

pened for just a few cases. The problem thus was overclassification, which probably resulted in overtreatment in individual cases. The reproducibility of the classification, however, may be improved when strict histopathological criteria for class II and class III are used. For untreated cases (especially as to class II) the prognostic significance of Kleinsasser's classification, which was shown in earlier studies was confirmed.

Morphometry was applied on microscopical slides from patients with squamous cell hyperplasia of the laryngeal epithelium (chapter III). Using morphometrically assessed features of the nuclei and the epithelial width, one can easily distinguish between class I and class II and class I and class III. Differentiation between class II and class III proved to be more difficult. The findings suggest that within class II two groups with different prognoses could be distinguished by morphometry. Unfortunately, the numbers of patients within these two groups were too small to allow for definite conclusions.

Therefore microscopical slides of only non-treated patients (i.e. no more than endoscopic biopsy) were selected (chapter IV). Most of the patients were classified as class I and class II, only a few as class III. Patients with a class II lesion were divided into 2 groups on the basis of a favourable or unfavourable clinical course. With linear discriminant analysis applied on the morphometrical features, a clear distinction between the 2 aforementioned groups of class II patients was found. Using 5 selected nuclear features, 79% of the cases of the 2 groups could be correctly classified with an average classification probability of 0.82.

The selected nuclear features were tested (chapter V) for their ability to predict the likelihood of eventual progression from squamous cell hyperplasia with atypia to invasive carcinoma in individual patients with long term follow-up. This study has shown that morphometry is insufficient for a valuable morphometrical classification of hyperplastic laryngeal lesions of individual patients.

In chapter VI the perspectives for the clinician and pathologist are shown to achieve more accurate diagnostics and thereby more accurate treatment of these lesions.

SAMENVATTING

Dit proefschrift tracht enkele problemen op te helderen, die zich in de praktijk voordoen bij de classificatie van laesies van het larynx-epitheel met plaveiselcellige hyperplasie. Uit de literatuur blijkt dat men het nauwelijks eens is omtrent de definitie van dit soort laesies. In dit proefschrift wordt de classificatie volgens Kleinsasser gebruikt, met wijzigingen daarin aangebracht door Delemarre. Volgens deze auteurs kunnen hyperplastische veranderingen in het epitheel op grond van de mate van atypie in drie klassen worden ingedeeld: klasse I, eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie; klasse II, plaveiselcellige hyperplasie met atypie; klasse III, carcinoma in situ. Retrospectieve klinische studies hebben aangetoond dat de classificatie volgens Kleinsasser prognostische waarde heeft: de kans op het later ontstaan van een invasief carcinoom neemt toe van klasse I naar klasse III.

De problemen bij het gebruik van deze histopathologische classificatie blijken zich met name voor te doen in het grensgebied van klasse II en klasse III. In dit onderzoek wordt morphometrie toegepast om de kenmerken van atypie vast te stellen, met het doel de classificatie van deze laesies te verbeteren.

In hoofdstuk I wordt een overzicht gegeven van de literatuur over hyperplastische plaveiselcellige laesies van het larynxepitheel. De waarde van de classificatie van Kleinsasser wordt besproken, waarbij de nadruk wordt gelegd op de differentiaal-diagnostische problemen.

In hoofdstuk II wordt een retrospectief klinisch-histologisch onderzoek beschreven, dat 200 patienten betreft, die tussen 1963 en 1981 in het Antoni van Leeuwenhoekhuis en het Academisch Ziekenhuis van de

Vrije Universiteit te Amsterdam zijn onderzocht. Deze patienten werden gedurende een periode van gemiddeld 8.4 jaar (variërend van 5 tot 21 jaar) gecontroleerd. Bij herbeoordeling van de microscopische preparaten blijkt het meest opvallend dat ongeveer 1/3 van de laesies, die bij revisie zijn ingedeeld in klasse II, oorspronkelijk als carcinoma in situ waren geclassificeerd. Daarentegen was slechts een beperkt aantal laesies oorspronkelijk te laag ingedeeld. Een dergelijke te hoge classificatie, heeft in individuele gevallen waarschijnlijk tot overbehandeling geleid. De reproduceerbaarheid van de classificatie zou kunnen worden verbeterd, indien voor klasse II en klasse III strikte histopathologische criteria worden gehanteerd. Dit onderzoek bevestigt voor onbehandelde patienten (met name die met een klasse II-laesie) de voorspellende waarde van de classificatie van Kleinsasser.

Morphometrie is toegepast op microscopische preparaten van patienten met plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel (hoofdstuk III). Door gebruik te maken van morphometrisch vastgestelde kenmerken van de kernen en van de breedte van het epitheel, kan duidelijk onderscheid worden gemaakt tussen zowel klasse I en klasse II als klasse I en klasse III. De verschillen tussen klasse II en klasse III blijken ook met behulp van morphometrie moeilijk aan te geven. Wel kunnen binnen klasse II twee groepen met verschillende prognoses worden onderscheiden. Het aantal patienten van deze twee groepen is helaas te klein om aan dit deel van het onderzoek conclusies te kunnen verbinden.

Voor een vervolgonderzoek (hoofdstuk IV) zijn alleen microscopische preparaten uitgekozen van onbehandelde patienten; bij deze patienten waren slechts biopsieën genomen tijdens endoscopie. Het merendeel van deze patienten is ingedeeld in klasse I en klasse II, slechts enkele in klasse III. De patienten met een klasse II-laesie zijn in twee groepen onderverdeeld op grond van een gunstig of ongunstig klinisch beloop. Met een lineaire discriminantanalyse, toegepast op de morphometrisch bepaalde kenmerken, is een duidelijk onderscheid aan te geven tussen de twee eerder genoemde groepen van patienten uit klasse II. Van die twee groepen kan 79% juist worden geclassificeerd met een waarschijnlijkheid van gemiddeld 0.82, bij toepassing van vijf geselecteerde kern-kenmerken.

Deze kenmerken zijn getest (hoofdstuk V) op laesies met atypische plaveiselcellige hyperplasie van individuele patienten, die langdurig gecontroleerd zijn. Uit dit onderzoek blijkt dat morphometrie onvoldoende

zekerheid oplevert voor het juist classificeren van klasse II-laesies. De waarde van deze kern-kenmerken is te gering om in individuele gevallen een eventuele ontwikkeling van een invasief carcinoom te kunnen voorspellen.

In hoofdstuk VI worden perspectieven geboden aan de clinicus en de patholoog-anatoom om tot een nauwkeuriger diagnostiek en daardoor tot een zorgvuldiger behandeling van deze laesies te komen.

