

SAMENVATTING

In de inleiding wordt het doel van het onderzoek uiteengezet:

- opsporen van onderlinge verbanden tussen de verschillende gegevens (par. 9.2);
- vinden van factoren die voor het ziekteverloop van belang waren (prognostische factoren; par. 9.3);
- op basis van de verkregen gegevens en literatuurstudie richtlijnen aangeven voor de behandeling (hoofdstuk 10).

Hoofdstuk 1 geeft een kort overzicht van de geschiedenis van de oncologie, waaruit blijkt dat een aantal opvattingen uit het verleden nog actueel is. Door de grote ontwikkeling van de therapie, vooral in de 20e eeuw, is het thans mogelijk bij een groot deel van de patiënten de primaire tumor en regionale lymfekliermetastasen te genezen.

Hoofdstuk 2, waarin de epidemiologie behandeld wordt, laat zien dat de frequentie van maligne tumoren in de mond, waarvan ca. 90% plaveiselcelcarcinoom is, bij de man altijd groter is dan bij de vrouw. Opvallend zijn verder de verschillen per etnische groep en per streek. De frequentie van het plaveiselcelcarcinoom dat van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak uitgaat, vertoont eveneens dergelijke verschillen. Verder is de kans op het ontstaan van een tweede primaire tumor ('dubbeltumor') in de mond, in het bovenste 1/3 deel van de tractus respiratorius en tractus digestivus, groter dan verwacht kan worden op grond van de kansberekening voor de gehele bevolking.

Hoofdstuk 3, handelend over de etiologie, vermeldt dat de oorzaak voor het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen (nog) niet bekend is. Het valt wel op dat een groot percentage van de patiënten bij wie een plaveiselcelcarcinoom in het bovenste 1/3 deel van de tractus respiratorius en tractus digestivus ontstond, gedurende lange tijd regelmatig tabak en/of alcohol gebruikt had. De verbruikte hoeveelheden van beide genotmiddelen waren groter dan bij degenen uit vergelijkbare controlegroepen. Er mag daarom worden aangenomen dat overmatig gebruik van tabak (ongeacht de vorm) en/of alcohol gedurende lange tijd van etiologisch belang is. Enkele interne afwijkingen zouden in dit verband eveneens belangrijk kunnen zijn.

Hoofdstuk 4 begint met het belang te vermelden van een vroege diagnose van het plaveiselcelcarcinoom van de mondholte. Bij de vroege herkenning dient vooral de tandarts betrokken te worden, die door zijn regelmatige controle van mondholte en gebit een belangrijke bijdrage kan leveren. Een goede anamnese is van groot belang. Bijzondere aandacht moet geschonken worden aan patiënten die tot de 'high risk' groep behoren, te weten:

- ouder zijn dan 50 jaar en dan vooral mannen;

- een langdurig en sterk gebruik van tabak en/of alcohol in de anamnese hebben;
- aanwezigheid van premaligne afwijkingen zoals leukoplakie, erytroplakie en submukeuze fibrose vertonen;
- eerder een plaveiselcelcarcinoom in het bovenste 1/3 deel van de tractus respiratorius of tractus digestivus hebben gehad.

Van de verschillende diagnostische hulpmiddelen — inspectie en palpatie, röntgenonderzoek, weefselonderzoek, celonderzoek en vitale kleuringen — is weefselonderzoek het belangrijkste. Een of meer op de juiste wijze genomen bipten maken het de patholoog-anatoom mogelijk niet alleen de diagnose, maar ook een aantal eigenschappen van het ziekteproces vast te stellen.

Van de 'pre-maligne afwijkingen' worden leukoplakie, erytroplakie en submukeuze fibrose besproken; van de drie vormen van leukoplakie lijkt de gespikkelde vaker maligne te onttaarden dan de beide andere.

Hoofdstuk 5 behandelt de therapie in het algemeen en waarmee de behandelingsmethoden in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam vergeleken worden. In het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis wordt het behandelingsplan door de vertegenwoordigers van de verschillende specialismen opgesteld en de uitvoering vindt dan als zodanig plaats. Hoewel de behandelingen bijna altijd en bloc worden uitgevoerd, leek het uit het oogpunt van overzichtelijkheid beter de therapie van primaire tumor, onderkaak en regionale lymfeklieren afzonderlijk te bespreken.

Waar mogelijk wordt thans bij curabel lijkende processen chirurgische behandeling ingesteld. Voor de primaire tumor betekent het coagulatie en daarop aansluitend excisie met een marge van 1,5 cm gezond weefsel. Bij grote, diep infiltrerende tumoren die primair dubieus of niet operabel lijken, gaat intra-arteriële bediening van methotrexaat (MTX) per infuus vooraf in een dosis van 50 mg/24 uur met leucovorin als antidotum (4 x 6 mg/dag, intramusculair). Wanneer het proces niet of nauwelijks op chemotherapie reageert, wordt voor tumor en kliermetastasen radiotherapie in hoge dosis ingesteld (7000 rad/7 weken).

Wanneer de tumor aan de onderkaak vastzit wordt als regel een continuïteitsresectie verricht met een marge van 2 cm gezond bot ter weerszijden van het gebied dat volgens klinisch onderzoek door tumor aangetast kan zijn. Een marginale resectie wordt overwogen bij die tumoren die een grootste doorsnee van maximaal 2 cm hebben, exofytisch groeien, op de röntgenfoto's een gave botstructuur laten zien en in het biopt geen sprieterige infiltratie vertonen. Bij elke vorm van onderkaaksresectie (vaatzenuwstreng altijd inbegrepen) is nauwkeurig pathologisch-anatomisch onderzoek van het gereceerde botstuk op radicaliteit, vooral ter plaatse van de canalis mandibularis, noodzakelijk.

Bij kleine tumoren die niet duidelijk infiltratief groeien en een grootste doorsnee van maximaal 1 cm hebben en bij exofytisch groeiende tumoren met een grootste diameter van ten hoogste 2 cm worden de regionale lymfeklieren ongemoeid gelaten, vooropgesteld dat klinische aanwijzingen voor metastasen ontbreken. In alle andere gevallen worden de kliergebieden wel behandeld en

dan als regel door middel van extirpatie. Extirpatie van boven het hyoid gelegen klieren (SHKE) wordt uit diagnostische overwegingen verricht. Bij aantreffen van tumorweefsel in de vriescupes, die altijd gemaakt moeten worden, volgt meteen extirpatie van de hele keten van halsklieren (HKE). Als regel wordt HKE alleen uitgevoerd wanneer er duidelijk klinische of microscopische morfologische aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van metastasen (therapeutische HKE). Electieve HKE wordt alleen bij diep infiltrerende tumoren verricht. Bij aanwezigheid van gefixeerde lymfekliermetastasen wordt het hele halsgebied preoperatief bestraald (4000 rad/4 weken), gevolgd door postoperatieve therapie (2500 rad/2,5 weken) op geleide van de uitslagen van het pathologisch-anatomische onderzoek van het operatiepreparaat.

Postoperatieve radiotherapie wordt toegediend in een dosis van 5000 rad/5 weken op het hele operatiegebied met een extra hoeveelheid (surdosage) van 1500 rad/1,5 week op plaatsen waarvan men zeker is van de aanwezigheid van tumorweefsel. De bestraling vindt plaats wanneer:

- bij operatie tumorweefsel moet worden achtergelaten ten gevolge van onverwacht sterke uitbreiding; de plaats waar zich nog resten bevinden wordt gemerkt voor toediening van de surdosage;
- bij pathologisch-anatomisch onderzoek de snijvlakken niet vrij van tumor zijn;
- tumorweefsel buiten het lymfeklierkapsel wordt aangetroffen;
- lymfekliermetastasen aan de supraclaviculaire kant van het operatiepreparaat voorkomen;
- bij pathologisch-anatomisch onderzoek 3 of meer lymfeklieren met metastasen worden gevonden;
- de grootste doorsnee van één of meer lymfekliermetastasen groter dan 3 cm is;
- bij microscopisch onderzoek tumorembolie in de lymfebanen wordt aangetroffen.

Met alléén radiotherapie (7000 rad/7 weken) is genezing van lymfekliermetastasen in een aantal gevallen mogelijk. In het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis wordt daartoe overgegaan wanneer de algemene toestand van de patiënt een contra-indicatie voor chirurgische behandeling vormt. Verder wordt thans overwogen bij slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied primaire tumor en regionale lymfekliermetastasen gezamenlijk te bestralen als deel van een integraal, curatief opgezette therapie in de vorm van voorbestraling (4000 rad/4 weken) of als definitieve behandeling (7000 rad/7 weken).

Hoofdstuk 6 verschaft gegevens over 130 patiënten met een microscopisch aangetoond plaveiselcelcarcinoom, dat bij allen uitging van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak. De man:vrouw verhouding was 3:1, 71% van de patiënten was ouder dan 59 jaar en bij 58% van hen bestonden de klachten 3 maanden of langer. Met toenemende leeftijd werd het percentage patiënten dat tabak en/of alcohol gebruikte kleiner. Van de patiënten was 69% tandeloos; tenminste 10% van hen had leukoplakie in de mond.

Van 130 plaveiselcelcarcinomen had 49% de mediaanlijn overschreden, 32% had de tong geïnfiltrerd, 80% had een ulcererend en invasief aspect, 73% was snel gegroeid (verdubbeling van het volume < 6 weken) en 71% zat aan de onderkaak vast. Bij de TNM-indeling volgens de UICC-classificatie bleek 78% van de tumoren tot het T₄-stadium te behoren, 54% van de patiënten had voor metastasen verdachte lymfeklierzwellingen en 2% had bij binnenkomst metastasen op afstand. Bij de lymfeklieren bleek een grote discrepantie te bestaan tussen klinische en microscopische bevindingen.

Bij 51% van de patiënten was op de röntgenfoto's botdestructie waarneembaar; in 22% van de gevallen met een röntgenologisch gave botstructuur bleek de onderkaak bij microscopisch onderzoek toch tumorweefsel te bevatten.

Bij revisie van de bipten bleek 76% van de plaveiselcelcarcinomen goed gedifferentieerd te zijn, 89% groeide endofytisch, 50% infiltreerde in sprietten of strengen, 33% vertoonde sterke polymorfie en 35% had per 10 gezichtsvelden (vergroting 10 x 40) meer dan 9 mitosen (0,9 per gezichtsveld).

Hoofdstuk 7 vermeldt in de inleiding dat plaveiselcelcarcinomen van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak tot 1960 voornamelijk bestraald werden. Daarna neigde men naar de chirurgische therapie, terwijl na 1965, waar het mogelijk was, primair chirurgische therapie werd ingesteld. Uitgaande van de criteria dat (a) bij metastasen op afstand het proces ongeneeslijk was en (b) bij aanwezigheid van gefixeerde lymfekliermetastasen of uitgebreide lokale infiltratie genezing zelden bereikt kon worden, bleek 69% van de tumoren curabel, 23% dubieus curabel en 8% niet curabel te zijn.

Als eerste therapie werd bij 75% van de behandelde patiënten de primaire tumor geopereerd en bij 73% vond extirpatie van de regionale lymfeklieren plaats. In beide gevallen werd de behandeling bij een aantal patiënten gecombineerd met radiotherapie en/of chemotherapie. De behandeling van 60 (73%) patiënten uit de groep van 82 patiënten die klierextirpatie ondergingen was als volgt: SHKE (suprahyoïdale klierextirpatie) homolateraal 13 x, SHKE bi- of contralateraal 5 x, HKE (volledige halsklierextirpatie) homolateraal 35 x, HKE bi- of contralateraal 3 x, HKE homolateraal + SHKE contralateraal 3 x en HKE contralateraal + SHKE homolateraal 1 x.

Bij de beschouwing van de uitslagen van het pathologisch-anatomische onderzoek bleek dat, ondanks de beoordeling van radicaal uitgevoerde operatie, de kans op recidief bleef bestaan en dan vooral bij botresecties. Bovendien bleek nog dat bij de lymfeklieren frequentie en pathogene betekenis van de metastasen in caudale richting verminderden, zowel homolateraal als contralateraal.

De reconstructie van de onderkaak na continuïteitsresectie met behulp van een botspaan uit de crista iliaca bleek succesvol te zijn; 20 van 59 patiënten die continuïteitsresectie hadden ondergaan, werden gereconstrueerd. Bij 83% van de contactvlakken onderkaak-implantaat was een volledige vergroeiing ontstaan.

Bij het nagaan van de complicaties bij de in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis ingestelde therapie bleek 6% van de patiënten kort na de operatie (< 2 weken) overleden te zijn. Na chemotherapie en na de combinatie van chi-

urgische therapie met radiotherapie overleed in beide gevallen één patiënt op aantallen van respectievelijk 9 en 38. De complicaties na radiotherapie en na de combinatie chirurgische therapie met radiotherapie bestonden voornamelijk uit necrose van de gezonde weefsels die in het stralenveld hadden gelegen; het verschijnsel deed zich bij 18 (30%) van 61 patiënten voor en bij 4 van hen was een fractuur van de onderkaak het gevolg.

Hoofdstuk 8 geeft het verloop van de ziektegeschiedenissen weer van 116 patiënten met een voldoende lange follow-up. De 3- en 5-jaars overleving, volgens de actuariële methode berekend, bedroegen respectievelijk 41% en 34%. Bij 62 (53%) patiënten ontstond lokaal recidief en bij 53 (46%) ontstonden regionair recidief en nieuwe kliermetastasen. Drie patiënten hadden reeds bij binnenkomst metastasen op afstand en bij 8 ontwikkelde zich het verschijnsel binnen 24 maanden. Bij 7 patiënten (4 mannen, 3 vrouwen) ontstond een tweede plaveiselcelcarinoom in verloop van 4-83 maanden; 6 x in de mond en 1 x in de sinus pyriformis.

Het gemiddelde van het totale aantal behandelingen na de eerste therapie bedroeg bijna 2. Het obductieverslag van 13 patiënten was voorhanden; 7 bleken vrij van tumor overleden te zijn.

Hoofdstuk 9 geeft de statistische uitkomsten weer. Talrijke factoren bleken onderling samen te hangen; in alle gevallen werd als grenswaarde voor significantie gekozen $P = 0,05$. Enkele van de belangrijkste uitkomsten waren:

- na 1965 werden meer patiënten operatief behandeld;
 - lymfeklieren waren bij microscopisch onderzoek vaker vrij van tumormetastasen wanneer in het biopt van de primaire tumor papillaire infiltratie werd aangetroffen;
 - vaker ontstonden metastasen op afstand bij slechtere differentiatie.
- Vijf factoren bleken een reël verband met het ziekteverloop te hebben, waarvoor vrij blijven van de oorspronkelijke tumor als criterium werd genomen, namelijk:
- aspect: kleiner percentage van tumor vrij blijvende patiënten bij invasief aspect;
 - kliermetastasen (microscopisch): dalend percentage van tumor vrij blijvende patiënten bij uitkomsten van het microscopische onderzoek van geëxtirpeerde klieren gaande van vrij van metastasen via aanwezigheid van metastasen naar groei door het lymfeklierkapsel;
 - mate van curabiliteit: afnemend percentage van tumor vrij blijvende patiënten bij slechter wordende curabiliteit;
 - chirurgische therapie: groter percentage van tumor vrij blijvende patiënten bij chirurgische therapie;
 - M-stadium: doordat bij stadium M₁ de tumorvrije periode op nul werd gesteld, ontstond een verband met het M-stadium.

Radiotherapie en chemotherapie hadden bij het onderzoek geen invloed op vrij blijven van de oorspronkelijke tumor.

Uit de periode 1955-'65 bleef 21% en uit het tijdvak 1966-'71 54% van de patiënten vrij van tumor. Veelvuldige toepassing van chirurgische therapie leek

de voornaamste oorzaak voor de verbetering. In de eerste periode ontstonden voornamelijk lokale recidieven en daarna kliermetastasen. Van alle kliermetastasen ontstond 70% *buiten* het behandelde gebied, waarvan weer 62% aan de contralaterale kant. Voor het ontstaan van kliermetastasen *binnen* en *buiten* het behandelde gebied waren de volgende eigenschappen van de primaire tumor belangrijk: differentiatie, infiltratie (microscopisch), groeisnelheid, reactie op niet-operatieve therapie en lokaal recidief. Het percentage patiënten met metastasen nam toe bij slechtere differentiatie, infiltratie in sprieten, hoge groeisnelheid (verdubbeling van het tumorvolume < 6 weken), slechte reactie en ontstaan van lokaal recidief. Verder was de uitslag van het microscopisch onderzoek van geëxstirpeerde lymfeklieren belangrijk: stijgende frequentie van later optredende metastasen gaande van vrij van tumor via metastasen naar groei door het kapsel.

Hoofdstuk 10 geeft algemene aanwijzingen voor de therapie van plaveiselcelcarcinomen van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak. De richtlijnen werden samengesteld uit het huidige behandelingsschema en de resultaten van literatuurstudie en eigen onderzoek.

Thans dient aan chirurgische therapie de voorkeur gegeven te worden. Bij diep infiltrerende, dubieus of niet operabel lijkende tumoren wordt preoperatief methotrexaat (MTX) per intra-arteriële infusie toegediend. De primaire tumor wordt aansluitend aan macroscopisch volledige coagulatie met een marge van 1,5 cm gezond weefsel geëxcideerd. Bij T₄-tumoren dient altijd continuïteitsresectie verricht te worden. Primaire tumor, onderkaak en regionale lymfeklieren worden in bloc verwijderd. In een aantal gevallen dienen de lymfeklieren over een groter gebied behandeld te worden dan tot 1972 het geval was. Electieve behandeling van regionale lymfeklieren moet uitgevoerd worden bij de volgende kenmerken van de primaire tumor: matige en slechte differentiatiegraad, infiltratie in sprieten en snelle groei. Wanneer de tumor niet of nauwelijks op radiotherapie reageert, in geval van lokaal recidief en bij aantreffen van tumorweefsel in geëxstirpeerde klieren, dient HKE en bloc te worden verricht met de behandeling van de primaire tumor, wanneer chirurgische therapie uitvoerbaar lijkt. Daarnaast blijven de richtlijnen voor pre- en postoperatieve radiotherapie gelden, zoals vermeld in hoofdstuk 10.

SUMMARY

In the introduction the aims of the study are set forth:

- to trace correlations between the various data (Par. 9.2);
- to detect factors that were of importance for the course of the disease (prognostic factors; see Par. 9.3);
- to give guidelines for the treatment on the basis of the data obtained and the study of the literature.

Chapter 1 gives a short review of the history of oncology, which shows that a number of notions from the past are still valid today. Especially in the 20th century the therapy has made such strides that it is nowadays possible to cure the primary tumour and the lymph node metastases in a high percentage of cases.

Chapter 2 deals with the epidemiology; it is pointed out that the incidence of malignant tumours in the mouth, which in about 90% are squamous cell carcinomas, is nearly always greater in the male than in the female. A further striking feature is the difference per ethnic group and per geographic area. The incidence of squamous cell carcinoma of the floor of the mouth and mandible shows similar changes. Moreover, the chance of a second primary tumour arising in the mouth — or, more precisely, in the upper third of the respiratory and digestive tracts — is greater than might be expected on the basis of statistical data for the relevant population.

Chapter 3, when discussing the aetiology, reports that the causal mechanism of squamous cell carcinoma is still not known. It is a remarkable fact that a high percentage of patients in whom a squamous cell carcinoma originated in the upper third of the respiratory or digestive tract had regularly drunk alcohol and/or smoked tobacco for a long time. The quantities of both of these stimulants that were taken were higher than among comparable control groups. It may, therefore, be accepted that excessive use of tobacco — no matter in what form — and/or alcohol for a long time is of aetiological importance. Some internal diseases may also be of influence in this connection.

Chapter 4 begins by drawing attention to the importance of early diagnosis of squamous cell carcinomas of the oral cavity. In its early recognition it is above all the dentist who is implicated. A carefully taken history is of great importance. Special watchfulness is required for high-risk patients, to wit:

- those older than 50 years, and especially men;
- those who have a history of long and excessive use of tobacco and/or alcohol;
- those with premalignant anomalies such as leukoplakia, erythroplakia and submucous fibrosis;