreden van de pharyngocutane fistels na laryngectomie, of na laryngectomie en aansluitende halsdissectie slechts verklaard worden door het verschil van beide operaties.

VII.3 DISCUSSIE

Hoewel voorkeur bestond voor behandeling met de sandwichmethode voor patiënten met een larynxcarcinoom stadium II, III en IV (totaal 188 patiënten) bleek deze behandeling bij 84 patiënten wel toegepast te zijn terwijl bij 57 patiënten alleen radiotherapie en bij 47 patiënten chirurgie (bij 15 patiënten tevens gecombineerd met radiotherapie, maar niet als sandwichmethode) was toegepast. Radiotherapie alléén werd gegeven indien op grond van medische en/of sociale redenen chirurgie gecontraïndiceerd was of wanneer de patiënten operatie weigerden. Indien alleen chirurgie werd verricht betrof het veelal carcinomen gelocaliseerd op één stemband zonder uitbreiding buiten de regio van oorsprong maar met beperkte of opgeheven mobiliteit (T_2 en T_3 U.I.C.C. 1972). Dit carcinoom is volgens de T.N.M. classificatie van de U.I.C.C. 1962 een T_2 en met name in het begin van deze geëvalueerde periode werden de glottische carcinomen T_2 U.I.C.C. 1962 uitsluitend chirurgisch behandeld. Enkele malen werd de chirurgische therapie wel gecombineerd met een radiotherapeutische behandeling maar gebeurde dit niet als sandwichmethode. Volledige nabestraling werd toegepast indien op grond van het histologisch onderzoek van het operatiepreparaat bleek dat de tumor zich verder had uitgebreid dan op grond van het diagnostisch onderzoek aanvankelijk werd aangenomen, veelal betrof het hier de eerder aangedeude groep T_2 (U.I.C.C. 1962). Soms werd slechts een voorbestraling (1500 rad) gegeven indien op grond van een vroegere halsbestraling een totale tumordosis niet mogelijk werd geacht. Bij 8 patiënten werd uitsluitend chirurgie toegepast waarbij de gronden waarop dit gebeurde bij dit retrospectieve onderzoek niet achterhaald konden worden.

Met betrekking tot tumorlocalisatie en -uitbreiding zijn slechts de groepen patiënten behandeld met radiotherapie alléén en die behandeld met de sandwichmethode vergelijkbaar. De patiënten behandeld met chirurgie alléén zijn wat betreft tumorlocalisatie en -uitbreiding een geselecteerde groep, en deze is wat betreft prognose, hoewel ingedeeld in hetzelfde stadium (zie hoofdstuk VI.2.3) niet vergelijkbaar. Daar het intercurrent overlijden in de groep uitsluitend met radiotherapie behandelde patiënten groter is, is vergelijking van alleen absolute of „determinate” overleving niet maatgevend. Om deze reden zal tevens het aantal patiënten worden vergeleken dat ondanks therapie aan of met tumor is overleden. Vergelijking van de behandelingsresultaten van de chirurgisch behandelde patiënten eventueel in combinatie met radiotherapie maar niet als sandwichmethode is om eerder genoemde reden niet goed mogelijk, daar het hier geen gelijkwaardige patiëntengroep betreft.

Stadium I. Voor het supraglottisch carcinoom stadium I ($T_{1A,B}N_0M_0$) blijken de behandelingsresultaten niet duidelijk te worden beïnvloed door de sandwichmethode. De resultaten behaald met de sandwichmethode (9 patiënten behandeld, één patiënt overleed met tumor, 7/8 determinate 3 jaars overleving) en die met radiotherapie alléén (15 patiënten behandeld, geen patiënt overleed met tumor, 15/15 determinate 3 jaars overleving) zijn niet verschillend. Gezien het behoud van de larynx met radiotherapie alléén dient bij deze kleine supraglottische tumoren aan radiotherapie dan ook de voorkeur gegeven te worden.

Stadium II. Bij het endolaryngeale carcinoom dat zich uitgebreid heeft buiten de regio van oorsprong en/of aanleiding heeft gegeven tot verminderde beweeglijkheid blijken de resultaten van de sandwichmethode superieur aan die van radiotherapie alleen. Van de 20 patiënten behandeld met de sandwichmethode overleed één patiënt met tumor, 13/14 determinate 3 jaars overleving. Van de 27 patiënten behandeld met radiotherapie alléén overleden 8 patiënten met tumor, 15/23 determinate 3 jaars overleving. Hoewel de groepen niet aselekt zijn is onderlinge vergelijking wel toelaatbaar. De selectie is namelijk niet gemaakt op grond van aard, localisatie of uitbreiding van het carcinoom doch uitsluitend bepaald door de algemene toestand van de patiënt of door weigeren van de operatie.

Stadium III. De prognose van het larynxcarcinoom stadium III is ook bij de behandeling volgens de sandwichmethode slechts matig. Van het totaal aantal patiënten uit deze groep (59 patiënten) overleed 40% met tumor, determinate 3 jaars overleving 63%. Van belang voor de prognose blijkt het al of niet aanwezig zijn van lymfekliermetastasen op het moment van diagnose. Ondanks de toegepaste sandwichmethode als behandeling van de primaire tumor en de halsdissectie als behandeling van de lymfekliermetastase overleed bijna de helft (11/24) van deze patiënten met tumor. Indien uitsluitend op grond van locale tumoruitbreiding classificatie als larynxcarcinoom stadium III was aangewezen, was de prognose iets gunstiger. Van deze groep overleed een derde (12/35) met tumor. Slechts 25 patiënten met een larynxcarcinoom stadium III werden behandeld met radiotherapie alléén. Bij 19 patiënten was classificatie als stadium III aangewezen op grond van uitbreiding van de primaire tumor, bij 6 patiënten waren een of meerdere palpabele lymfekliermetastasen gediagnostiseerd. Meer dan de helft (14/25) van de patiënten overleed met tumor (determinate 3 jaars overleving 35%).

Stadium IV. Indien er sprake was van gefixeerde lymfekliermetastasen bleek de prognose ook na toepassen van de sandwichmethode slecht. Slechts één van de vijf patiënten waarbij de primaire tumor met de sandwichmethode werd behandeld en de lymfekliermetastase(n) met een radicale halsdissectie werd verwijderd leeft thans nog zonder dat een tumor recidief aantoonbaar is. De prognose is na de sandwichmethode dus niet gunstiger dan wanneer alleen radiotherapie wordt toegepast (5 patiënten behandeld, één patiënt leeft nog na aanvullende halsdissectie). Het aantal patiënten in onze serie met een larynxcarcinoom stadium IV (totaal 12 patiënten) is echter klein. Om deze reden kan daarom aan bovenstaande gegevens geen grond worden ontleend waarop de sandwich-

methode als behandeling voor de primaire tumor en een aansluitende halsdissectie van de metastasen verlaten moet worden.

Recidieven en metastasen. Indien na primaire therapie opnieuw tumorgroei wordt gevonden is dit in de regel binnen twee jaar na de primaire therapie (30/33), slechts bij één patiënt (1/33) werd het recidief gediagnostiseerd na het derde jaar na de primaire therapie. Bij 14 patiënten (14/93, 15%) werd een lokaal recidief gevonden, bij 8 patiënten (8/93, 9%) alleen regionale tumorgroei waarbij in 5 gevallen sprake is van het klinisch manifest worden van een metastase. Deze metastase moet op moment van de primaire therapie reeds subklinisch aanwezig zijn geweest (of tijdens operatie door tumorceluitzaaiing zijn ontstaan) daar tijdens de operatie geen palpabele lymfeklieren werden gevonden en omdat dit de enige localisatie van tumorgroei bleek te zijn. De primaire therapie (sandwich-methode voor de primaire tumor, halsdissectie voor de lymfogene metastasen) blijkt als lokale therapie voor 17 patiënten (17/93, 18%) onvoldoende te zijn geweest. Voor het larynxcarcinoom stadium III blijkt de primaire therapie lokaal bij 14 patiënten (14/59, 24%) onvoldoende te zijn geweest. Dat toch meer patiënten met tumor zijn overleden komt doordat tevens 9 patiënten (9/59, 15%) overleden zijn aan metastasen op afstand, terwijl de therapie lokaal succesvol leek.

Bij 22 van de 33 patiënten met opnieuw tumorgroei betreft de herhaalde tumorgroei een lokaal (-rand) recidief of een regionaal recidief en/of metastasen. In principe kan secundaire therapie dus curatief zijn. In onze serie was echter slechts bij 4 patiënten secundaire behandeling succesvol. Een frequente, nauwgezette controle in de eerste twee jaar na de primaire therapie kan leiden tot een eerdere diagnostisering van het recidief en hierdoor mogelijk gunstiger resultaten geven dan tot nu toe het geval bleek.

De in de literatuur wel aangegeven mogelijkheid de resultaten te verbeteren met een electieve halsdissectie (waarbij de halsdissectie als routine wordt uitgevoerd dus ook als er geen halskliermetastasen aantoonbaar zijn) vindt in ons materiaal geen duidelijke steun. Volgens deze criteria zouden 49 patiënten met supraglottisch carcinoom (met name het supraglottisch carcinoom zou voor een electieve halsdissectie in aanmerking komen) voor een electieve halsdissectie in aanmerking zijn gekomen. Bij deze 49 patiënten ontwikkelde zich slechts bij 5 patiënten een halskliermetastase als enige hernieuwde tumorgroei. Van deze 5 patiënten bleken er nog twee curatief behandeld te kunnen worden. Dit betekent dat om de resterende 3 patiënten mogelijk te hebben kunnen redden 49 patiënten een electieve halsdissectie zouden hebben moeten ondergaan. In een studie betreffende 290 determinate gevallen van supraglottisch carcinoom (*Shah 1977*) bleek eveneens dat het verrichten van een electieve halsdissectie geen grote invloed heeft op het uiteindelijke resultaat.

Hoofdstuk VIII

EVALUATIE VAN DE BEHANDELINGSRESULTATEN

De resultaten behaald met de diverse therapeutische methoden voor de verschillende stadia van het larynxcarcinoom zijn in de vorige hoofdstukken beschreven. Hierdoor is inzicht verkregen in de eigen behandelingsresultaten en is vergelijking met resultaten van andere centra met andere behandelingsmethoden mogelijk.

De behaalde resultaten, het indelen van het larynxcarcinoom in classificatiesystemen en stadia en de toegepaste behandelingen worden door vele auteurs echter zo verschillend genoteerd dat vergelijking vaak moeilijk of onmogelijk is. In de inleiding werd hier reeds op gewezen. Behandelingsresultaten berekend volgens de absolute overleving (crude survival) geven de behaalde resultaten slecht weer. Het aantal patiënten dat intercurrent overlijdt of wegens onvoldoende gegevens niet in de follow-up is op te nemen is vaak groot. Om deze factoren uit te schakelen wordt door enkele auteurs de overleving ook berekend over de „determinate” groep patiënten. Ook wordt wel de berekende actuariële (life time table) overleving gemeld. Helaas wordt dan niet altijd gezegd of deze berekend wordt uit de totale groep of uit de „determinate” groep patiënten. Anderen vermelden slechts het percentage patiënten dat ondanks alle ingestelde therapieën tengevolge van het larynxcarcinoom of met het carcinoom aantoonbaar overlijdt (failure rate). Dat het verschil in de berekende percentages volgens de diverse methoden groot is blijkt uit de behandelingsresultaten vermeld in de publikaties van *Smith* (1973) en *Till* (1975). *Smith* geeft de behandelingsresultaten van 1632 patiënten weer als actuariële overleving, *Till* geeft van 10.989 patiënten de absolute overlevingsresultaten (zie tabel 31 e.v.). Het gebruik maken van één classificatie- en stageringssysteem biedt grote voordelen. Verheugend is dat in vrij veel recente publikaties het in 1972 voorgestelde classificatie- en stageringssysteem van de U.I.C.C. en de A.J.C. gebruikt worden.

Indien chirurgie of radiotherapie wordt toegepast, wordt niet altijd een nadere omschrijving van de gebruikte technieken gegeven. Zo wordt onder chirurgie in enkele publikaties een veelheid van chirurgische technieken verstaan. Ook dosering, fractionering, overall time, veldgrootte van de bestraling wordt niet altijd medegedeeld, veelal volstaat men met de uiterste doseringen (soms tot 9000 rad) te vermelden.

Bij de vergelijking van de behaalde resultaten van het Academisch Ziekenhuis te Leiden met die gepubliceerd in de literatuur werden slechts die publikaties gebruikt waarbij de tumoren waren geclassificeerd volgens het T.N.M. systeem 1972 of de A.J.C. stagering 1972. Van enkele belangwekkende publikaties, die om een van bovenstaande redenen niet voor vergelijking gebruikt kunnen worden, wordt echter wel melding gemaakt. Alle vermelde gegevens berusten op voldoende grote series om vergelijking mogelijk te maken.

VIII.1 LARYNXCARCINOOM STADIUM I

Behandelingsresultaten Academisch Ziekenhuis te Leiden.

	„determinate” 5 jaars overleving	absolute 5 jaars overleving
Stadium I glottisch carcinoom	92%	80%
Stadium I supraglottisch carcinoom	87%	82%

Ook uit de literatuur blijkt de gunstige prognose van het larynxcarcinoom stadium I. (Smith 1973: 93% actuariële 5 jaars overleving, Till 1975: 72% absolute 5 jaars overleving voor het glottisch larynxcarcinoom stadium I en 55% absolute 5 jaars overleving voor het supraglottisch larynxcarcinoom stadium I).

Chirurgie versus Radiotherapie

Indien de in de literatuur vermelde resultaten van chirurgie en radiotherapie vergeleken worden blijken deze weinig te verschillen (Vermund 1970, Hendrickson 1975). Ook de door Ogura (1975) behaalde resultaten met de chirurgische behandeling van het supraglottische larynxcarcinoom stadium I (stadium I en II volgens het stageringssysteem van Ogura respectievelijk 82% en 79%, „determinate” overleving) zijn vergelijkbaar met de in de literatuur vermelde resultaten behaald met radiotherapie alleen (Goepfert 1975).

De in het Academisch Ziekenhuis te Leiden behaalde resultaten (V.1.1, V.1.2) zijn tesamen met gegevens uit de literatuur weergegeven in tabel 31.

Tabel 31.

BEHANDELINGSRESULTATEN STADIUM I LARYNXCARCINOOM

Glottisch carcinoom		Supraglottisch carcinoom	
Vermund	(1970)◇86% (2) R.	Vermund	(1970)◇73% (2) R.
Vermund	(1970)◇85% (2) C.	Vermund	(1970)◇71% (2) C.
Leroux-Robert	(1974) 93% (2) C.	Olofsson	(1972) ‡ 47% (3) R.
Smith	(1973) 93% (1) —	Smith	(1973) ○ 86% (1) —
Hawkins	(1975) 96% (1) R.	Smith	(1973) ⊙ 94% (1) —
Sessions	(1975) 72% (3) C.	Taskinen	(1975) ○ 58% (3) R.
Jancovic	(1975) 76% (3) C.	Taskinen	(1975) ⊙ 45% (3) R.
Till	(1975) 72% (3) —	Ogura	(1975) ‡ 80% (2) C.
A.Z.L.	(1977) 92% (2) —	Till	(1975) 55% (3) —
		A.Z.L.	(1977) 87% (2) —

◇ T_{1A} 1972. ‡ Inclusief 6 N₁. ○ T_{1A}. ⊙ T_{1B}. ‡ 3 jaars overleving.

(1) actuariële overleving R. radiotherapie (of hoofdzakelijk radiotherapie)
 (2) „determinate” overleving C. chirurgie (of hoofdzakelijk chirurgie)
 (3) absolute overleving R. + C. Combinatie van radiotherapie en chirurgie
 — alle vormen van therapie toegepast.

De resultaten behaald in het Academisch Ziekenhuis te Leiden zijn ongeveer gelijk met de in de literatuur genoemde behandelingsresultaten. Chirurgie en radiotherapie werden beide toegepast. De resultaten behaald met beide vormen van therapie bleken ook in ons materiaal nagenoeg gelijk.

VIII.2 LARYNXCARCINOOM STADIUM II

Behandelingsresultaten Academisch Ziekenhuis te Leiden.

	„determinate” 5 jaars overleving	absolute 5 jaars overleving
Stadium II glottisch carcinoom	76%	67%
Stadium II supraglottisch carcinoom	6/7	6/9

De prognose van het endolaryngeale carcinoom met uitbreiding buiten de regio van oorsprong met een normale en/of verminderde stembandmobiliteit of tumoren beperkt tot de regio van oorsprong maar met beperking van de mobiliteit van één of beide stembanden is volgens Smith (1973) 85% actuariële overleving voor het glottisch carcinoom en 82% actuariële overleving voor het supraglottisch carcinoom. De absolute 5 jaars overleving voor het glottisch carcinoom en het supraglottisch carcinoom stadium II is respectievelijk 60% en 48% (Till 1975).

Chirurgie versus Radiotherapie

Uit de publikatie van Vermund (1970) en uit de ervaring van onder andere Mårtensson (1967) en Ennuyer (1975) blijkt dat de beste overlevingskansen bij de behandeling van het larynxcarcinoom stadium II verwacht kunnen worden na chirurgische behandeling eventueel in combinatie met radiotherapie. Zo ziet Mårtensson een 47% 5 jaars overleving van het endolaryngeale carcinoom, met bewegingsbeperking van de stemband, behandeld met alleen radiotherapie en 74% 5 jaars overleving bij chirurgisch behandelde patiënten. Anderen, waaronder Hendrickson (1975) en Ennuyer (1975), zien echter weinig verschil in de behaalde resultaten met radiotherapie alléén. Hoewel beiden de beste resultaten behaalden met een gecombineerde therapie, presenteren ze goede resultaten met radiotherapie alléén. De door Ennuyer behaalde resultaten met radiotherapie alléén, respectievelijk 52% absolute en 70% „determinate” 5 jaars overleving, zijn gelijk aan die van Hawkins (1975). Hawkins, werkzaam in een instituut waarin alle larynxcarcinomen primair bestraald worden, geeft als 5 jaars overleving van het glottisch larynxcarcinoom stadium II 60% absolute en 73% actuariële overleving.

De behaalde resultaten in het Academisch Ziekenhuis te Leiden zijn tesamen met gegevens uit de literatuur weergegeven in tabel 32.

Tabel 32
BEHANDELINGSRESULTATEN STADIUM II LARYNXCARCINOOM

Glottisch carcinoom			Supraglottisch carcinoom		
Mårtensson	(1967)	◇‡ 63% 2 R.	Jancovic	(1975)	51% 3 R.
Mårtensson	(1967)	◇‡+ 74% 2 C.	Wang	(1973)	77% 2 R.
Mårtensson	(1967)	◇‡+ 47% 2 R.	Fini-Storchi	(1973)	76% 3 R. + C.
Jancovic	(1975)	55% 3 R.	Fini-Storchi	(1973)	67% 3 C.
Sessions	(1975)	‡‡ 69% 2 C.	Smith	(1973)	82% 1 —
Hawkins	(1975)	# 73% 1 R.	Bataini	(1974)	66% 3 R.
Ennuyer	(1975)	70% 2 R.	Till	(1975)	56% 3 —
Smith	(1973)	85% 1 —	A.Z.L.	(1977)	6/7 2 —
Till	(1975)	60% 3 —			
A.Z.L.	(1977)	76% 2 —			
Piquet	(1973)	glottisch en supraglottisch stadium II 70% (2) C.			
Richard	(1973)	glottisch en supraglottisch stadium II 60% (2) R. + C.			
Lowry	(1975)	glottisch en supraglottisch stadium II 86% (2) —			
A.Z.L.		glottisch en supraglottisch stadium II 78% (2) —			

◇ met succes behandelde recidieven niet meegerekend

‡+ verminderde mobiliteit

‡ normale mobiliteit

‡‡ tumoren met subglottische uitbreiding worden niet meegerekend

inclusief 4 patiënten met lymfekliermetastasen.

- | | | |
|---|--------------------------|---|
| 1 | actuariële overleving | R. radiotherapie (of hoofdzakelijk radiotherapie) |
| 2 | „determinate” overleving | C. chirurgie (of hoofdzakelijk chirurgie) |
| 3 | absolute overleving | R. + C. combinatie van radiotherapie en chirurgie |
| | | — alle vormen van therapie toegepast. |

De resultaten behaald in het Academisch Ziekenhuis te Leiden zijn vergelijkbaar met de resultaten genoemd in de diverse publikaties. Zowel radiotherapie als chirurgie werden in onze serie als primaire therapie toegepast. Ook in onze serie is de kans op curatie het grootst na een chirurgische behandeling in combinatie met radiotherapie. Van de 20 patiënten behandeld met de sandwichmethode overleed slechts één patiënt (5%) met tumor (follow-up minimal twee jaar, 13/14, 9/9 resp. 3 en 5 jaars overleving). Soortgelijke goede resultaten behaald met een gecombineerde therapie worden ook door *Goldman* (1975) en *Hendrickson* (1975) beschreven. Beiden classificeren echter hun patiëntenmateriaal volgens het T.N.M. systeem van 1962 zodat vergelijking in tabel 32 niet mogelijk is. Indien alleen radiotherapie werd toegepast waren de resultaten in ons materiaal minder gunstig. Met tumor overleden 8 (30%) van de 27 op deze wijze behandelde patiënten (follow-up minimaal twee jaar). De 3 jaars „determinate” overleving is 15/23. *Bryce* (1972), *Marshall* (1972), *Hawkins* (1975) wijzen echter op de goede resultaten behaald met radiotherapie alléén. Vooral als de stembandmobiliteit nog ongestoord is, is behandeling met radiotherapie alléén als primaire therapie te overwegen (*Vermund* 1970).

VIII.3 LARYNXCARCINOOM STADIUM III

Behandelingsresultaten Academisch Ziekenhuis te Leiden.

	„determinate” 5 jaars overleving	absolute 5 jaars overleving
Stadium III glottisch carcinoom	50%	40%
Stadium III supraglottisch carcinoom	45%	39%

VIII.3.1 Larynxcarcinoom stadium III ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$)

De prognose van het larynxcarcinoom stadium III is, indien slechts de tumoren beschouwd worden waarbij op grond van tumorgrootte alléén classificatie als stadium III noodzakelijk is, volgens *Smith* 65% en 40% actuariële 5 jaars overleving voor T_3 en T_4 glottisch carcinoom en 76% en 55% 5 jaars overleving voor de T_3 en T_4 supraglottisch carcinoom. De 5 jaars overleving van de T_3 en T_4 carcinomen zijn volgens de publikatie van *Till* 47% en 31% voor het glottisch carcinoom en 38% en 30% voor het supraglottisch carcinoom. De percentages van *Till* zijn de absolute 5 jaars overlevingen.

Chirurgie versus Radiotherapie

Volledige opheffing van de mobiliteit van de stembanden wijst in de regel op diepe infiltratie door carcinoom (*Olofsson* 1972). Indien van diepe infiltratie of groei buiten de larynx sprake is geeft radiotherapie alléén onvoldoende resultaten (*Struben* 1961, *Ogura* 1975). *Bryce* (1972), *Marshall* (1972) en *Hawkins* (1975) allen werkzaam in het Ontario Cancer Institute wijzen echter op de mogelijkheid dat ook het larynxcarcinoom stadium III (in hun publikaties veelal het T_3 glottisch larynxcarcinoom) met radiotherapie alléén met succes kan worden behandeld, na radiotherapie alléén is de 5 jaars overleving 50% (actuarieel) van het glottisch larynxcarcinoom stadium III. Ook *Ennuyer* (1975) ziet na radiotherapie alléén van het glottisch larynxcarcinoom stadium III (in zijn studie het larynxcarcinoom $T_3N_0M_0$) goede resultaten, namelijk 63% „determinate” 5 jaars overleving. Met een combinatie therapie (operatie met een volledige nabestraling) worden in deze publikatie betere resultaten gemeld, een 76% determinate vijf jaars overleving voor het T_3 , T_4 larynxcarcinoom. Lang niet overal worden met radiotherapie alléén deze goede resultaten behaald. Hierom wordt in vele klinieken chirurgie in combinatie met radiotherapie als primaire therapie toegepast. Dat de combinatie van radiotherapie en chirurgie de behaalde resultaten verbetert blijkt onder andere uit de publikaties van *Goepfert*, *Leroux-Robert*, *Hendrickson* en *Ennuyer*. De voorbestraling geniet bij de meeste auteurs de voorkeur, een geplande postoperatieve bestraling wordt in een klein aantal centra als voorkeurstherapie toegepast. De sandwichmethode wordt weinig gebruikt. *Goldman* meent dat een voorbestraling van 5000 rad de optimale voorbestraling is. De door hem behaalde resultaten bij de behandeling van 68 patiënten met een „advanced” larynxcarcinoom zijn 59% absolute en 86% actuariële 5 jaars overleving. Deze resultaten zijn beter dan vele andere gemeld in de literatuur.

Opgemerkt dient echter te worden dat de tumoren geclassificeerd zijn volgens het T.N.M. systeem van 1962 en dat in de bestudeerde periode (langer dan 10 jaar) slechts gepubliceerd wordt over 68 patiënten. *Skolnik* (1975) behandelde zijn patiënten zowel met een voorbestraling van 2000 R. als met een voorbestraling van 5000 R. Op grond van betere resultaten behaald met de laag gedoseerde voorbestraling (46% 5 jaars overleving) vergeleken met een hoog gedoseerde voorbestraling (23% 5 jaars overleving) geeft hij aan de voorbestraling met 2000 R. de voorkeur. Op grond van bovenstaande gegevens lijkt de sandwich-methode met een voorbestraling van 2000 rad en een nabestraling van 4000 rad theoretisch een acceptabele keuze.

De resultaten behaald in het Academisch Ziekenhuis te Leiden zijn samen met de gegevens uit de literatuur weergegeven in tabel 33.

Tabel 33.

BEHANDELINGSRESULTATEN $T_{3-4}N_0M_0$

Glottisch carcinoom		Supraglottisch carcinoom	
Mårtensson	(1967)◇ 19% 2 R.	Vermund	(1970) † 10% 2 R.
Mårtensson	(1967)◇ 54% 2 R. + C.	Vermund	(1970) † 56% 2 C.
Vermund	(1970) † 14% 2 R.	Wang	(1973) ‡ 45% 2 R.
Vermund	(1970) † 35% 2 R.	Fini-Storchi	
Leroux-Robert	(1974)◇ 56% 2 R. + C.		(1973) ‡ 58% 2 R. + C.
Leroux-Robert	(1974) † 26% 2 R. + C.	Ogura	(1975)◇ 33% 2 R.
Ennuyer	(1975) 76% 2 R. + C.	Ogura	(1975)◇ 66% 3 C.
Ennuyer	(1975)◇ 63% 2 R.	Bataini	(1975) # 36% 2 R.
Hawkins	(1975) 50% 1 R.	Jancovic	(1975) ‡ 24% 3 R.
Ogura	(1975) 66% 2 R. + C.	Smith	(1973)◇ 76% 1 —
Smith	(1973)◇ 65% 1 —	Smith	(1973) † 55% 1 —
Smith	(1973) † 40% 1 —	Till	(1975)◇ 38% 3 —
Till	(1975)◇ 47% 3 —	Till	(1975) † 30% 3 —
Till	(1975) † 31% 3 —	A.Z.L.	(1977) 40% 2 —
A.Z.L.	(1977) 54% 2 —		

$T_3N_0M_0 + T_4N_0M_0$ Glottisch + supraglottisch carcinoom			
Piquet	(1975)	48%	2 C.
Richard	(1975)	39%	3 R.
Lowry	(1975)	52%	2 C. + R.
A.Z.L.	(1977)	46%	2 —

- 1 actuariële overleving R. radiotherapie (of hoofdzakelijk radiotherapie)
- 2 „determinate” overleving C. chirurgie (of hoofdzakelijk chirurgie)
- 3 absolute overleving R. + C. combinatie van radiotherapie en chirurgie
— alle vormen van therapie toegepast.

◇ T_3 † T_4 ‡ genezing van het recidief niet meegerekend.

patiënten intercurrent overleden binnen 2 jaar na het begin van de therapie worden gerekend met tumor overleden te zijn.

‡ inclusief enkele patiënten met lymfekliermetastasen.

De beste resultaten worden behaald indien een gecombineerde radiotherapeutische-chirurgische behandeling wordt toegepast. De in ons centrum behaalde resultaten zijn ongeveer gelijk aan die van *Mårtensson* (operatie en nabestraling) en van *Ogura* (operatie en voorbestraling) maar zijn minder gunstig dan die van *Goldman* (voorbestraling en operatie) en *Fini-Storchi* en *Ennuyer* (operatie en volledige nabestraling). De door *Goldman* behaalde resultaten zijn niet in tabel 33 opgenomen omdat zijn materiaal gecodeerd werd volgens het T.N.M. systeem van 1962. De in ons centrum gegeven voorbestraling van 2000 rad zou echter volgens *Skolnik* zeker zo goed zijn als de door *Goldman* gegeven voorbestraling van 5000 rad, zodat het verschil in de behaalde resultaten hierdoor niet verklaard kan worden. Goed zijn ook de door *Hawkins* behaalde resultaten met radiotherapie alléén. Deze resultaten zijn duidelijk beter dan andere in de literatuur gepubliceerde behandelingsresultaten met radiotherapie alléén. De reden hiervan is niet duidelijk.

Het kleine supraglottische carcinoom dat op grond van uitbreiding buiten de larynx als T_4 gecodeerd moet worden (volgens *Ogura* „tumors of the marginal area”) wordt in de regel niet behandeld met een totale laryngectomie. In die situatie kunnen radiotherapie alléén (*Bataini*, *Goepfert*) of een partiële larynx-resectie (*Ogura*) overwogen worden. Beide behandelingsmogelijkheden geven ongeveer even goede resultaten.

VIII.3.2 LARYNXCARCINOOM STADIUM III ($T_{1-4}N_{1-2}M_0$)

Chirurgische behandeling van de lymfekliermetastasen geeft betere behandelingsresultaten dan een radiotherapeutische behandeling (*Vermund* 1970, *Mårtensson* 1967). Van de door *Goepfert* (1975) aangegeven mogelijkheid slechts de klinisch manifeste metastasen te verwijderen en hierna de hals geheel te bestralen zijn nog onvoldoende resultaten bekend.

De prognose van het larynxcarcinoom stadium III wordt in grote mate bepaald door de aanwezigheid van lymfekliermetastasen.

Tabel 34.

BEHANDELINGSRESULTATEN $T_{1-4}N_{1-2}M_0$

Wang	(1973)	29%	2 R.
Shah	(1974)	36%	2 C.
Richard	(1975)	39%	3 R.
Daley	(1975)	56%	2 R. + C.
Bataini	(1975)	76%	2 R. + C.
Bataini	(1975)	42%	3 R.
Smith	(1973)	52%	1 —
A.Z.L.	(1977)	50%	2 —

- 1 actuariële overleving R. radiotherapie (of hoofdzakelijk radiotherapie)
- 2 „determinate” overleving C. chirurgie (of hoofdzakelijk chirurgie)
- 3 absolute overleving R. + C. combinatie van radiotherapie en chirurgie
— alle vormen van therapie toegepast.

Onze resultaten zijn niet duidelijk afwijkend van die verkregen in centra die de metastasen bij voorkeur radiotherapeutisch behandelen. Er is geen argument aan te ontleen lymfekliermetastasen primair te bestralen. Het is daarbij technisch moeilijk zowel primaire tumor als de halslymfeklierketen volledig te bestralen.

VIII.4 LARYNXCARCINOOM STADIUM IV

Behandelingsresultaten Academisch Ziekenhuis te Leiden.

	„determinate” 5 jaars overleving	absolute 5 jaars overleving
Stadium IV larynxcarcinoom	25%	25%

Indien er sprake is van gefixeerde lymfekliermetastasen is de prognose slecht (Piquet 1973). In zijn patiëntenmateriaal zag hij geen enkele 5 jaars overleving voor het larynxcarcinoom met gefixeerde lymfekliermetastasen, voor het hypopharynxcarcinoom met N_3 halskliermetastasen was de 5 jaars overleving 6%. Vermund (1970) toont betere resultaten aan na chirurgie (11/77 5 jaars overleving) dan na radiotherapie (1/70 5 jaars overleving).

Tabel 35.

BEHANDELINGSRESULTATEN $T_{1-4}N_3M_{0-1}$

Vermund	(1970)	19% 2 C.
Vermund	(1970)	1% 2 R.
Bataini	(1975)	15% 3 R.
Wang	(1973)	16% 2 R.
Ogura	(1975)	3/6 2 R. + C.
Smith	(1973)	9% 1 —
Till	(1975)	10% 3 —
A.Z.L.	(1977)	25% 2 —

- | | |
|----------------------------|---|
| 1 actuariële overleving | R. radiotherapie (of hoofdzakelijk radiotherapie) |
| 2 „determinate” overleving | C. chirurgie (of hoofdzakelijk chirurgie) |
| 3 absolute overleving | R. + C. combinatie van radiotherapie en chirurgie |
| | — alle vormen van therapie toegepast. |

VIII.5 CARCINOMA IN SITU ($T_{1s}N_0M_0$)

Behandelingsresultaten Academische Ziekenhuis te Leiden.

	„determinate” 5 jaars overleving	absolute 5 jaars overleving
Larynxcarcinoom T_{1s}	100%	93%

Radiotherapie en chirurgie (chordectomie) geven goede resultaten (Miller 1971, Seiferth 1971). Van de 203 patiënten door Miller behandeld, overleden 5 patiënten (2½%) met tumor. Als primaire therapie paste Miller zowel endolaryngeale verwijdering door middel van de suspensielaryngoscoop als chordectomie en volledige irradiatie toe. Seiferth zag bij 80 behandelde patiënten 3 (3½%) recidieven van het carcinoma in situ en bij 4 patiënten (5%) een maligne ontaarding. Radiotherapie en chirurgie (chordectomie) gaven beide even goede resultaten.

HOOFDSTUK IX

CONCLUSIES

VOORSTEL TOT HET OPZETTEN VAN EEN KLINISCHE STUDIE VOOR HET LARYNXCARCINOOM STADIUM II EN III

IX.1 CONCLUSIES

De resultaten behaald in ons centrum zijn in de vorige hoofdstukken (V, VI, VII) beschreven en in hoofdstuk VIII vergeleken met resultaten vermeld in de literatuur. Opvallend in het literatuuronderzoek was dat een bepaalde vorm van therapie in verschillende instituten met zeer wisselend succes werd toegepast. Gezien deze onderling sterk uiteenlopende resultaten en het ontbreken van een clinical trial, leverde dit vergelijkend onderzoek onvoldoende gegevens om de sandwichmethode te verlaten of te handhaven voor het larynxcarcinoom stadium II en stadium III. Het is daarom aangewezen een klinische studie voor te stellen voor deze stadia. Het glottisch en het supraglottisch larynxcarcinoom stadium I, het larynxcarcinoom stadium IV en het carcinoma in situ behoeven niet in een klinische studie te worden opgenomen. Voor deze stadia van het larynxcarcinoom is het duidelijk wat voor ons de therapie van voorkeur is.

IX.1.1 STADIUM I.

Het glottisch larynxcarcinoom gelocaliseerd op één of beide stembanden met ongestoorde mobiliteit dient bij voorkeur primair volledig te worden bestraald (V.1.1.C). Ook indien tumorgroei tot in de voorste commissuur wordt waargenomen is bestraling de therapie van keuze (VI.1.1). De vraag of het supraglottisch carcinoom stadium I bij voorkeur behandeld dient te worden met volledige bestraling (o.a. *Goepfert* 1975) dan wel met hemilaryngectomie (o.a. *Ogura* 1975) is na literatuurstudie alléén niet te beantwoorden. Ons lijkt, gezien de in ons centrum behaalde resultaten, een volledige bestraling de therapie van keuze. Op grond van de goede resultaten behaald met radiotherapie alléén (V.1.2.A) die even goed zijn als die behaald met chirurgie, ook als deze als een sandwichmethode gecombineerd is met radiotherapie (VII.2, VII.3), komen wij tot bovenstaande conclusie. Mogelijk kan rubricering van het larynxcarcinoom volgens de histologische criteria zoals gegeven door *Jacobsson* (1975) in bepaalde gevallen leiden tot uitzonderingen op bovenstaande gedragslijn. Indien zou blijken dat lokaal recidieven bij tumoren van een hogere maligniteitsgraad significant meer voorkomen dan bij tumoren met lagere maligniteitsgraad, dan zou in deze gevallen voor chordectomie of hemilaryngectomie als primaire therapie gekozen kunnen worden.

IX.1.2 STADIUM IV

Het larynxcarcinoom stadium IV heeft een zeer slechte prognose. De prognose lijkt het minst ongunstig indien radiotherapie en chirurgie beide worden toe-

gepast (VIII.1.4). In ons beperkt materiaal (slechts 12 patiënten) is de sandwichmethode niet duidelijk beter dan wanneer chirurgie of radiotherapie alléén worden toegepast (VII.3). Een vergelijkend onderzoek tussen de verscheidene vormen van therapie voor het larynxcarcinoom stadium IV wordt bemoeilijkt door het gegeven dat het aantal patiënten klein is (van onze serie slechts 3%) en dat de algehele toestand van de patiënt in de regel zo slecht is dat chirurgische behandeling niet mogelijk is. Indien echter besloten wordt tot operatie dan zullen wij voorlopig de sandwichmethode blijven toepassen.

IX.1.3 CARCINOMA IN SITU

Carcinoma in situ heeft een goede prognose (V.5.1). Radiotherapie blijft onze therapie van keuze.

IX.2 VOORSTEL TOT EEN KLINISCHE STUDIE VOOR HET LARYNX-CARCINOOM STADIUM II EN III

De reden waarom en de therapie waarmee de sandwichmethode voor deze stadia vergeleken dient te worden is niet dezelfde. Hierop zal in de volgende paragrafen worden ingegaan.

IX.2.1 VOORSTEL TOT EEN KLINISCHE STUDIE VOOR HET LARYNX-CARCINOOM STADIUM II

De prognose van het endolaryngeale carcinoom dat zich uitgebreid heeft buiten de regio van oorsprong en/of aanleiding heeft gegeven tot een verminderde beweeglijkheid van één of beide stembanden is, indien behandeld met de sandwichmethode, goed. Slechts één van de twintig op deze wijze behandelde patiënten overleed met tumor (VII.2.2). De reden waarom een klinisch onderzoek voor het larynxcarcinoom stadium II wordt voorgesteld is dan ook niet gelegen in het feit dat de behandelingsresultaten behaald met de sandwichmethode onvoldoende zijn. Chirurgie betekent echter meestal een volledige laryngectomie hetgeen een bijzondere belasting voor de patiënt en voor zijn omgeving betekent. Het terugschrikken voor een mutilerende ingreep is er de oorzaak van dat thans in vele centra het larynxcarcinoom stadium II primair volledig bestraald wordt en slechts tot chirurgie wordt overgegaan indien de tumor na de bestraling niet is verdwenen of eerst na enige tijd recidiegroei is aangetoond. De resultaten behaald met radiotherapie alléén zijn minder dan die na chirurgie in combinatie met radiotherapie (Mårtensson 1967, Vermund 1970 en Ennuyer 1975) maar hier tegenover staat dat vele patiënten genezen zijn met behoud van de larynx (Hawkins 1975) en dat het lokaal recidief zich goed laat behandelen (Ballantyne 1974). Het is echter onvoldoende bekend (er bestaan geen klinische vergelijkende onderzoeken) hoeveel de prognose quoad vitam tussen beide behandelingsmethoden verschilt. Wij stellen daarom voor twee groepen samen te stellen waarbij de ene groep behandeld wordt met volledige irradiatie (6000 rad Co^{60}) van de primaire tumor terwijl de andere groep behandeld zal worden met de sandwichmethode. In beide groepen hoeft geen onderscheid gemaakt te worden tussen tumoren ontstaan in de glottische dan wel in de supraglottische regio. Het onderscheid

hiertussen blijkt bij het endolaryngeale carcinoom stadium II wat betreft de prognose niet van groot belang te zijn (V.2.1, V.2.2, de Jong 1975). Het onderscheid tussen normale mobiliteit en verminderde mobiliteit is voor de prognose van belang indien er grote verschillen bestaan wat betreft de endolaryngeale uitbreiding (VI.2.2, VI.2.3). Bij het indelen in de twee groepen zal met dat aspect wel rekening gehouden moeten worden.

IX.2.2 VOORSTEL TOT EEN KLINISCHE STUDIE VOOR HET LARYNX-CARCINOOM STADIUM III

Van de 59 patiënten met een larynxcarcinoom stadium III behandeld met de sandwichmethode overleed 40% met tumor (follow-up minimaal twee jaar). De 5 jaars overleving (VII.2.3) van het larynxcarcinoom stadium III is in onze serie, indien de sandwichmethode wordt toegepast, 45% absolute en 53% „determinate” overleving. Uit het literatuuronderzoek (VIII.1.3) lijken betere behandelingsresultaten mogelijk te zijn. Smith (1973) geeft de resultaten van 19 verschillende klinieken, deze verzamelde resultaten zijn beter dan die behaald in ons centrum. Een goed klinisch vergelijkend onderzoek (IX.1), waarbij één wijze van behandeling duidelijk beter is dan andere, ontbreekt echter zodat wij onvoldoende reden hebben de sandwichmethode als therapie van keuze te verlaten. Een klinisch vergelijkend onderzoek lijkt daarom aangewezen.

Daar de grootste kans op curatie van een carcinoom met diepe infiltratieve groei (fixatie van één of beide stembanden) of met groei buiten de larynx verkregen wordt na gecombineerde behandeling (VIII.1.3.1), is vergelijken van de sandwichmethode in een klinische studie met chirurgie alléén of radiotherapie alléén niet geïndiceerd. In een klinisch vergelijkend onderzoek zal de sandwichmethode als behandeling van de primaire tumor daarom vergeleken moeten worden met andere vormen van een gecombineerde therapie. De twee vormen van combinatie-therapie die in theorie in aanmerking komen om vergeleken te worden met de sandwichmethode zijn een hoog gedoseerde voorbestraling (> 4500 rad) en een volledige nabestraling (6000 rad). Het vergelijken van de sandwichmethode met een laag gedoseerde voorbestraling (2000 rad) is niet zinvol. Het is de opzet van dit klinisch vergelijkend onderzoek die methode te vinden waarbij het ontstaan van lokaal en/of regionaal recidief zoveel mogelijk wordt voorkomen. Indien namelijk recidief tumorgroei optreedt blijkt de prognose zeer ongunstig te zijn. Het formeren van een vergelijkingsgroep met alleen laag gedoseerde voorbestraling (2000 rad) is daarom niet aanvaardbaar.

Het klinisch vergelijkend onderzoek heeft betrekking op de wijze van behandeling van de primaire tumor. De regionale metastasen dienen chirurgisch te blijven worden behandeld (VIII.1.3.2), op grond van onze bevindingen kan het halsgebied buiten de bestralingsvelden gehouden worden (VI.4).

Sandwichmethode — hoog gedoseerde voorbestraling — volledige nabestraling.

Hoog gedoseerde voorbestraling (> 4500 rad). Goldman (1975), Constable (1975) zagen na een hoog gedoseerde voorbestraling goede resultaten die de indruk wekken beter te zijn dan de resultaten behaald in ons centrum met de sandwichmethode. Directe vergelijking is echter niet goed mogelijk omdat Goldman al zijn

materiaal rubriceert volgens het T.N.M. systeem 1962 en Constable in zijn publikatie de resultaten van het larynxcarcinoom stadium II, III en IV samen bewerkt. Indien hoog gedoseerde voorbestraling wordt toegepast en er tevens lymfekliermetastasen aanwezig zijn dan dient ook het halsgebied in de bestralingsvelden te worden opgenomen. Omdat operatie in de regel eerst mogelijk is drie maanden na het stellen van de diagnose (duur van de bestraling 5 à 6 weken, 6 weken afkoelingsperiode) moeten nu ook eventuele metastasen in het bestralingsveld worden opgenomen.

Het nadeel van hoog gedoseerde voorbestraling is het grote aantal ernstige postoperatieve complicaties. In zijn serie van 64 patiënten zag Goldman 47 ernstige postoperatieve complicaties, waaronder 21 langdurige pharyngocutane fistels en 4 carotisbloedingen. Ook Cachin (1976) zag na een hoog gedoseerde voorbestraling (5000 rad) bij de chirurgische behandeling van het hypopharynxcarcinoom bij 30% van de patiënten (5/16) carotisbloedingen. Dit grote aantal ernstige complicaties was de reden dat de hoog gedoseerde voorbestraling als combinatiebehandeling voor het hypopharynxcarcinoom verlaten is. Skolnik (1975) die voorbestraling van zowel 2000 R. als 5000 R. toepaste, zag eveneens na hoog gedoseerde voorbestraling twee maal zoveel postoperatieve complicaties (pharyngocutane fistels) dan na laag gedoseerde voorbestraling.

Hendrickson (1968) zag geen duidelijk verschillende resultaten indien hij hoog gedoseerde dan wel laag gedoseerde voorbestraling toepaste. Skolnik (1975) zag betere resultaten na laag gedoseerde voorbestraling dan na hoog gedoseerde voorbestraling: respectievelijk 46% 5 jaars overleving en 23% 5 jaars overleving.

Volledige nabestraling. Nabestraling van het operatiegebied met een volledige tumordosis als geplande combinatiemethode vindt minder toepassing dan voorbestraling. Om deze reden zijn van nabestraling weinig vergelijkende studies gepubliceerd. Fini-Storchi (1973) noemt in zijn overzichtsartikel betreffende de geplande postoperatieve bestraling enkele centra waarin deze combinatiemethode wordt toegepast. Ook geeft hij in dit artikel zijn eigen behandelingsresultaten waarbij chirurgie alléén vergeleken wordt met chirurgie met een geplande postoperatieve bestraling. Evenals Fletcher (1970, 1974) ziet hij bij het, in beide studies bestudeerde, supraglottische carcinoom met lymfekliermetastasen minder recidieven en een betere twee en vijf jaars overleving dan na chirurgie alléén. Het patiëntenmateriaal in beide studies was echter niet gelijk over beide groepen verdeeld. In de studie van Arriagada (cit. Cachin 1976) werden betere resultaten gezien na nabestraling van 4000 rad of meer dan na voorbestraling van maximaal 4500 rad. Het aantal recidieven in de hals was na nabestraling significant minder, het aantal lokaal recidieven was eveneens minder, dit verschil was echter niet significant. Opvallend was dat de drie jaars overleving van beide groepen evenwel gelijk was.

Het grote voordeel van nabestraling is dat aan de hand van de bevindingen bij de operatie en door aanvullende informatie na het histologisch onderzoek van het preparaat, het bestralingsveld aangepast kan worden. Het aantal complicaties van de bestraling is na primaire genezing van de chirurgische wonden gering.

Op grond van voornoemde redenen lijkt een klinische studie waarbij de sandwichmethode als behandeling van de primaire tumor vergeleken wordt met ope-

ratie en volledige nabestraling aanvaardbaar en aangewezen. Vergelijking met hoog gedoseerde voorbestraling lijkt op grond van de te verwachten toename van postoperatieve complicaties en op grond van de bevindingen van Hendrickson en Skolnik niet aangewezen. Op grond van de door ons behaalde resultaten bij patiënten waarbij lymfogene metastasen op moment van primaire behandeling reeds aangetoond zijn, is een verandering in die zin dat het halsgebied als routine in de nabestraling wordt opgenomen niet geïndiceerd.

SAMENVATTING

Dit proefschrift doet verslag van een retrospectief onderzoek van 372 patiënten met een larynxcarcinoom, behandeld in het Academisch Ziekenhuis te Leiden in de periode 1960 — 1973. Het is de opzet van dit onderzoek de eigen behandelingsresultaten te vergelijken met die van andere centra, waarna voorstellen van een therapie van voorkeur voor de diverse stadia van het larynxcarcinoom kunnen worden gedaan.

Hoofdstuk I.

ENKELE ASPECTEN VAN DE BEHANDELING VAN HET LARYNXCARCINOOM

In dit hoofdstuk worden de chirurgische aspecten (sinds 1851 toegepast) en radiotherapeutische aspecten (sinds 1919 toegepast) van de behandeling van het larynxcarcinoom beschreven. Onvoldoende resultaten met radiotherapie of chirurgie alléén is de reden dat deze thans veelvuldig gecombineerd worden toegepast.

Hoofdstuk II.

INDELINGEN VAN HET LARYNXCARCINOOM

Daar de prognose van het larynxcarcinoom voor een belangrijk deel bepaald wordt door localisatie en uitbreiding van de tumor is classificatie en stagering van het larynxcarcinoom wenselijk. Werd in 1879 slechts verschil gemaakt tussen intrinsic en extrinsic tumoren, thans bestaat er een zeer uitgebreid classificatiesysteem voorgesteld door de U.I.C.C. in 1972.

Hoofdstuk III.

INDELING NAAR LEEFTIJD, GESLACHT, LOCALISATIE, UITBREIDING EN HISTOLOGIE VAN 372 LARYNXCARCINOMEN BEHANDELD IN DE PERIODE 1960 — 1973

In ons patiëntenmateriaal werden de meeste larynxcarcinomen gezien, indien onderverdeeld in leeftijdsgroepen van 5 jaar, in de leeftijdsgroep van 55 t/m 59 jaar. De verhouding in onze serie tussen mannen en vrouwen is 17 : 1. De verhouding tussen het glottisch en supraglottisch carcinoom was in het bewerkte materiaal twee op één. Het supraglottisch carcinoom is op het moment van diagnose in de regel reeds in een vergevorderd stadium, tweederde van deze tumoren werd geclassificeerd als stadium III of IV. Bij de glottische tumoren was dit slechts in 16% het geval. Het goed gedifferentieerde plaveiselcelcarcinoom werd vooral bij het glottisch carcinoom gediagnostiseerd, het slecht gedifferentieerde vooral bij het supraglottisch carcinoom. Er bestaat geen verband tussen tumorgrootte en mate van differentiatie van de tumor.

Hoofdstuk IV.

TOEGEPASTE CHIRURGISCHE EN RADIOLOGISCHE TECHNIEKEN EN HUN INDICATIES

Hoewel zoveel mogelijk getracht werd, afhankelijk van stadium en localisatie, een bepaalde uniformiteit in de te kiezen therapie te handhaven bleek dit bij dit retrospectief onderzoek niet in alle gevallen zo te zijn. De reden hiervoor is dat niet alleen tumorgrootte en localisatie van de tumor bepalend zijn voor de te kiezen therapie. De therapie van voorkeur werd in de bestudeerde periode 1960 — 1973 in twee situaties gewijzigd. Het glottisch carcinoom gelocaliseerd op één of beide stembanden met intacte mobiliteit en het carcinoma in situ worden thans volledig bestraald, terwijl in het begin van de jaren 60 chirurgie werd toegepast. In de diverse paragrafen van dit hoofdstuk worden de toegepaste therapieën beschreven.

Hoofdstuk V.

BEHANDELINGSRESULTATEN

De behandelingsresultaten van het larynxcarcinoom in zijn diverse stadia worden in dit hoofdstuk beschreven. Alle patiënten hebben een follow-up van minimaal twee jaar. Om onze resultaten ook met die van anderen te vergelijken werd tevens de 3 en 5 jaars overleving (absoluut en „determinate”) en de „failure” rate (overleden met tumor) berekend. De behandelingsresultaten van het larynxcarcinoom stadium I zijn goed, de resultaten behaald met radiotherapie alléén zijn even goed als die behaald met chirurgie al of niet in combinatie met radiotherapie. De behandelingsresultaten van het larynxcarcinoom stadium II zijn eveneens gunstig waarbij de goede resultaten verkregen met de sandwichmethode opvallen. De behandelingsresultaten van het larynxcarcinoom stadium III en IV zijn minder gunstig. Van het aantal patiënten met een larynxcarcinoom stadium III overleed 40% met tumor. Van het larynxcarcinoom stadium IV overleden 9 van de 12 patiënten. Het carcinoma in situ heeft een goede prognose, in onze serie werden geen recidieven gevonden. Indien recidief tumor optreedt en/of metastasen aantoonbaar worden is dit in de regel vóór het tweede jaar duidelijk. De behandeling van het tumorrecidief, met name het recidief van het larynxcarcinoom stadium III en IV, bleek slechts in enkele gevallen succesvol.

Hoofdstuk VI

ENKELE DIAGNOSTISCHE GEGEVENS EN HUN BELANG VOOR DE PROGNOSE EN DE TE KIEZEN THERAPIE

Bij het larynxcarcinoom gelocaliseerd op één stemband met tumorgroei tot in de voorste commissuur blijkt de kans op lokaal recidief na radiotherapie niet groter dan wanneer de voorste commissuur vrij is van tumor. Het grote belang dat in

het T.N.M. systeem 1972 wordt toegekend aan de mate van bewegingsbeperking van de stembanden blijkt ook uit ons onderzoek. De prognose evenals het optreden van lokaal recidieftumorgroei blijkt te worden beïnvloed door de beperking van de stembandmobiliteit. De histologische differentiatie blijkt eveneens van belang te zijn voor de prognose. De kans om met tumor te overlijden en het optreden van lymfogene metastasen blijkt het grootst te zijn indien de primaire tumor een slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom is. Het optreden van het lokaal recidief lijkt slechts voor de als T₁ geclassificeerde tumoren beïnvloed te worden door de mate van differentiatie. Halskliermetastasen blijken van groot prognostisch belang te zijn. In ons materiaal worden geen aanwijzingen gevonden waarop het te overwegen is het halsgebied in de voor- of nabestralingsvelden op te nemen.

Hoofdstuk VII.

SANDWICHMETHODE

De resultaten van de sandwichmethode bij de behandeling van het larynxcarcinoom stadium I zijn niet beter dan die behaald met alleen radiotherapie of chirurgie. De toepassing van de sandwichmethode blijkt bij de behandeling van het larynxcarcinoom stadium II duidelijk betere resultaten te geven dan bij de behandeling met radiotherapie alleen. Wanneer er sprake is van een larynxcarcinoom stadium III of IV is de prognose ook indien de sandwichmethode wordt toegepast minder gunstig. De resultaten zijn echter wel beter dan wanneer uitsluitend radiotherapie wordt toegepast met een eventueel chirurgische behandeling van het recidief. Vergelijking tussen chirurgie alleen en de gecombineerde behandeling is in ons materiaal voor het stadium II en III niet goed mogelijk. Indien na de sandwichmethode recidief tumorgroei wordt waargenomen is de prognose zeer slecht. Slechts voor een zeer klein aantal patiënten was secundaire therapie blijvend succesvol.

Hoofdstuk VIII.

EVALUATIE VAN DE BEHANDELINGSRESULTATEN

In dit hoofdstuk worden de in ons centrum behaalde resultaten vergeleken met die gemeld in de recente literatuur. Nogmaals werd er op gewezen dat van het grote aantal publikaties betreffende de resultaten van het larynxcarcinoom slechts een beperkt aantal voor directe vergelijking gebruikt kunnen worden. De resultaten behaald in ons centrum blijken niet veel te verschillen van die gemeld in de literatuur, al worden door onder andere Hawkins en Goldman met respectievelijk radiotherapie en een gecombineerde radiotherapeutische - chirurgische behandeling opvallend goede resultaten behaald. Opvallend is echter dat dezelfde vormen van therapie in diverse andere centra met sterk wisselende resultaten worden toegepast.

Hoofdstuk IX.

CONCLUSIE

VOORSTEL TOT HET OPZETTEN VAN EEN KLINISCHE STUDIE VOOR HET LARYNXCARCINOOM STADIUM II EN III

Voor het larynxcarcinoom stadium I, IV en het carcinoma in situ bestaat een duidelijke therapie van voorkeur. Voor het larynxcarcinoom stadium I en het carcinoma in situ is dit een volledige bestraling. Het larynxcarcinoom stadium IV zal, indien mogelijk, bij voorkeur behandeld worden met de sandwichmethode. Voor het larynxcarcinoom stadium II en III lijkt het voorstellen van een klinisch vergelijkend onderzoek aangewezen en verantwoord. Voor het larynxcarcinoom stadium II is het vergelijken van de behandelingsresultaten van radiotherapie alleen en die van de sandwichmethode, voor het larynxcarcinoom stadium III, die van de sandwichmethode en die van operatie met volledige nabestraling aangewezen.

SUMMARY

This thesis reports a retrospective survey of 372 patients with a carcinoma of the larynx treated in the Academic Hospital of Leiden University during 1960—1973. It is the intention of this study to compare the results with those of other centers after which a proposition of a therapy of choice for the different stages of laryngeal carcinoma can be made.

Chapter I.

SOME ASPECTS OF THE TREATMENT OF LARYNGEAL CARCINOMA

Surgical treatment of laryngeal carcinoma has been practiced since 1851. Since then many surgical techniques have been described. Although regularly used partial resection of the larynx is still in the development stage. Radiotherapy has been applied since 1919. The Co⁶⁰ megavolt radiation is now regularly used. Insufficient results of radiotherapy or surgery when applied separately is the reason that in many cases a combination of these possibilities has been preferred. Apart from exclusive preoperative irradiation or postoperative irradiation, the combination of pre- and postoperative irradiation (sandwich method) has been used.

Chapter II.

CLASSIFICATION

The therapeutic results of laryngeal carcinoma are determined by localisation and local extension of the tumor. For this reason staging and classification has been applied since 1879. In that year it was proposed to divide the carcinomas of the larynx in intrinsic and extrinsic carcinomas. Now, however, a very extensive classification system, in accordance with the T.N.M. system, was proposed by the U.I.C.C. in 1972. The classification in four stages of the 32 possibilities which the T.N.M. system offers, as recommended by the A.J.C. in 1972, gives a far from homogeneous composition of each stage.

Chapter III.

CLASSIFICATION ON AGE, SEX, LOCALISATION AND HISTOLOGY

The majority of patients treated when staged by age, were in the age group from 55 - 59 years. The ratio between male and female was 17 to 1. The occurrence of supraglottic laryngeal carcinoma differs considerably from one country to the other. The ratio between glottic and supraglottic cases in our series was 2 to 1. When diagnosed the supraglottic cases were as a rule in a more advanced stage in comparison to the glottic cases. Two third of our supraglottic cases had to be classified as stage III or stage IV. In glottic carcinoma this was only the case with 16 percent. The well differentiated squamous cell carcinoma was diagnosed more often in glottic carcinoma, the less differentiated squamous cell carcinoma more

in supraglottic carcinoma. There is no relation between tumor size (T classification) and differentiation of the tumor.

Chapter IV.

APPLIED SURGICAL AND RADIOLOGICAL TECHNIQUES

In this chapter the applied therapies and their indications are discussed. In the period 1960 — 1973 it was endeavoured to maintain a uniformity of the applied therapeutic possibilities, dependent on stage and localisation. The reason why all patients had not been treated in a similar way is due to the fact that tumor size and localisation do not exclusively determine the mode of treatment. In two situations the therapy of choice during the period 1960 — 1973 was altered. Glottic carcinoma and the carcinoma in situ limited to one vocal cord is now treated by radiotherapy, while in the early sixties these were operated (chordectomy). The carcinoma limited to the glottic region and situated on both cords was treated by surgery (total laryngectomy). Now it depends on the mobility of the vocal cords how this carcinoma will be treated. When the mobility is normal it is treated by radiotherapy. It is treated by surgery (sandwich method) when the mobility is impaired or abolished.

Chapter V.

RESULTS OF THERAPY

The results of carcinoma of the larynx in its various stages gained in our center are presented in this chapter. The prognosis of stage I laryngeal carcinoma is good. The results gained by radiotherapy and surgery are similar. Stage II laryngeal carcinoma bears also a favourable prognosis whereby the good results obtained by the combination therapy are remarkable. The results of stage III and stage IV are less favourable. Recurrence of the tumor in stage III and stage IV appears as a rule early. Most recurrences are found within two years after primary treatment. Only in a few cases secondary treatment appeared to be successful.

Chapter VI.

SOME DIAGNOSTIC FINDINGS AND THEIR SIGNIFICANCE FOR THE PROGNOSIS AND THERAPY

Glottic carcinoma limited to one vocal cord with normal mobility and extension of the tumor in the anterior commissure region shows no increase of recurrent tumor growth in comparison with those glottic tumors with no extension of the tumor in the anterior commissure region. Tumor growth in the anterior commissure region can be treated adequately by radiotherapy. The importance given to the mode of mobility of the vocal cords in the T.N.M. system of 1972, was affirmed by our results. The prognosis is clearly affected by the fixation (T_3) of the vocal cords. Histological grading of the tumor appears also to be of importance for the prognosis. The possibility to die with tumor or the occurrence of lymphogenic metastasis appears to be most likely in the case of the less differentiated carcinomas. In our group of patients no indication was obtained that

the mode of therapy has to be influenced by the histological differentiation of the tumor. The occurrence of the local tumor growth only appears to be influenced by the differentiation of the tumor for the T_1 classified tumors. Cervical metastasis prove to be of great prognostic importance. In our material no indications were found which gave us cause to consider the inclusion of the neck region in the pre- or postoperative irradiation.

Chapter VII.

SANDWICH METHOD

The results obtained by the sandwich method in the treatment of stage I laryngeal carcinoma are in no way better than those obtained by radiotherapy alone or surgery alone. The application of the sandwich method in the treatment of stage II appears to be superior to those obtained by radiotherapy alone. The prognosis of stage III and stage IV is, also when the sandwich method is used, less favourable. The results were nevertheless better when compared to those obtained by radiotherapy alone. Comparison with the results of surgery alone for stage II and stage III is in our material not possible. Recurrent tumor growth after the sandwich method bears a very bad outlook. Only few cases were treated successfully for their recurrences.

Chapter VIII.

COMPARISON OF THE RESULTS

In this chapter the results of our center were compared with those of other centers. Once again we stressed the importance of the necessity to describe the material and the results in internationally accepted classification systems. Only a restricted number of publications can be used for direct comparison with our results. The results of our center appear to be very much the same as those presented in recent publications. Exceedingly good results were presented by Hawkins and Goldman with radiotherapy and a combined treatment. Notable are the differences of the results of other centers when they used the very same mode of treatment.

Chapter IX.

CONCLUSIONS

PROPOSITION OF A CLINICAL SURVEY FOR STAGE II AND STAGE III LARYNGEAL CARCINOMA

For stage I, stage IV laryngeal carcinoma and for carcinoma in situ a therapy of choice exists. For the laryngeal carcinoma stage I and carcinoma in situ this is radiotherapy. Laryngeal carcinoma stage IV has to be, if possible, treated by the sandwich method. For stage II and stage III laryngeal carcinoma a proposition for a clinical survey is indicated and justified. For laryngeal carcinoma stage II comparison of the therapeutic results between radiotherapy and the sandwich method is indicated and for laryngeal carcinoma stage III comparison of those obtained by the sandwich method and those by surgery with a postoperative irradiation.

LITERATUUR

- Alonso, J. H., 1951. La chirurgie conservatrice pour le cancer du larynx et de l'hypopharynx. Ann. Oto. Laryng. (Paris), 68, 444.
- Alonso, J. H., 1957. Apropos de la chirurgie fonctionnelle du cancer du larynx. Laryngectomie Partielle horizontale. Ann. Oto. Laryng. (Paris), 74.
- Aubry, M., Baclesse, F., 1959. La choix du traitement du cancer endolaryngé fondé sur les resultats thérapeutiques après 5 ans. Ann. Oto. Laryng. (Paris), 76.
- Baclesse, F., Leroux-Robert, J., 1949. Carcinoma of the larynx. Brit. J. Radiology supp. No. 3.
- Ballantyne, A. J., Fletcher, G. M., 1974. Surgical Management of irradiation failures of non fixed cancers of the glottic region. Radiology, 120, 164.
- Bataini, J. P., Ennuyer, A., Poncet, P., Ghossein, N. A., 1974. Treatment of supraglottic carcinoma by radical high dose radiotherapy. Cancer, 33, 1253.
- Bauer, E., 1960. Primary multiple laryngeal carcinoma and its precancerous stages. M.schr., Ohrenheilk., 94, 5.
- Belson, T. P., Duncavage, J. A., Toohill, R. J., Lehman, R. H., 1976. Vocal cord fixation in laryngeal carcinoma. Arch. Otolaryng., 102, 281.
- Bennett, S. H., Futrell, J. W., Roth, J. A., Hove, R. C., and Ketcham, 1971. Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. Cancer, 28, 1255.
- Broders, A. C., 1926. Carcinoma grading and practical application. Arch. Pathol. 2, 376.
- Broyles, E. N., 1943. Anterior commissure tendon. Ann. Oto. (St. Louis), 52.
- Bryce, D. P., Rider, W. D., 1971. Preoperative irradiation in the treatment of advanced laryngeal carcinoma. Laryngoscope, 81, 1481.
- Bryce, D. P., 1972. The role of surgery in the management of carcinoma of the glottis. J. Laryng. Otol., 669.
- Cachin, Y., 1975. Supraglottic carcinomas: the early cases. Laryngoscope, 85, 1617.
- Cachin, Y., Eschwege, F., 1975. Combination of radiotherapy and surgery in the treatment of head and neck cancers. Cancer Treatment reviews, 2, 177.
- Constable, W. C., White, R. L., El-Mahdi, A. H., Slaughter, G., 1975. Intermediate dose preoperative radiotherapy for cancer of the larynx and results. Canad. J. Otolaryng., 4, 146.
- Coutard, H., 1932. Roentgentherapy of epitheliomas of tonsillar region, hypopharynx, and larynx from 1920 to 1926. Amer. J. Roentgen., 28.
- Crile, G., 1906. Excision of cancer of the head and neck. Jour. A.M.A., 47, 1780.
- Cutler, S. J., Ederer, F., 1958. Endresults in cancer. J. Chron. Dis., 8, 699.
- Daly, J. F., 1967. Proceedings of the international workshop on cancer of the head and neck. Session VII. Butterworths.
- Daly, C. J. Strong, E. W., 1975. Carcinoma of the glottic larynx. Amer. J. Surgery, 130, 489.

- Deffebach, R. R., Philips, T. L., 1972. Role of radiation therapy in the treatment of supraglottic carcinoma. *Cancer*, 30, 1159.
- Delemarre, J. F. M., 1970. De betekenis van de plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel. Academisch proefschrift Amsterdam.
- Ederer, F., Extell, M., Cutler, S. J., 1961. The relative survival rate: a statistical methodology in end results and mortality trends in cancer. U.S. Department of health, education and welfare: national cancer institute.
- Eggston, A. E., Wolff, D., 1947. Histopathology of the ear, nose and throat.
- Ennuyer, A., Bataini, P., 1975. Panel discussion on glottic tumors. *Laryngoscope*, 85, 1467.
- Finis-Storchi, O., 1973. Utilité de la radiothérapie post opératoire dans le cancer du larynx. *Ann. Otolaryng.* (Paris), 90, 341.
- Fisher, H. R., 1975. Grading of biopsies of laryngeal carcinoma by multiple criteria. *Canad. J. Otolaryng.*, 4, 881.
- Fisher, H. R., 1975. The delineation of carcinoma in situ of the larynx. *Canad. J. Otolaryng.*, 4, 222.
- Fletcher, G. H., Jesse, R. H., Lindberg, R. D., Koons, C. R., 1970. The place of radiotherapy in the management of the squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Amer. J. Roentgenol.*, 108, 19.
- Fletcher, G. H., 1972. Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer*, 31, 1450.
- Fletcher, G. H., Hamberger, A. D., 1974. Causes of failures in irradiation of squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Radiology*, 111, 697.
- Foxen, E. M. M., 1957. Endolaryngeal carcinoma. A survey of 206 cases. *J. Laryng.*, 71, 787.
- Giller, H. F., Bergman, J. A., 1975. Verrucous carcinoma of the larynx. *Canad. J. Otolaryng.*, 4, 280.
- Glücksman, R., 1941. Preliminary observations on the quantitative examination of human biopsy material taken from irradiated carcinomata. *Br. J. Radiol.*, 14, 187.
- Glücksman, R., 1946. Quantitative histological analysis of radiation effects in human carcinomata. *Br. Med. Bull.*, 1946 - 1947, 26.
- Goepfert, H., Jesse, R. H., Fletcher, G. H., Hamberger, A., 1975. Optimal treatment for the technically resectable squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope*, 85, 14.
- Goldman, J. L., Silverstone, S. M., Roffman, J. D., Birken, E. A., 1972. High dosage preoperative radiation and surgery for carcinoma of the larynx and laryngopharynx. A 14 year program. *Laryngoscope*, 82, 1869.
- Goldman, J. L., Zak, F. G., Roffman, J. D., Birken, A. E., 1972. High dosage preoperative radiation and surgery for carcinoma of the larynx and laryngopharynx. *Ann. Otol. Laryng.* (St. Louis), 81, 488.
- Goldman, J. L., Roffman, J. D., 1975. Combined preoperative irradiation and surgery for advanced cancer of the larynx and laryngopharynx. *Canad. J. Otol. Laryng.*, 4, 251.
- Harris, W., Silverstone, S. M., Kramer, R., 1954. Roentgentherapy for cancer of the larynx and laryngopharynx. *Amer. J. R. Roentgenol.*, 71, 813.
- Hawkins, N. V., 1975. The treatment of glottic carcinoma: an analysis of 800 cases. *Laryngoscope*, 85, 1485.
- Heise, H., Baylis, P., 1966. Clinical staging in cancer of the larynx: a report of 788 cases using the American Joint Committee's method of stages classification. *J. Natl. Cancer Inst.*, 36, 45.
- Hendrickson, F. R., Lieberman, E., 1968. Results of preoperative radiotherapy for supraglottic larynx cancer. *Ann. Otol. Laryng.* (St. Louis), 77, 222.
- Hendrickson, F. R., Kline, T. C., Hibbs, G. G., 1975. Primary squamous cell carcinoma of the larynx. *Laryngoscope*, 85, 1650.
- Henschke, U. K., Frazell, E. L., Hilaris, B. S., Nickson, J. J., et al (1964). Local recurrences after radical neckdissection with and without pre-operative X-ray therapy. *Radiology*, 82, 331.
- Hofer, C., Kroath, F., 1956. Das Rezidiv beim operativ behandelten larynxkarzinom. *Wien. Klin. Wschr.*, 68, 738.
- Hollinger, P. H., Lederer, F. L., Soboroff, B. J., 1969. The T.N.M. system of cancer of the larynx and pharynx. *Otolaryng. Clinics N. Amer.*, 498.
- Hoye, R. C., Smith, R. R., 1961. The effectiveness of small amounts of pre-operative irradiation in prevention the growth of tumor cells disseminated at surgery. *Cancer*, 14, 284.
- Inch, W. R., McCredie, J. A., 1963. Effect of a small dose X radiation on local recurrences of tumors in rats and mice. *Cancer*, 16, 595.
- Jakobsson, P. A., 1975. Histologic grading of malignancy and prognosis in glottic carcinoma of the larynx. *Canad. J. Otolaryng.*, 4, 885.
- Jacod, M., Moindrot, M., 1952. La roentgen thérapie préopératoire avant une laryngectomie totale dans certain epitheliomas du larynx étendus aux sinus piriforme. *J. Franç. Oto - Laryng.*, 1, 552.
- Jankovic, I., Merkas, I., 1975. Radiotherapy as the primary approach in the treatment of laryngeal cancer. *Canad. J. Otolaryng.*, 5, 919.
- Jong, P. C. de, 1975. De chirurgische behandeling van het larynxcarcinoom in Nederland. Academisch proefschrift 1975. Rotterdam.
- Kirchner, J. A., 1970. Cancer at the anterior commissure of the larynx. *Arch. Otolaryng.*, 91, 524.
- Kirchner, J. A., Fischer, J. J., 1975. Anterior commissure cancer - a clinical and laboratory study of 39 cases. *Canad. J. Otolaryng.*, 4, 637.
- Kleinsasser, O., 1961. Über die Beziehungen zwischen Lebensalter sitz und histologischem Reifegrad beim Kehlkopfkarzinom. *Z. Laryng. Rhinol.*, 40, 168.
- Kleinsasser, O., 1963. Die Klassifikation und differential Diagnose der epithelhyperplasieën der Kehlkopfschleimhaut auf Grund histomorphologische Merkmale. *Z. Laryng. Rhinol. Otol.*, 42, 339.
- Kleinsasser, O., 1963. Über den Krankheitsverlauf beim epithelhyperplasieën der Kehlkopfschleimhaut und die Entstehung von Karzinomen. *Z. Laryng. Rhinol.*, 42, 541.

- Kraus, F. T., Perez-Mesa, C., 1966. Verrucous carcinoma. Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. *Cancer*, 163, 47.
- Lauerma, S., Zechner, G., 1967. Larynxkarzinom und Fernmetastasen. *Msch Ohren-Heilk.*, 101, 431.
- Lauerma, S., 1968. Treatment of laryngeal cancer a study of 638 cases. *Acta. Oto-Laryngologica Suppl.* 225.
- Lederman, M., 1952. Some problems in the radiation treatment of cancer of the larynx. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 1, 47.
- Lederman, M., 1970. Radiotherapy of cancer of the larynx. *J. Laryng. Otol.*, 84, 867.
- Leicher, H., 1963. Bösartige Geschwülste des Kehlkopfes und des Hypopharynx. Hals-, Nasen-, Ohren-Heilkunde. Ein kurzgefasstes Handbuch in drie Bänder. Berendes.
- Leroux-Robert, J., Ennuyer, A., Calle, R., 1950. Traitement des cancers hypopharyngés et laryngo-pharyngés par l'association chirurgie- radiotherapie. *Bull. ass. franç. cancer*, 37, 232.
- Leroux-Robert, J., 1961. Indications et résultats après 5 ans de la chirurgie conservatrice fonctionnelle des cancers du larynx et de l'hypopharynx. VII Congrès International d'Oto-, Rhino-, Laryngologie, Paris.
- Leroux-Robert, J., 1974. Etude statistique de 620 carcinomes Laryngés de la regio glottic opérés personnellement depuis plus de cinq ans. *Ann. Otolaryng.* (Paris), 91, 445.
- Lowry, L. D., Marks, J. E., Powell, W. J., 1973. 260 laryngeal carcinomas staging and end results. *Arch. Otolaryng.*, 98, 147.
- Lund, C., Sjøgaard, H., Jørgensen, K., Hjilm-Hansen, H., 1976. Epidermoid carcinoma of the larynx, histological grading in the clinical evaluation. *Acta Radiol.*, 15, 293.
- Lynch, M. G., Le Jeune, F. E., The value of the laryngofissure operation. *Ann. Otol. Laryng.* (St. Louis), 64, 256.
- Mac Comb, W. S., Fletcher, G. H., 1967. Cancer of the head and neck. Williams and Wilkins Company.
- Mac Comb, W. S., Fletcher, G. H., 1957. Planned combination of surgery and radiation in treatment of advanced primary head and neck cancers. *Amer. J. Roentgenol.*, 77, 397.
- Mc. Gavran, M. H., Bauer, W. C., Ogura, J. H., 1961. The incidence of cervical lymphnode metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. *Cancer*, 14, 55.
- Mac Kenty, J. E., 1929. Cancer of the larynx. *Arch. Otolaryng.*, 9, 237.
- Marshall, H. F., Hark, A., Bryce, D. P., Rider, W. D., 1972. The management of advanced laryngeal cancer. *J. Laryng. Otol.*, 309.
- Mårtensson, B., Fluor, E., Jacobsson, F., 1967. Aspects on treatment of cancer of the larynx. *Ann. Otol. Laryng.*, 76, 313.
- Meurman, Y., 1953. Extended chordectomy for intrinsic laryngeal cancer. Application and results. *Proc.- 5th int. Congr. oto-, rhino- laryng.* Amsterdam.
- Michaelis, L., 1975. Differentiation of squamous cell carcinoma of the larynx as a determinant of prognosis. *Canad. J. Otolaryng.*, 4, 873.
- Miller, A. H., 1970. Carcinoma in situ of the larynx. *Amer. J. of surgery*, 120, 492.
- Miller, A. H., Ficher, A. H., 1971. Clues to the life history of carcinoma in situ of the larynx. *Laryngoscope*, 86, 1475.
- Miller, D., 1975. Management of glottic carcinoma. *Laryngoscope*, 85, 1435.
- Norstrand, A. W. P. van, Olofsson, J., 1972. Verrucous carcinoma of the larynx: a clinical and pathological study of 10 cases. *Cancer*, 30, 691.
- Ogura, J. H., Spector, G. J., Sessions, D. G., 1975. Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the marginal area. *Laryngoscope*, 85, 1801.
- Ogura, J. H., Sessions, D. G., Spector, G. J., 1975. Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope*, 85, 1808.
- Ogura, J. H., Sessions, D. G., Spector, G. J., 1975. Analysis of surgical therapy for epidermoid carcinoma of the laryngeal glottis. *Laryngoscope*, 85, 1522.
- Olofsson, J., Gareth, T., Williams, M. B., Rider, W. D., Bryce, D. P., 1972. Anterior commissure cancer. *Arch. Otolaryng.*, 95, 230.
- Olofsson, J., Williams, F. T., Bryce, D. P., Rider, W. D., 1972. Radiotherapy v.s. conservation surgery in the treatment of selected supraglottic carcinomas. *Arch. Otolaryng.*, 95, 240.
- Olofsson, J., Norstrand, A. W. P. van, 1973. Growth and spread of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma with reflections on the effect of preoperative irradiation. *Acta Otolaryngologica suppl.*, 308.
- Paparella, M. P., Shumrick, D. A., 1973. *Otolaryngology Vol. III. Head and neck*, Saunders.
- Pietrantonio, L., Fior, R., 1958. Clinical and surgical problems of cancer of the larynx and hypopharynx. *Acta Otol. Laryngologica suppl.*, 142.
- Piquet, J. J., Desauty, A., Pillaert, J. H., Decroix, G., 1973. Les resultats du traitement chirurgical du cancer de l'endolarynx. *Acta Oto-, Rhino-, Laryng. Belg.*, 27, 916.
- Piquet, J. J., et al., 1974. L'adenopathie dans les cancers du larynx et hypopharynx. *Acta Oto-, Rhino-, Laryng. Belg.*, 28, 273.
- Powell, R. W., Redd, B. L., Wilkins, S. A., 1965. An evaluation of treatment of cancer of the larynx. *Amer. J. Surg.*, 110, 635.
- Putney, F. J., Vivens, E. A., 1956. Surgical treatment of carcinoma of the anterior commissure of the larynx. *Laryngoscope*, 66, 1041.
- Richard, J., Cachin, Y., Egelin, R., 1973. Bilan du traitement des épithéliomas de l'endolarynx. *Acta Oto-, Rhino-, Laryng. Belg.*, 27, 924.
- Rider, W. D., 1975. Toronto experience of verrucous carcinoma of the larynx. *Canad. J. Otolaryng.*, 4, 278.
- Rosenberg, P. J., 1971. Total laryngectomy and cancer of the larynx, a historical review. *Arch. Otolaryng.*, 94, 313.

- Sala, D., Ferlito, A., 1976. Morfological observations of immunobiology of laryngeal cancer. Evaluation of the defensive activity of immunocompetent cells present in tumor stroma. *Acta Otolaryng.*, 81, 353.
- Schneider, J. J., Gibert, H. H., Fletcher, G. H., Barkley, T. H., 1975. Control of irradiation alone of nonfixed clinically positive lymphnodes from squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, supraglottic larynx and hypopharynx. *Amer. J. Roentgenol.*, 123, 42.
- Seiferth, L. B., Glanz, H., Carcinoma in situ laryngis. *Zeitschr. Laryngologie, Rhinologie, Otologie*, 50, 827.
- Sessions, D. G., Ogura, J. H., Fried, M. P., 1975. The anterior commissure in glottic carcinoma. *Laryngoscope*, 85, 1624.
- Shah, J. P., Tollefsen, H. R., 1974. Epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. Role of Neck dissection in initial surgical treatment. *Amer. J. Surgery*, 128, 494.
- Shepperd, H. W. H., 1974. Classification of laryngeal carcinoma. *Canad. J. Otolaryng.*, 3, 480.
- Skolnik, E. M., et al., 1975. Combined therapy in the management of laryngeal carcinoma. *Canad. J. Otolaryng.*, 4, 136.
- Smith, R., et al., 1961. End results in 600 laryngeal cancers using the american joint committee's proposed method of stage classification and end results reporting. *Surgery, Gynaecology and Obstetrics*, 435.
- Smith, R., et al., 1973. Revision of the clinical staging system for cancer of the larynx. *Cancer*, 31, 72.
- Som, M. L., Silver, G. E., 1968. The anterior commissure technique. *Arch. Otolaryng.*, 87, 42.
- Strong, M. S., 1975. Diagnosis of carcinoma of the larynx: a review of current methods. *Laryngoscope*, 85, 816.
- Struben, W. H., 1961. Over de behandeling van het larynxcarcinoom. *Academisch proefschrift* 1961.
- Taskinen, P. J., Holsti, L. R., 1966. Die konventionelle Röntgenbestrahlung des larynxkarzinoms, *Strahlentherapie*, 130, 175.
- Taskinen, P. J., 1969. Radiotherapy and T.N.M. classification of cancers of the larynx. A study based on 1447 cases seen at the radiotherapy clinic of Helsinki 1936 — 1961. *Acta Radio. (Stockh.)*, Suppl. 287.
- Taskinen, P. J., 1975. The early cases of supraglottic carcinoma. *Laryngoscope*, 85, 1643.
- Till, J. E., et al., 1975. A preliminary analysis of end results for cancer of the larynx. *Laryngoscope*, 85, 259.
- Unnik, J. A. M. van, Hoed-Sytsema, S. den, Kaalen, J. G. A. H., 1963. Histologische gradering van larynxcarcinomen. *Jaarboek kankeronderzoek en kankerbestrijding*, 103.
- Vermund, H., 1970. Role of radiotherapy in cancer of the larynx as related to the T.N.M. system of staging. *Cancer*, 25, 485.
- Wang, C. C., 1973. Megavoltage radiation therapy for supraglottic carcinoma. *Therapeutic radiology*, 109, 183.

ADDENDUM

In de volgende tabellen worden de 3 en 5 jaars overleving vermeld van de verschillende stadia van het larynxcarcinoom onderverdeeld naar regio van oorsprong. De absolute en „determinate” overleving worden gemeld.

Tabel 36.

3 JAARS OVERLEVING VAN 217 GLOTTISCHE LARYNXCARCINOMEN, behandeld in de periode 1960 — 1972.
T.N.M. systeem U.I.C.C. 1972.

		N ₀		N ₁₋₂			N ₃		
		Aantal patiënten	% overleving A. D.	Aantal patiënten	% overleving A. D.		Aantal patiënten	% overleving A. D.	
	T _{1S}	25	96% 100%	—	— —		—	— —	
	T _{1A}	95	88% 97%	1	0/1 0/1		—	— —	
	T _{1B}	25	76% 90%	—	— —		—	— —	
Totaal	T ₁	120	80% 95%	—	— —		—	— —	
	T ₂	37	70% 74%	1	0/1 0/1		1	1/1 1/1	
	T ₃	19	53% 59%	2	1/2 1/2		3	0/3 0/3	
	T ₄	6	66% 80%	2	1/2 1/2		—	— —	
Totaal		207	81% 88%	6	2/6 2/6		4	1/4 1/4	

A.: absolute overleving

D.: determinate overleving

Tabel 37.

5 JAARS OVERLEVING VAN 168 GLOTTISCHE LARYNXCARCINOMEN,
behandeld in de periode 1960 — 1970.
T.N.M. systeem U.I.C.C. 1972

		N ₀			N ₁₋₂			N ₃		
		Aantal patiënten	% overleving A. D.		Aantal patiënten	% overleving A. D.		Aantal patiënten	% overleving A. D.	
	T _{1S}	14	93% 100%	—	—	—	—	—	—	—
	T _{1A}	74	84% 94%	1	0/1 0/1	—	—	—	—	—
	T _{1B}	20	70% 83%	—	—	—	—	—	—	—
Totaal	T ₁	94	80% 92%	—	—	—	—	—	—	—
	T ₂	28	67% 76%	1	0/1 0/1	1	1/1 1/1	1	1/1 1/1	1/1
	T ₃	17	41% 54%	2	1/2 1/2	3	0/3 0/3	—	—	—
	T ₄	5	2/5 2/3	2	1/2 1/2	—	—	—	—	—
Totaal		158	74% 85%	6	2/6 2/6	4	1/4 1/4	—	—	—

A.: absolute overleving
D.: determinate overleving

Tabel 38.

3 JAARS OVERLEVING VAN 120 SUPRAGLOTTISCHE
LARYNXCARCINOMEN,
behandeld in de periode 1960 — 1972.
T.N.M. systeem U.I.C.C. 1972.

		N ₀			N ₁₋₂			N ₃		
		Aantal patiënten	% overleving A. D.		Aantal patiënten	% overleving A. D.		Aantal patiënten	% overleving A. D.	
	T _{1S}	1	1/1 1/1	—	—	—	—	—	—	—
	T _{1A}	10	100% 100%	—	—	—	—	—	—	—
	T _{1B}	16	87% 93%	8	5/8 5/8	1	0/1 0/1	—	—	—
Totaal	T ₁	26	92% 96%	—	—	—	—	—	—	—
	T ₂	14	71% 77%	2	1/2 1/1	1	1/1 1/1	—	—	—
	T ₃	17	47% 57%	3	3/3 3/3	—	—	—	—	—
	T ₄	26	46% 52%	15	6/15 6/14	6	1/6 1/6	—	—	—
Totaal		84	65% 72%	28	54% 58%	8	2/8 2/8	—	—	—

A.: absolute overleving
D.: determinate overleving

Tabel 39.

5 JAARS OVERLEVING VAN 90 SUPRAGLOTTISCHE
LARYNXCARCINOMEN,
behandeld in de periode 1960 — 1970.
T.N.M. systeem 1972.

	N ₀			N ₁₋₂			N ₃		
	Aantal patiënten	% overleving A.	D.	Aantal patiënten	% overleving A.	D.	Aantal patiënten	% overleving A.	D.
T _{1S}	1	1/1	1/1	—	—	—	—	—	—
T _{1A}	5	80%	80%	—	—	—	—	—	—
T _{1B}	12	83%	91%	8	4/8	4/7	—	—	—
Totaal T ₁	17	82%	87%	—	—	—	—	—	—
T ₂	9	67%	86%	2	1/2	1/2	—	—	—
T ₃	16	31%	38%	3	2/3	2/3	—	—	—
T ₄	20	35%	41%	10	4/10	4/9	4	1/4	1/4
Totaal	63	52%	61%	23	48%	52%	4	1/4	1/4

A.: absolute overleving
D.: determinate overleving

Tabel 40.

3 JAARS OVERLEVING VAN 338 LARYNXCARCINOMEN,
behandeld in de periode 1960 — 1972.
T.N.M. U.I.C.C. 1972.

	N ₀			N ₁₋₂			N ₃		
	Aantal patiënten	% overleving A.	D.	Aantal patiënten	% overleving A.	D.	Aantal patiënten	% overleving A.	D.
T _{1S}	26	96%	100%	—	—	—	—	—	—
T _{1A}	105	90%	97%	2	1/2	1/2	—	—	—
T _{1B}	41	80%	92%	8	5/8	5/8	1	0/1	0/1
Totaal T ₁	146	87%	95%	—	—	—	—	—	—
T ₂	51	71%	75%	3	1/3	1/3	2	2/2	2/2
T ₃	36	50%	58%	5	4/5	4/5	3	0/3	0/3
T ₄	32	50%	57%	17	7/17	7/16	6	1/6	1/6
Totaal	291	76%	84%	35	51%	53%	12	3/12	3/12

A.: absolute overleving
D.: determinate overleving

Tabel 41.

5 JAARS OVERLEVING VAN 259 LARYNXCARCINOMEN,
behandeld in de periode 1960 — 1970.
T.N.M. U.I.C.C. 1972.

	Aantal patiënten	N ₀ % overleving		Aantal patiënten	N ₁₋₂ % overleving		Aantal patiënten	N ₃ % overleving	
		A.	D.		A.	D.		A.	D.
T _{1S}	15	93%	100%	—	—	—	—	—	—
T _{1A}	79	84%	93%	2	1/2	1/2	—	—	—
T _{1B}	32	75%	86%	8	4/8	4/7	—	—	—
Totaal T ₁	111	81%	91%	—	—	—	—	—	—
T ₂	37	68%	78%	3	1/3	1/3	1	1/1	1/1
T ₃	33	36%	46%	5	3/5	3/5	3	0/3	0/3
T ₄	25	36%	45%	12	5/12	5/11	4	1/4	1/4
Totaal	221	65%	79%	30	47%	50%	8	2/8	2/8

A.: absolute overleving

D.: determinate overleving

Stellingen behorende bij het proefschrift van G. J. Hordijk.

1. Het carcinoma in situ van de larynx dient op dezelfde wijze behandeld te worden als het carcinoom.
Delemarre, J. F. M., Jaarboek kankeronderzoek en kankerbestrijding, 1970.
2. Een tumor van de larynx die zich uitgebreid heeft buiten de regio van oorsprong en aanleiding heeft gegeven tot vermindering van de beweeglijkheid van de stembanden, wordt vaak onderschat in haar uitbreiding.
Jong, P. de, Academisch Proefschrift, 1975.
3. De methode van spraakonderwijs aan gelaryngectomeerden dient individueel te worden aangepast.
Drost, H.A., 1977 (in bewerking).
4. Indien bij metastasen in "the high posterior triangle" geen primaire tumor gevonden kan worden dient de nasopharynx bestraald te worden.
Jesse, R.H., Cancer, 1973.
5. De indicatie tot het verrichten van een halsdissectie bij het mucoepidermoïd carcinoom van de speekselklier wordt mede bepaald door de differentiatiegraad van het carcinoom.
Healey, W.V., Cancer, 1970.
6. Elke solitaire poliep mediaal van de concha media dient gewantrouwd te worden.
Schmidt, P.H., and Luyendijk, W., Arch. Otolaryng., 1974.
7. Tussen de paroxysmen van de vertigo zijn bij patiënten lijdende aan de ziekte van Ménière duidelijke afwijkingen te vinden bij het vestibulair onderzoek die bij kunnen dragen tot het stellen van de diagnose.
8. De cochleaire slechthorendheid zoals die kan optreden bij secundaire lues toont zowel voor wat betreft het pathologisch-anatomisch substraat als de elektro-fysiologische kenmerken grote gelijkenis met de slechthorendheid bij de ziekte van Ménière.
9. Een gonococcen flora in de pharynx geeft zelden keelklachten.
Ødegaard, K., Brit. J. Ven. Dis., 1973.
10. Het is onjuist de bevindingen bij palpatie van de zwangere baarmoeder zodanig te beschrijven dat kennis van de voetbalsport noodzakelijk is.
Holmer, A.J., Verloskunde, 1967.
11. Het verbod van toegang tot de republiek Athos voor vrouwen, vrouwelijke dieren en trekkarren moet gezien de veranderde omstandigheden worden aangepast. Trekkarren dienen te worden toegelaten.