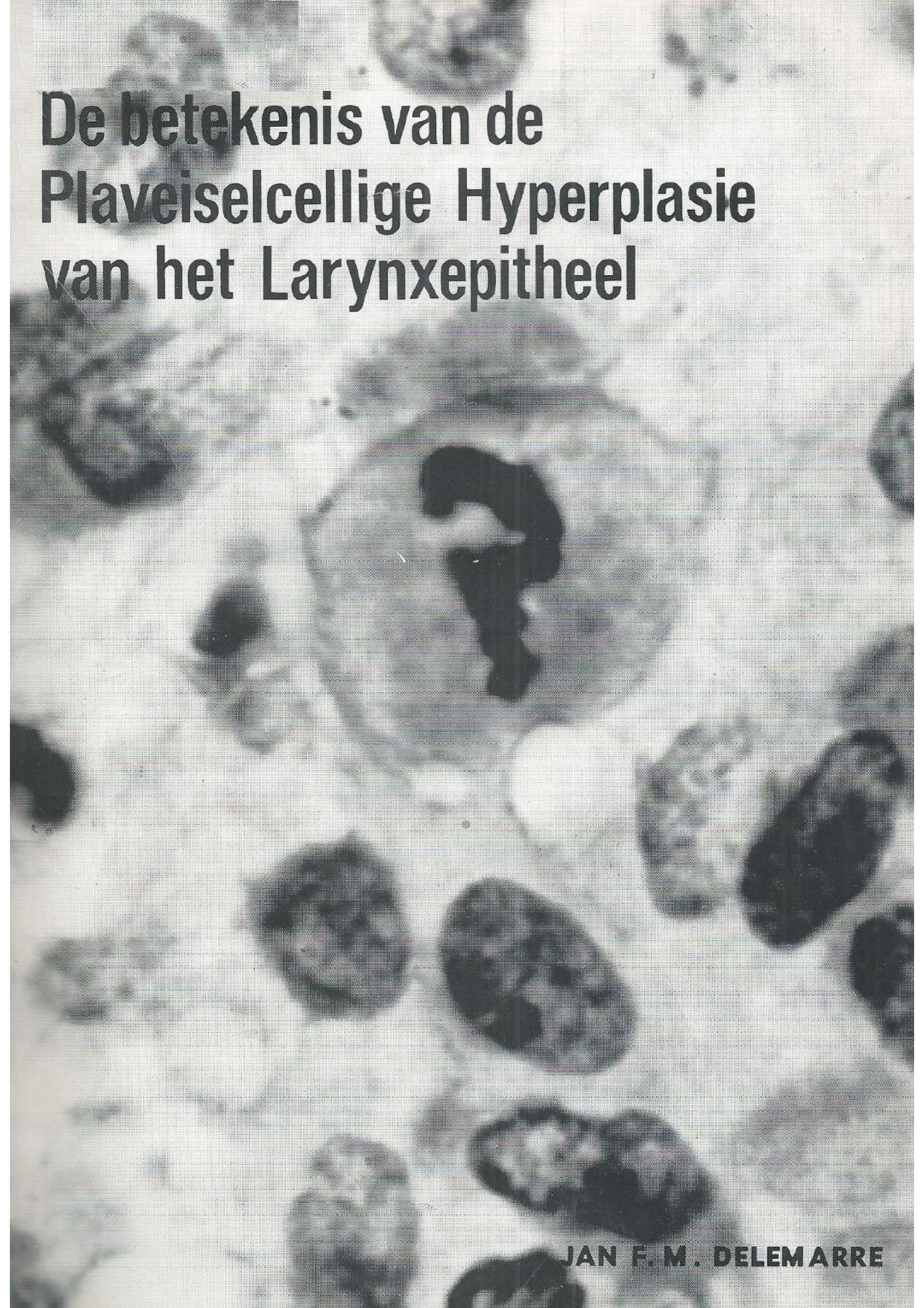


A black and white photomicrograph of a tissue section, likely from the larynx, showing significant cellular hyperplasia. The cells are densely packed, with many having large, dark, irregular nuclei. The overall texture is grainy, typical of a printed medical image.

De betekenis van de Plaveiselcellige Hyperplasie van het Larynxepitheel

JAN F. M. DELEMARRE

De betekenis van de PLAVEISELCELLIGE HYPERPLASIE van
het Larynxepitheel

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde aan
de Universiteit van Amsterdam, op gezag van de rector magnificus,
Mr. A. D. Belinfante, hoogleraar in de Faculteit der Rechts-
geleerdheid, in het openbaar te verdedigen in de aula van de
Universiteit (tijdelijk in de Lutherse Kerk, ingang Singel 411,
hoek Spui), op donderdag 11 juni 1970 te 17.00 uur.

door Jan F. M. Delemarre
geboren te 's-Gravenhage

Drukkerij Hollandia Kloveniersburgwal 60 te Amsterdam

Promotor:

Prof. Dr. J. F. Hampe

in memoriam patris

J. H. Delemare

INLEIDING:

De betekenis van een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel is gelegen in de verhouding van deze laesie tot het ontstaan van kanker van het strottenhoofd. Met de term plaveiselcellige hyperplasie vatten wij al die laesies samen, die morfologisch gekenmerkt worden door een toename van het aantal epitheelcellen van het, al dan niet metaplastische plaveiselepitheel in de larynx. Het zijn de laesies die bekend zijn onder velerlei namen zoals: leukoplakie, keratose, hyperkeratose, pachydermie, al dan niet met de toevoegingen: atypisch, suspect, verdacht, cave. Ook het carcinoma in situ, intraepitheliaal carcinoom, niet invasief carcinoom, Morbus Bowen van de larynx rekenen wij bij onze studie tot de hyperplastische aandoeningen. Deze termen worden door elkaar gebruikt en door de verschillende patholoog-anatomen en keel-, neus- en oorartsen verschillend gewaardeerd. Hierdoor is een naams- en begripsverwarring ontstaan, die de beantwoording van de vraag naar de betekenis van een hyperplastische laesie bemoeilijkt.

In navolging van Kleinsasser, hebben wij getracht deze verwarring te doorbreken en hebben wij op grond van eenvoudige morfologische criteria de laesies ingedeeld in duidelijk te scheiden klassen. Op grond van een analyse van het ziektebeloop van 99 patiënten, hebben wij gezocht naar een correlatie tussen de verschillende klassen en het ontstaan van een invasief carcinoom.

De vraag of metaplasie van het larynxepitheel, hetzij van het meerrijige trilhaardragende cylinderepitheel, hetzij van het niet-verhoornende meerlagige plaveiselepitheel een rol speelt in de pathogenese van het invasieve carcinoom kan niet beantwoord worden door een retrospectief onderzoek, dat gebaseerd is op een studie van biopsieën, welke reeds het beeld van een plaveiselcellige hyperplasie tonen.

De vraag of een plaveiselcellige hyperplasie maligne kan degenereren, dan wel een indicator is van een veranderd epitheel, waarin de mogelijkheid, dat daarin een carcinoom kan ontstaan, besloten ligt, konden wij evenmin door dit retrospectieve onderzoek beantwoorden. Een sterk argument voor maligne degeneratie van een plaveiselcellige hyperplasie: de eenheid van plaats van de verschillende opeenvolgende biopsieën en excisies, ontbrak ons. De beschrijvingen in de ziektegeschiedenissen bleken op dit punt veelal niet nauwkeurig genoeg te zijn.

Bij de naamgeving der verschillende klassen hebben wij de verschillen in de histologische beelden tot uitdrukking willen brengen. Ook hebben wij daarmee een aanwijzing willen geven voor de te volgen gedragslijn bij de behandeling van een patiënt met een hyperplastische laesie van het larynxepitheel.

VOORWOORD

Dit proefschrift is een verslag van het morfologische deel van een onderzoek naar de betekenis en evolutie van hyperplastische epitheelveranderingen in de larynx. Dit onderzoek werd verricht in samenwerking met J. G. Witteveen, keel-, neus- en oorarts. De bewerking van dit proefschrift was mogelijk dankzij de steun van hoofden en medewerkers van:

de afdeling pathologie van het Antoni van Leeuwenhoek-Huis,
hoofd prof. dr. J. F. Hampe, later dr. R. O. van der Heul;
de afdeling keel-, neus- en oorheelkunde van het Antoni van Leeuwenhoek-Huis,
hoofd W. A. Horr  e;
de afdeling keel-, neus- en oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam, hoofd prof. dr. W. H. Struben;
het Rotterdams Radio Therapeutisch Instituut,
mevrouw S. den Hoed-Sytsema;
de afdeling medische registratie van het Antoni van Leeuwenhoek-Huis,
hoofd O. A. van Dobbenburgh;
de afdeling medische registratie van het Kanker Centrum Rotterdam,
hoofd mevrouw J. Karpiak van Driel;
het Centraal Pathologisch Anatomisch Instituut te Rotterdam,
hoofd dr. H. E. Schornagel.

Vele microscopische preparaten van de proefexcisies, welke elders in den lande verricht waren, werden ons, dank zij de bereidwillige medewerking van vele patholoog-anatomen en behandelende keel-, neus- en oorartsen ter inzage gezonden.

De statistische bewerkingen werden verricht door de statisticus van

het Antoni van Leeuwenhoek-Huis A. Hart.

Het manuscript werd getypt door de dames

J. Noordanus-de Jong en C. J. M. Wellink.

De foto's werden gemaakt door de fotografen van het

Antoni van Leeuwenhoek-Huis de heren J. v.d. Kamp en L. R. Hafkamp.

De dagelijkse zorg en steun van mijn vrouw en het stimulerende enthousiasme van Jan Maarten, Sterre en Niels maakten het mij mogelijk het eenmaal begonnen werk tot een goed einde te brengen.

INHOUD

Inleiding	
Voorwoord	
Hoofdstuk I Pachydermie, leukoplakie, hyperplasie.	1
II Plaveiselcellige hyperplasie een Praecarcinoom?	5
III Normale anatomie en histologie.	8
IV Classificatie van de Plaveiselcellige Hyperplasie.	11
V Eigen onderzoek.	15
Conclusies	38
Summary	39
Literatuur	43
Samenvatting	49
Uittreksel van de ziektegeschiedenissen	53
Amsterdam	
Rotterdam	60
Samenvattend overzicht van alle bij de verschillende analyses verwerkte getallen	68
Foto's	73

1. Hoofdstuk

PACHYDERMIE LEUKOPLAKIE HYPERPLASIE

Pachydermia laryngis is voor het eerst als een duidelijk pathologisch-anatomische en klinische eenheid beschreven door Virchow in 1887.

Hünnerman schreef op instigatie van zijn leermeester Virchow in 1881 een dissertatie "Ueber Pachydermie und Geschwürsbildung auf den Stimmbändern", waarin de nadruk voornamelijk op de zweervorming gelegd werd en niet zozeer op het kenmerkende pathologisch anatomische en klinische beeld. In 1883 demonstreerde Virchow in een vergadering van de Berliner Medicinische Gesellschaft het beeld van de pachydermia diffusa. Deze beschrijving is toen onopgemerkt gebleven. De publikatie in 1887 welke plaatsvond onder invloed van de ziektegeschiedenis van keizer Frederik III heeft pas de aandacht op dit ziektebeeld gevestigd.

Volgens Virchow treden in het beloop van chronische ontstekingsprocessen veranderingen van het larynxslimvlies op. Deze noemde hij pachydermie op grond van de gelijkenis der beelden met die van de huid. Hij wilde daardoor processen, analoog aan die van de huid, voorkomend in de larynx, op gelijke wijze kenschetsen. Hij beschreef de pachydermie als een hyperplastisch proces, dat berust op een woekering van plaveiselepitheel zich uitend in een verbreding van het epitheel en vorming van epitheelpapillen, die zich uitbreiden in de onderlaag. De oudere laryngologen kenden wel de histologische veranderingen, welke bij de pachydermie ter sprake kwamen.

Bruns (1865) onderzocht de witte stipjes die aan de watteprop bleven haken en diagnosticeerde deze als een opeenhoping van grootcellig, meerlagig plaveiselepitheel. Dit afschilferingsproces hield von Stein (1894) later voor het wezenlijke en stelde de naam voor: laryngitis desquamativa. Förster (1873) stelde als eerste de mogelijkheid van epidermoïde metamorfose in de larynx. Hij zag bij chronische ontsteking papillen ontstaan, terwijl het epitheel sterk verdikt was. De veranderingen in het epitheel waren zodanig, dat dit een gelijkenis toonde met de bouw van de epidermis. Rokitsky, Türck, Tobold e.a. (geciteerd naar Sturmann, 1894) zagen soms bij chronische ontsteking papillaire woekeringen. Klebs (1890) noemde bepaalde papillomen: laryngitis verrucosa. Türck beschreef een geval van pachydermie, evenwel niet onder deze naam. Fauvel (1876) schreef dat het meest voorkomende type van papilloom in de larynx het verhoornende type is, waarbij het epitheel vermeerderd is tot vele lagen en het beeld toont van plaveiselepitheel. Jurasz (1886) beschreef een verhoornend papilloom van de larynx. Hij noemde dit een cornu laryngeum. Ook dit was een pachydermie. De bestudering van de pachydermie is eerst met de voordracht van Virchow goed op gang gekomen.

Virchow onderscheidde twee typen:

- a/ pachydermia diffusa of wel de gladde vorm. De stembanden tonen een diffuse gladde zwelling. Het epitheel is verbreed. Het toont een voornamelijk kwantitatieve verandering.
- b/ pachydermia verrucosa of wel de wratachtige vorm. De stembanden tonen kleine circumschripte wratachtige laesies. Het epitheel toont naast een kwantitatieve verandering ook een duidelijk kwalitatieve verandering. Er treedt een grotere gelijkenis op met de epidermis. Hünnermann beschreef beide processen en meende dat zij niet bij elkaar behoorden. Volgens Virchow is de tegenstelling schijnbaar en wordt het verschil bepaald door de bouw van de onderlaag op de plaats waar de laesie gelokaliseerd is. Fränkel (1889) beschreef de kwalitatieve veranderingen van de pachydermie, nl. verhoorning en vorming van epitheelpapillen, die zich in de onderlaag uitbreiden. Het normale epitheel toont lijsten (de retelijsten) welke bij pachydermie in papillen worden opgesplitst. Volgens Virchow komt de afwijking voor op plaatsen welke normaliter met plaveiselepitheel bekleed zijn. Volgens Posner (1889) en Kanthak (1889) komt pachydermie niet alleen op plaatsen voor, welke een plaveiselcellige bekleding hebben, maar op alle mogelijke plaatsen. Posner (1889) sprak slechts van epidermoïdaal, wanneer er een op het stratum spinosum en een op het stratum corneum gelijkende laag is. Hij meende dat de cylindrico-epitheliale slijmvliezen - van ectodermale oorsprong - evenals de weefsels van entodermale en mesodermale oorsprong in gelijke mate volledig kunnen epidermiseren en in staat zijn tot hoornproductie. Het betreft dan steeds weefsels die min of meer in de buurt van lichaamsopeningen of embryologisch in de buurt daarvan ontstaan zijn. Waar bij de larynx de grens tussen ectodermaal en entodermaal ligt, is een strijdvrage. Remak (geciteerd naar Posner, 1889) beschouwde de arcus glossopalatinus

als zodanig. Robin en Cadiat (geciteerd naar Posner, 1889) en later Laguesse (1885) legden de grens caudaal van de larynx en wel bij de cardia; de larynx is dan ectodermmaal. Posner was het hier niet mee eens en stelde dat gelijkenis met de huid nog niet betekent gelijkheid van oorsprong. Ook de Groningse hoogleraar Benjamins (1928) zag als verklaring van het vermogen van het larynxepitheel tot epidermisering een mogelijke verwantschap tussen het larynxslijmvlies en de huid.

Sturmann (1894) zag bij microscopisch onderzoek geen wezenlijk verschil tussen de diffuse en verrucose vorm. Bij beide zag hij verhoorning, welke bij beide, hoewel zeldzaam kon ontbreken. Hij meende, dat er daarom onvoldoende redenen aanwezig waren om beide typen te onderscheiden.

Dat pachydermie als een pathologisch anatomische en klinische eenheid een aparte plaats verdiende werd niet door iedereen erkend. Onze landgenoot Moll (1893) beschreef een geval van pachydermie en meende dat het wel als een aparte eenheid beschouwd moest worden op grond van de zeldzaamheid, het bijzondere aspect, het ernstig aandoende beeld gecombineerd met betrekkelijk weinig klachten.

Na de beschrijving van de pachydermie door Virchow volgden beschrijvingen van andere hyperplastische processen van het larynxepitheel. Zo beschreef Juffinger (1891) harde, speldeknopgrote knobbeltjes aan het voorste einde van de stembanden bij een meisje van 16 jaar. Bij microscopisch onderzoek zag hij een hypertrofisch stratum spinosum en een dikke laag verhoornende epitheelcellen, die concentrisch, parallel of dakpansgewijs gerangschikt waren. Hij noemde deze afwijking: *keratosis laryngis circumscripta*. Choronskitzky (1903) beschreef onder de naam "cornu laryngeum" een klein gepunt gewzel in het midden van de linker stemband. Het microscopische beeld was dat van twee hoornspitsen, waaronder een verdikt epitheel. De bovenste laag bevatte keratohyaline korrels; de onderste lagen bestonden uit spinale cellen. Daar de overmatige verhoorning het meeste opviel vond Zwillingen hyperkeratosis een juistere benaming. Andere gevallen van *keratosis laryngis circumscripta* werden beschreven door Chiari (1895), Meyer (1892), Fein (1903), Finder (1928), Porter (1909), Bergengrün, Hofer (1926) en Stamm (1926). Stamm (1926) definieerde de afwijking als een door onbekende factoren opgewekt proces van het stembandepitheel op een omschreven plaats, waarbij dit verandert in een weefsel, dat sterk gelijkt op een haarloze epidermis. Het meest kenmerkend is de buitensporige verhoorning van de bovenste lagen. Daarom vond hij de naam hyperkeratosis *circumscripta laryngis* de beste. Klinisch en pathologisch anatomisch is deze afwijking volgens hem niet te rekenen tot de pachydermie of het papilloom; hij plaatste deze hier tussen in. Volgens Finder (1928) is er geen scherpe grens te trekken tussen hyperkeratosis *circumscripta laryngis* en papillomen. Bij papillomen gaat het volgens hem om bindweefselproliferaties bekleed met plaveiselepitheel. De epitheelverhoorning is secundair. Bij de echte hyperkeratosen staat de excessieve verhoorning op de voorgrond en beheerst het gehele beeld. Vele van de beschreven gevallen van hyperkeratosis *circumscripta laryngis* zouden volgens hem papillomen zijn. Hij onderscheidde twee vormen, een diffuse en een *circumscripte* vorm, welke verschijningsvormen zijn van hetzelfde proces. Blumenfeld (geciteerd naar Finder, 1928) verwierp de naam keratose evt. hyperkeratose en sprak van pachydermia diffusa leukokeratodes, omdat niet de verhoorning volgens hem het wezenlijke is, maar de door de ontsteking ontstane verdikking van het slijmvlies. Finder (1928) was het hier niet mee eens daar verdikkingen van het slijmvlies t.g.v. chronische ontsteking ook bij andere ziektebeelden van de larynx voorkomen b.v. laryngitis chronica hyperplastica. Bij hyperkeratosis *circumscripta* gaat het ook wel om een chronische ontsteking, maar wat dit beeld zijn eigen aard geeft en het klinische beeld zo geheel anders doet zijn dan bij andere chronische ontstekingen is de excessieve verhoorning.

Pierce (1920) gebruikte als eerste de term: leucoplakia laryngis. Deze lijkt meestal beperkt tot de gebieden die bekleed zijn met meerlagig plaveiselepitheel en is dan het meest bekend als pachydermia laryngis. Af en toe wordt het proces ook gezien in gebieden bekleed met cilinderepitheel. Hij veronderstelde dat de daar voorkomende eilandjes van plaveiselepitheel punt van uitgang zijn. Hij beschreef een geval van pachydermia plana overgaande in pachydermia verrucosa. Klestadt (1928) beschouwde hyperkeratose als een verschijningsvorm van dysplastische hyperplastische groei van plaveiselepitheel. Hyperkeratose is als epitheton te gebruiken voor verschillende ontstekingen en voor processen van hyperplastische en blastomateuse aard als ook voor combinaties daarvan. New en Erich (1938) die in hun overzicht van de benigne tumoren van de larynx onderscheid maakten tussen echte neoplasma's en proliferatieve processen van niet-neoplastische aard,

deelden deze laatsten in als epitheelhyperplasie en leukoplakie. Zij gaven een beschrijving zowel van het pathologisch anatomische als van het klinische beeld en wel als volgt: Epitheelhyperplasie is gelijk aan keratose en bestaat uit witte massa's van opeengehoopte epitheelcellen. Zij komt ook voor in het epitheel dat andere benigne tumoren s.s. bekleedt. Leukoplakie is een witte membraan, bestaande uit hyperkeratotisch sterk verdikt epitheel met uitbreiding in de onderlaag. Bij beide processen wordt een subepitheliale ontsteking gezien. Klinisch is de leukoplakie een constant beeld en wel een witte plek op de ware stemband. De zeer dikke vormen hebben een ruw of papillomateus aspect. Epitheelhyperplasie toont een zeer wisselend beeld, vaak gelijk aan dat van leukoplakie, soms polypeus, papillomateus, nodulair. Het beeld doet zich in de regel voor als een platte verdikte, witte plek.

In het begin van de 20ste eeuw zijn vele ziektebeelden onder de rubriek keratose van de larynx gebracht en is een spraak- en begripsverwarring ontstaan. Speiser (1932) die zelf pachydermie gelijk stelde aan leukoplakie gaf een literatuuroverzicht van de vele namen waaronder het ziektebeeld beschreven is.

De Fransen spraken van leucoplasie laryngée forme circonscripte et forme diffuse. Zij vatten alle witte aandoeningen van de larynx samen en stelden ze op één lijn met de leukoplakie van de mondholte, urinewegen, rectum etc. Verhoorning werd als een secundair verschijnsel beschouwd.

De Duitsers gebruikten de termen: laryngitis hyperplastica, pachydermia laryngis, pachydermia verrucosa, pachydermia diffusa leukokeratodes, leukokeratosis laryngis, hyperkeratosis laryngis circumscripta et diffusa, keratosis laryngis, leukoplasien, papillomatosis laryngis, Weisze Tumoren des Kehlkopfes, keratosis circumscripta, cornu laryngeum. Zij vatten de verhoorning als primair en kenmerkend op.

Zwillinger (geciteerd naar Speiser, 1932) was een der eersten die de pachydermie onder de leukoplakieën rangschikte.

Jackson en Jackson (1937) gebruikten in hun leerboek de term hyperplastische veranderingen van het larynxepitheel en rangschikten daaronder pachydermie, papilloom en keratose. Ook gebruikten zij de term leukoplakie zonder deze te definiëren. De pathologisch anatomische beschrijving hiervan komt overeen met die van de keratose. Clerf (1946) wees op de verwarring in naamgeving en naamgebruik en stelde vast dat sommige patholoog-anatomen keratosis, hyperkeratosis, leukoplakie als synoniemen gebruiken, terwijl anderen deze afwijkingen als afzonderlijke eenheden beschouwen. Zelf beschouwde hij pachydermie als een apart ziektebeeld zoals door Virchow beschreven; keratosis, hyperkeratosis en leukoplakie echter vatte hij tesamen. Tijdens een symposium van de Royal Society (1954) over keratosis van de larynx wijtte Davis de verwarring aan een onbekendheid met de aetiologie en het pathologisch-anatomische beeld. Hij maakte onderscheid in: chronische hyperplastische laryngitis als complicatie van een chronische ontsteking van de bovenste luchtwegen;

pachydermie zoals door Virchow beschreven;

papillomen; multipel, enkelvoudig en keratiniserend;

leukoplakie en de zgn. keratosis welke hij beschouwde als uitingen van eenzelfde pathologisch proces, waarbij de leukoplakie een diffuse en de keratose een lokale vorm is. Struben (1961) gebruikt in zijn proefschrift de termen hyperkeratose en leukoplakie. Het klinische beeld van de hyperkeratose beschreef hij als een aandoening, waarbij een overmatige afstoting plaatsvindt van de oppervlakkige lagen van het plaveiselepitheel, waardoor het moeilijker is de onderliggende epitheel laag te beoordelen. Het histologische beeld toont een versterking van de normale oppervlakte afschilfering van het plaveisel-epitheel met daaronder een al dan niet verdikte epitheel laag met een duidelijke en ononderbroken basale membraan. Leukoplakie presenteert zich klinisch als een wat grillig getekende, witte plaat op de stembanden en/of hun naaste omgeving; soms kan het een duidelijk boven het stembandoppervlak verheven proces zijn. Het histologische beeld is dat van een wisselend sterke keratose of parakeratose, basale epitheelatypie en ontsteking onder het epitheel. Bij de hyperkeratose wordt geen atypie gezien, bij de leukoplakie is er wel atypie, welke in graad kan variëren. Dezelfde termen werden gebruikt door Norris en Peale (1963), die meenden dat de atypie het belangrijkste bij deze afwijkingen is. Ook zij spraken van hyperkeratose, wanneer het ging om een laesie, gekenmerkt door verhoorning zonder atypie en van leukoplakie wanneer er sprake was van verhoorning en atypie. Het gebruik van de term hyperkeratose rechtvaardigden zij op grond van het feit dat deze term ingeburgerd is en gebruikt wordt in de Standard Nomenclature of

Diseases of the American Medical Association. De term leukoplakie, vroeger veel gebruikt als klinische beschrijving, werd volgens henthans door veel patholoog-anatomen gebruikt om de aanwezigheid van atypie aan te geven. Beide termen zijn willekeurig, maar zijn ingeburgerd door het algemeen gebruik. Daar het histologische beeld kwalitatief niet altijd nauwkeurig overeenkomt met het macroscopische aspect meenden zij dat de criteria van de patholoog-anatoom belangrijker zijn dan die van de behandelende klinicus als leidraad voor prognose en therapie.

Kleinsasser (1959; 1963) heeft getracht de verwarring te doorbreken door het invoeren van de term plaveiselcellige hyperplasie van het larynxslijmvlies (Über die verschiedenen Formen der Plattenepithelhyperplasien im Kehlkopf). Het gaat om een numerieke hyperplasie, waarbij het aantal der weefselementen vermeerderd is, meestal samengående met een metaplasie van trilhaardragend, meerrijig cylinderepitheel in meerlagig plaveiselcel-epitheel.

Hoewel de termen hyperkeratose en leukoplakie algemeen ingeburgerd zijn, willen wij deze niet gebruiken, omdat zij zo verschillend geïnterpreteerd worden en nog altijd tot verwarring aanleiding geven. Bovendien is het woord hyperkeratose een beschrijving van het histologische beeld (te) sterke verhoorning, terwijl leukoplakie het klinische beeld 'witte plek' aangeeft. Omdat, zoals Norris en Peale schreven, inderdaad het histologische beeld belangrijker is dan het klinische en het meest kenmerkende van het histologische beeld de numerieke hyperplasie is, al dan niet gepaard met atypie, volgen wij Kleinsasser en gebruiken de term plaveiselcellige hyperplastische veranderingen van het epitheel van het larynxslijmvlies.

PLAVEISELACHTIGE HYPERPLASIE EEN PRAECARCINOOM?

Het belang van het herkennen der hyperplastische epitheelveranderingen van het larynx-slijmvlies is gelegen in de verhouding van deze afwijkingen tot kanker van het strottenhoofd. De volgende vragen kunnen gesteld worden:

Komt kwaadaardige ontaarding voor?

Moeten deze veranderingen beschouwd worden als praecarcinomateuse toestanden en zo ja als facultatieve of obligatoire praecancerosen?

De mogelijkheid van kwaadaardige ontaarding van goedaardige processen in de larynx is reeds vroeg geopperd. Lennox Browne (1875) voegde aan zijn "Considerations on the treatment of new formations of benign character in the larynx" o.a. de stelling toe, dat terwijl primaire kwaadaardige of kankergezwellen in de larynx uiterst zelden zijn, goedaardige gezwellen niet zelden kwaadaardig worden en zelfs kanker worden als gevolg van de prikkels van de pogingen om deze te verwijderen. Tegen deze opvatting heeft Semon (1888-'90) stelling genomen nadat de mogelijkheid was geopperd, dat de fatale afloop van het ziekteproces van keizer Frederik III het gevolg was van de vele endolaryngeale ingrepen. Hij heeft een enquête (Sammelforschung) gehouden onder de K.N.O. artsen van de wereld en hun gevraagd hem de gevallen mede te delen van goedaardige larynx-tumoren, die in kwaadaardige waren overgegaan na endolaryngeale ingrepen en het totale aantal van de door hen verrichte endolaryngeale ingrepen. 107 K.N.O. artsen, waaronder bijna alle vooraanstaanden van de wereld, deden mee. Semon kwam tot de conclusies:

1) de overgang van benigne in maligne processen komt wel voor;

2) dit gebeurt echter zelden;

3) de geringe frequentie van maligne degeneratie na endolaryngeale ingrepen (1685) tegenover de vele die genezing geven pleit tegen de ingreep als kankerverwekkend;

4) ook de verhouding van het aantal gevallen van spontane degeneratie t.o.v. de gevallen van degeneratie na endolaryngeale ingrepen (1/211 tegenover 1/249) pleit eveneens tegen de opvatting van een kankerverwekkende invloed van endolaryngeale ingrepen.

Fränkel (1889) meende dat in een papilloom een carcinoom kan ontstaan; de overgang van een pachydermie in een carcinoom zag hij niet.

Klebs (1890) stelde dat pachydermie geleidelijk in een carcinoom kan overgaan. De gevallen van Klebs werden echter door Kuttner (1890) verworpen. Ook Sturmman (1894) vond geen mededelingen over maligne ontaarding van een pachydermie. Fränkel (1903) beschreef later aan de hand van seriecoupes van een verwijderde stemband de ontwikkeling van een carcinoom uit een pachydermie.

Chevalier Jackson (1923) heeft zich als eerste afgevraagd of het carcinoom van de larynx voorafgegaan wordt door een herkenbare praecancereuze toestand. Het was zijn ervaring dat het carcinoom zelden of nooit in een tevoren geheel gezonde larynx ontstaat. Hij beschreef enkele patiënten o.a. een vrouw die 13 jaar "neoplastische" veranderingen van de larynx had (niet pathologisch anatomisch onderzocht) voor de diagnose carcinoom werd gesteld. Hier moest volgens hem een praecancereus stadium aan het carcinoom zijn voorafgegaan. Een andere patiënt had klinisch een keratose, welke niet maligne leek. Het gehele gebied werd verwijderd. De patholoog-anatomen Willetts en Ewing stelden de diagnose: praecancereuze toestand, mogelijk beginnend carcinoom. Tegenover deze gevallen stelde hij die van chronische laryngitis, welke sluipend overgaan in een carcinoom. Bij deze patiënten zou een praecancereus stadium aanwezig zijn, dat echter klinisch niet is te herkennen.

Stamm (1926) meende dat maligne ontaarding niet is uitgesloten waar recidieven optreden en stelde, dat een na-onderzoek van het klinische beeld met herhaalde histologische controle na maanden en zelfs na jaren dringend gewenst is.

Klestadt (1928) beschreef een 68-jarige vrouw met zulke sterke anaplastische epitheelveranderingen als nog niet eerder bij pachydermieën gezien was. Hij vergeleek het proces met M. Bowen en M. Paget. Patiënt herstelde voorspoedig na strippen van de stemband. Hij meende dat processen als pachydermie "Vorkrankheiten des Krebses" zijn.

Tucker (1928) beschreef twee patiënten bij wie een carcinoom ontstond nadat resp. 5 en 3 jaar tevoren de histologische diagnoses gesteld waren: papilloom met chronische laryngitis en hyperplasie verdacht voor maligniteit, maar niet zeker maligne.

Benjamins (1928) meende dat in de meeste gevallen van kanker van de larynx tevoren een

praecarcinomateuse toestand zou hebben bestaan, waarvan het histologische beeld nog te weinig bekend was. Hij vergeleek de veranderingen met die van het praecarcinoom bij de experimentele teerkankers.

De laryngologische sectie van de Royal Society hield in 1931 een symposium over de praecancereuse toestanden van de larynx. Chevalier Jackson herhaalde zijn beschouwingen van 1923 en vermeldde dat de toen beschreven patiënt na 14 jaar geen recidief toonde. St. Clair Thomson kwam niet tot een conclusie of het praecarcinoom te herkennen is. Colledge stelde dat de overgang van een papilloom in een carcinoom gevolgd kon worden aan de hand van teerexperimenten. Wanneer in een proefexcisie van de stemband dezelfde veranderingen worden gezien, zoals bekend zijn van de voorstadia van het teercarcinoom, moeten deze volgens Benjamins als een praecancereuse toestand beschouwd worden. Verder wees hij op de betekenis van chronische prikkeling en littekenvorming als aetiologische factoren (Deelman effect). Tilley vroeg zich af of de vroegere fasen bij patiënten die gedurende 2 of 3 jaar hees waren en bij wie de afwijkingen klinisch benigne leken, maar die uiteindelijk toch een carcinoom hadden, praecancereus waren. De conclusie van Barwell was, dat vanuit klinisch standpunt bekeken de vergadering iets besprak wat er niet was. Hij geloofde niet in het praecarcinoom.

Klestadt (1931) beschreef twee patiënten bij wie hyperkeratotische veranderingen geruime tijd verdwenen en daarna weer terugkwamen. Een van beide patiënten kreeg een carcinoom negen jaar na de pathologisch anatomisch gestelde diagnose "atypisch epitheel" en ongeveer drie jaar, nadat klinisch geen pathologische veranderingen te zien waren. De andere patiënt had 2 3/4 jaar na het recidief nog geen carcinoom. Het voorbijgaand verdwijnen van de hyperkeratose deed Klestadt denken aan de door Borst beschreven spontane involutie van experimenteel verkregen praecarcinomateuse toestanden bij konijnen.

Speiser (1932) rekende de pachydermie (= leukoplakie) tot de praecancerosen. Hij meende dat voor de diagnose praecarcinoom niet alleen de beschrijving van het morfologische beeld nodig is, maar even belangrijk de beoordeling van de aetiologie, de localisatie en het gehele beloop, te weten voorgeschiedenis en verdere ontwikkeling. Het histologische beeld van de pachydermie verschilt volgens hem niet van de andere erkende praecancerosen. Bijzonder nauw zijn naar zijn mening de betrekkingen t.o.v. de leukoplakie, welke in bijna alle slijmvliezen van het lichaam voorkomt. De bereidheid tot maligne degeneratie wisselt sterk naar plaats. Waarschijnlijk is maligne degeneratie in alle slijmvliezen frequenter dan algemeen wordt aangenomen. Dit komt omdat zij verscholen liggen en niet zo goed voor onderzoek toegankelijk zijn als de leukoplakie van de mondholte. De arts krijgt vaak te maken met het carcinoom, terwijl de praecancereuse voorstadia hem en de patiënt ontgaan zijn. Pachydermie en papillomatose van volwassenen behoren tot die ziekten in wier beloop een carcinoom kan ontstaan. Daarbij is het niet zeker of het carcinoom uit deze afwijkingen zelf ontstaat of dat deze een gunstig terrein voor carcinoma-teuse ontaarding voorbereiden. In zoverre kan men spreken van praecancereuse ziekte van de larynx. Hij onderzocht de gevallen uit de literatuur (Bruns, Klebs, Rosenberg, Novotny, Laurens, Klestadt en Rouget). Bij kritische beschouwing achtte hij alleen de gevallen van Bruns en Klestadt bewezen gevallen van maligne degeneratie van een pachydermie. Hij voegde er een eigen geval aan toe. Zijns inziens is maligne degeneratie van pachydermie zeldzaam.

Brighton en Altmann (1942) beschreven een aantal gevallen onder de benaming "Bowens Disease and superficial mucosal Epithelioma of upper respiratory and alimentary tracts". Bij hun gevallen is een man van 70 jaar met een M. Bowen van de rechter stemband welke twee maal op dezelfde plaats recideerde. Drie jaar na de eerste excisie werden geen afwijkingen gezien. Een tweede geval betrof een vrouw van 59 jaar, die een oppervlakkig plaveiselcelcarcinoom had van Bowenoid type. Op enkele plaatsen leek de basale membraan doorbroken te zijn, er was echter niet meer dan een oppervlakkige invasie van het stroma. Er werd laryngofissuur verricht. In het preparaat werd een geleidelijke overgang gezien van normaal in pathologisch epitheel. Dit breidde zich uit langs de basale membraan onder het cilinderepitheel van de sinus Morgagni. Er werd uitbreiding op klierbuizen gezien. Ruim 1 1/2 jaar later werd geen recidief gezien. Het eerste geval beschouwden schrijvers als een M. Bowen, het tweede als oppervlakkig plaveiselcelcarcinoom van Bowenoid type. De intraepitheliale uitbreiding was volgens hen het belangrijkste kenmerk en deed schrijvers deze afwijkingen tezamen nemen. Zij meenden dat M. Bowen van de slijmvliezen frequenter (40%) in carcinoom zou overgaan dan M. Bowen van de huid (2-3%). Een tweede geval werd door Clerf (1944) beschreven. Het betrof een man van 77 jaar, die meer dan 11 jaar hees was. Hij had, nadat op een

proefexcisie de diagnose carcinoom gesteld was, een laryngectomie geweigerd. Tien jaar later werd de larynx wegens carcinoom verwijderd. Bij revisie van de coupes van 10 jaar tevoren werd hierop de diagnose gesteld "M. Bowen".

Snitman (1945) onderzocht d.m.v. seriecoupes een via een laryngofissuur verwijderd carcinoom. Hij vond, grenzend aan het invasieve carcinoom een niet invasief carcinoom en noemde dit als eerste een carcinoma in situ van de larynx. Hij wees op de scherpe grens tussen het carcinoma in situ en het normale meerrijige cilinderepitheel. De diagnose werd hoofdzakelijk gebaseerd op veranderingen in de celkenmerken en niet op veranderingen in de localisatie der cellen. Het moment van invasieve groei zou volgens hem vele jaren later kunnen liggen.

In de laatste 25 jaar werden vele gevallen beschreven van overgangen van hyperkeratose en soortgelijke afwijkingen in carcinoom, en van niet invasieve carcinomen onder de benamingen M. Bowen en carcinoma in situ. Een goed literatuuroverzicht werd gegeven door Lepage. De opvattingen over het wezen van deze afwijkingen en wel of deze beschouwd moeten worden als praecarcinomen dan wel als voorstadia van het carcinoom varieerden. Algemeen werd aangenomen dat de hyperplastische epitheelveranderingen van het larynxslimvlies over kunnen gaan in een carcinoom. Een deel van deze veranderingen toonde zulk een sterke gelijkenis met carcinoom dat zij, daar het kenmerk van de invasieve groei ontbrak, "carcinoma in situ" genoemd werden. Het zou in de afzonderlijke gevallen op grond van het histologische beeld niet te voorspellen zijn of een invasief carcinoom zal ontstaan. Ook moest rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat de atypie een gevolg is van of samenhangt met een invasief carcinoom op enige afstand.

Interessant met betrekking tot het probleem van het al of niet praecarcinomateus zijn van de hyperplastische veranderingen van het larynxepitheel is de publikatie van Derout, de Brux en Leroux-Robert (1964), die tot de conclusie kwamen: keratose is geen praecancereuse afwijking en wel op grond van de volgende bevindingen:

- a. het leeftijdsverschil tussen benigne en maligne afwijkingen is niet significant
- b. het percentage maligne degeneraties van benigne afwijkingen is gering
- c. de verdeling wat betreft localisatie van benigne en maligne afwijkingen is omgekeerd.

Ook de experimenten van Weiland, die d.m.v. benzopyreen bij konijnen larynxkanker opwekte pleiten volgens hen voor hun opvatting. Zij meenden dat dezelfde fasen van ontwikkeling tot carcinoom, welke door Weiland beschreven werden, voorkomen bij de ontwikkeling van het carcinoom van de portio. Het eerste stadium bestaat uit een verbreding van het epitheel met keratose. Deze benigne afwijking gaat te gronde (tweede fase). In de derde fase ontstaat een nieuw epitheel dat weinig gedifferentieerd is. Vervolgens ontstaat het carcinoom. Hetzelfde speelt zich af in de larynx. De echte praecancereuse fase, welke onmiddellijk aan het carcinoma in situ voorafgaat zou een ongedifferentieerde, onrijpe afwijking zijn op weg naar een actieve proliferatie. Deze klinisch stomme fase zou de biologische praecancereuse fase zonder morfologische kenmerken van maligniteit vertegenwoordigen.

Hoewel de meningen over het al dan niet praecarcinomateuse karakter van de hyperplastische veranderingen van het larynxepitheel verdeeld zijn is men het er wel over eens dat deze afwijkingen in kanker kunnen overgaan.

NORMALE ANATOMIE EN HISTOLOGIE

Het slijmvlies van de larynx wordt bekleed door twee epitheeltypen nl. meerrijig trilhaar-dragend cylinderepitheel en meerlagig niet verhoornend plaveiselepitheel. Om enig inzicht te verkrijgen in de localisatie en uitbreiding der beide epitheelsoorten is een overzicht van de macroscopische bouw van het strottenhoofd vereist. De larynx is opgebouwd uit enkele kraakbeenderen, die door ligamenten en spieren onderling en met de omgevende weefsels verbonden zijn. De kraakbeenderen zijn het schildkraakbeen (cartilago thyreo-ides), het ringkraakbeen (cartilago cricoides), waarop de bekervormige kraakbeenderen (cartilago arytaenoideae) staan en de strottenklep (epiglottis). Tussen de zijranden van de epiglottis en de voorrand van de arytaenoiden is een ongeveer vierhoekige mem-braan uitgespannen: de membrana aryepiglottica of membrana quadrangularis. De boven-rand hiervan vormt de plica aryepiglottica; de onderrand wordt gevormd door het liga-mentum ventriculare. De beide arytaenoiden zijn onderling verbonden door de membrana interarytaenoidea. Tussen de beide arytaenoiden en de dorsale zijde van het thyreoid zijn de ligamenta vocalia uitgespannen. Dit samenstel van kraakbeenderen en banden wordt aan de binnenzijde door een slijmvlies bekleed. Het slijmvlies toont een tweetal plooien. De plica ventricularis (valse stemband) is een naar beneden afhangende, tussen het thyreoid en het arytaenoid uitgespannen plooï. Hierin eindigt het ligamentum ventri-culare. De onderste plooï: plica vocalis (ware stemband) bevat het ligamentum vocale en de musculus vocalis. De ware stembanden convergeren naar ventraal en komen in de voorste commissuur (commissura anterior) tezamen. Het lumen van de larynx heeft tus-sen de valse en ware stemband een naar opzij en boven gekeerde uitstulping: ventriculus laryngis Morgagni.

De bovengrens van de larynx (aditus laryngis) wordt gevormd door de bovenrand van de epiglottis, de plicae aryepiglotticae en de plica interarytaenoidea. De onderrand van het cricoid is de ondergrens.

Reeds Galenus (131 - 120 A.D.) wist, dat de larynx een slijmvormende bekleding draagt. Henle (1838) toonde aan dat de epitheelbekleding van de larynx trilharen draagt. Naumann (1851) toonde als eerste aan dat niet het gehele larynx-slijmvlies bekleed is met trilhaar-dragend epitheel, maar dat de rand van de ware stemband bekleed is met meerlagig pla-veiselepitheel. Onafhankelijk van Naumann beschreef Rheiner het plaveiselepitheel van de ware stemband. Hij vond hoe dit epitheel via het interarygebied samenhangt met het plaveiselepitheel van de pharynx. Ook vond hij dat het plaveiselepitheel zich enkele mm's over de vrije rand van de epiglottis en over de plicae aryepiglotticae in de larynx uitbreidt. Davis (1877) vond eilandjes meerlagig plaveiselepitheel in het trilhaardragend cylinder-epitheel aan de binnenzijde van de epiglottis en op de plicae aryepiglotticae.

De bevindingen van Naumann, Rheiner en Davis werden door andere onderzoekers beves-tigd (Kanthack (1889), R. Heymann (1889), P. Heymann (1896)).

Volgens P. Heymann breidt het plaveiselepitheel zich van de vrije rand van de ware stem-band 1,5 - 2 mm naar caudaal en craniaal uit. De overgang tussen beide epitheelsoorten is in de aditus laryngis en bij de ware stembanden geleidelijk; zij is scherp rond de eilandjes en bij de valse stembanden.

Hopp (1955), die aan de hand van foetale larynxpreparaten een studie maakte over de ontwikkeling van het epitheel, vond tussen 1910 en 1955 slechts één origineel onderzoek naar het epitheel van de larynx, nl. dat van Vidoni over de ontwikkeling en histogenese van de stembanden. Nadien zijn onderzoeken verricht door Ruedi (1959), Ruckers en Causé (1964) en Jélinek (1966). Uit deze onderzoeken blijkt dat het vroegste epitheel van de larynx uit verschillende lagen polyedrische cellen bestaat, welke samensmelten. Wanneer de ontwikkeling van de ware stembanden begint ontstaat weer een lumen in dit epitheel. Het embryonale epitheel van de ware stemband wordt kubisch en vervolgens meerlagig plaveiselcelig. Ook het aangrenzende, zich in de ventrikel uitbreidende gebied volgt deze ontwikkeling. De rest van de larynx, met uitzondering van de voortzetting van de stemban-den in het interarygebied, gaat bekleed worden met meerrijig trilhaardragend cylinder-epitheel. In het eerste levensjaar gaat ook het gebied van de valse stembanden bekleed worden met meerlagig plaveiselepitheel. Bij de volwassen mens is de verdeling der epitheelsoorten als volgt:

Meerrijig trilhaarepitheel wordt gevonden: op de dorsale zijde van de epiglottis, de plicae aryepiglotticae, de sinus Morgagni en het gehele gebied onder de stembanden.

Meerlagig plaveiselepitheel wordt gevonden: op de valse en ware stembanden, op de vrije rand van de epiglottis en van de plicae aryepiglotticae, en zich hieroverheen een weinig in de larynx uitbreidend en het interarygebied. Verder worden eilandjes plaveiselepitheel gevonden in het meerrijige cilinderepitheel.

De overgang tussen plaveiselepitheel en meerrijig cilinderepitheel is in de aditus geleidelijk; op de stembanden en bij de eilandjes evenwel scherp.

Over de bekleding van de valse stemband verschillen de auteurs van mening. Ruckers en Causé vonden dat het voorkomen van plaveiselepitheel op de valse stemband met de leeftijd toeneemt: 21-40 jaar: 46%; 61-80 jaar: 76%. Er is geen verschil tussen mannen en vrouwen. Jélinek vond 29 x plaveiselepitheel op de valse stemband bij een onderzoek van 67 strottenhoofden. Er is geen toename met de leeftijd. Volgens hem is de laryngeale zijde van de epiglottis met plaveiselepitheel bekleed met uitzondering van een zoom van 1-5 mm aan de basis. In deze zoom vond hij in 43,2% eilandjes plaveiselepitheel. De breedte van het plaveiselepitheel ter plaatse van de ware stemband wordt door Jélinek als volgt opgegeven: 1,4-0,8 mm vanaf de vrije rand craniaalwaarts en 1,2-2,5 mm caudaalwaarts. De dikte van het epitheel bedraagt aan de vrije rand 4 cellagen, onder de vrije rand wordt het breder en komt tot 10-20 lagen. Bij de overgang naar het subglottische cilinderepitheel wordt het plaveiselepitheel weer smaller. Deze getallen komen overeen met die van R. Heymann (1889).

Het meerrijige trilhaardragende cilinderepitheel is opgebouwd uit vier celtypen:

a: basale cellen

b: trilhaarcellen

c: bekercellen

d: tussen- of kegelcellen

Op de basale membraan rust een rij kubische tot laag-cylindrische cellen met een ronde of ovale, zich licht kleurende kern. Deze cellen worden door aangrenzende tot de andere cellagen behorende elementen vervormd, zodat zij wig- of pyramidevormig kunnen worden. Deze cellen worden de basale cellen genoemd. Zij vormen een duidelijke laag, waarvan de kernen op één niveau liggen. De bovenste rij wordt gevormd door de trilhaarcellen. Deze hebben een gerekt kegelvormig cellichaam dat zich even onder het midden versmald tot een lange uitloper. Een deel der trilhaarcellen heeft meer uitlopers, welke zich tussen de basale cellen voortzetten tot aan de basale membraan. Het is niet zeker of alle trilhaarcellen tot aan de basale membraan reiken. Even boven het niveau waarop de uitloper begint bevindt zich een ovale kern, in de lengterichting van de cel gelegen. Deze kern neemt vrijwel de gehele breedte van de cel in. Het cellichaam wordt door de aangrenzende trilhaarcellen en andere celtypen afgeplat. Aan de bovenkant wordt de cel begrensd door een plaat, de cuticula, die een wisselende hoeveelheid trilharen draagt. De cuticula toont bij sterke vergroting een lengtestreping: de voortzetting van de trilharen in de cel. De lengte der trilhaarcellen varieert. Tussen de trilhaarcellen liggen de bekercellen. Zij zijn spoelvormig. De inhoud van het cellichaam is korrelig. De kern ligt laag, dicht bij het begin van de uitloper. De uitlopers van de bekercellen reiken alle tot de basale membraan. Tussen de smalle uitlopers van de trilhaarcellen en de bekercellen enerzijds en de onregelmatig gevormde basale cellen anderzijds liggen de tussen- of kegelcellen. Zij zijn onregelmatig van vorm en hebben vele uitlopers die tot aan de basale membraan en soms ook tot het oppervlak van het epitheel reiken. Vaak vullen zij zonder uitlopers de leemten tussen de andere celtypen. Tussen de verschillende celgroepen liggen granulocyten.

Het meerlagige plaveiselepitheel heeft een basale cellenlaag, welke niet alleen overeenkomt met die van het cilinderepitheel, maar er ook continu mee samenhangt. Deze basale cellen zijn echter regelmatig, meer cilindervormig. Er bevinden zich geen leemten tussen. Op de basale laag volgen enkele lagen meer ronde, deels polygonale cellen, welke naar het oppervlak toe afplatten. De kernen zijn in de onderste lagen rond, platten zich naar het oppervlak toe eveneens af, vervagen en verdwijnen langzamerhand. Op de plaatsen waar het slijmvlies van de larynx bekleed is met plaveiselepitheel heeft het zoals Virchow benadrukt een dermoid karakter. Overal waar plaveiselepitheel in enige mate voorkomt worden bindweefsel papillen gevonden, welke het epitheel binnendringen. Deze ontbreken ter plaatse van de plaveiselepitheel eilandjes. De ware stembanden hebben zoals Fränkel (1889) aantoonde geen vingervormige papillen maar lijsten

die evenwijdig lopen aan de vrije rand van de stemband. Aan voor- en achterzijde zouden volgens Benda (1895) de lijsten onderbroken worden, waardoor echte papillen ontstaan. De basale membraan vormt de afgrenzing van het epitheel t.o.v. de onderlaag (lamina propria). Deze kan in dikte variëren. Bij kleine vergroting is zij een heldere structuurloze laag; bij grotere vergroting wordt een fibrillaire bouw gezien. Verschillende auteurs beschrijven door de basale membraan recht of schuin verlopende kanaaltjes, welke een verbinding zouden vormen tussen het epitheel en de onderlaag.

De lamina propria is opgebouwd uit collageen en elastische vezels, welke een netwerk vormen. Dit is vlak onder het oppervlak fijnmazig en wordt naar de diepte toe meer en meer losmazig. Het aantal elastische vezels neemt naar de diepte toe, zij worden ook dikker. In de diepte vormen de elastische vezels gegolfd verlopende bundels welke zich in de ware stemband verdichten tot een plaat in het ligamentum vocale. In de lamina propria liggen tubuloacineuze klieren van gemengd seromucineus type. Zij zijn bekleed met cilindrische of wigvormige cellen, welke op een basale membraan rusten. De klieren liggen zowel diffuus verspreid als in bepaalde groepen gerangschikt. Dat deel van de ware stemband dat bekleed wordt door plaveiselepitheel is vrij van klieren. Deze klieren begrenzen naar craniaal en caudaal een subepitheliale laag van losmazig bindweefsel, welke door Hajek (1925) genoemd is naar degene die haar voor het eerst beschreef: Reinke (1895, 1898). In het grensgebied plaveisel-cylinderepitheel worden zowel craniaal als caudaal klieren gevonden, waarvan de afvoergangen zowel via cylinderepitheel als via het plaveiselepitheel aan het oppervlak uitmonden. In het laatste geval zijn de afvoergangen over een korte afstand met plaveiselepitheel bekleed.

Bijzonder belangrijk i.v.m. de metastaseringsmogelijkheid van kanker van het strottenhoofd is de anatomie van het lymfevatstelsel. Onderzoekingen van Most (1899) en Poirier, later bevestigd door Ruedi (1959) d.m.v. opspuittechnieken (Gerota) hebben aangetoond dat er twee systemen zijn, welke niet met elkaar in verbinding staan. De stembanden vormen een scherpe grens tussen beide systemen. Het bovenste systeem draineert de sinus Morgagni en de valse stemband. Het ontstaat voor in de mediaanlijn en heeft slechts uiterst fijne verbindingen met het systeem van de andere kant. De kleine vaatjes verenigen zich tot grotere en verlaten de larynx via het ligamentum crico-thyreoideum. Het onderste systeem draineert het onder de ware stemband gelegen deel van het strottenhoofd. Dit onderste segment is rijker aan lymfevaten dan het bovenste, deze anastomoseran vrijelijk met die van de andere kant. De vaten verlaten de larynx via de ligamenta crico-thyreoideum en crico-tracheoideum. De voorste commissuur deelt in de verdeling der twee lymfatische systemen. De mucosa-laag van Reinke-van de ware stembanden heeft geen lymfevaten. (Most, Waldapfel)*

*

Bij de beschrijving van de normale histologische bouw van het slijmvlies is buiten de artikelen van de vermelde auteurs gebruik gemaakt van de histologische handboeken van Maximow and Bloom en dat van Ham.

CLASSIFICATIE VAN DE PLAVEISELCELLIGE HYPERPLASIE

Aanvankelijk volgden wij de indeling van Kleinsasser (1959; 1963), maar hebben later gemeend deze in een gewijzigde vorm te moeten toepassen.

Hij onderscheidt drie hoofdtypen, nl.:

- I: eenvoudige plaveiselcellige epitheelhyperplasie
- II: plaveiselcellige epitheelhyperplasie met geïsoleerde plaatselijke atypieën
- III: praecancereus epitheel.

De histologische beelden van deze drie klassen beschrijft hij als volgt:

I. EENVOUDIGE PLAVEISELCELLIGE HYPERPLASIE

Het epitheel is verbreed, toont een normale regelmatige bouw zonder celatypieën of rijpingsstoornissen. Mitosen zijn schaars, liggen in de onderste cellagen en zijn altijd typisch. Keratose en parakeratose zijn veelal aanwezig en komen vaak naast elkaar voor. Uitsluitend echte verhoorning met een stratum granulosum is zeldzaam. In de bovenste cellagen worden zelden degeneratieve veranderingen gezien. De vorm der epitheelpapillen die zich in de onderlaag uitbreiden, varieert van rond tot kamvormig. Deze papillen tonen een regelmatige bouw der cellagen. Het oppervlak van de laesie kan onregelmatig zijn en door holvormige, wratachtige, doornvormige uitwassen of door plumpe soms zelfs vertakte vlokken gevormd worden. Men kan dan spreken van een verruceuse of papillaire eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie. In een aantal gevallen wordt hyperactiviteit van basale cellen gezien met de volgende kenmerken:

De basale laag is verbreed. De epitheelpapillen bestaan vrijwel alleen uit basale cellen en zijn vaak onregelmatig van vorm. Naar het oppervlak toe wordt het beeld weer rustiger. De grens tussen hyperplastische basale cellen en de rustige spinale cellen is vaak scherp en loopt horizontaal. De diepst gelegen basale cellen liggen vaak nogal onregelmatig gerangschikt en kunnen door, vanuit de onderlaag het epitheel binnendringende, ontstekingscellen uiteengedrukt worden. De basale membraan maakt dan de indruk doorbroken te zijn.

II. PLAVEISELCELLIGE HYPERPLASIE MET GEÏSOLEERDE PLAATSELIJKE ATYPIËN

Het beeld komt overeen met dat van de eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie, echter er worden op verschillende plaatsen atypieën van cellen en kernen gezien. Deze zijn te gering om als praecancereus beschouwd te worden. Er worden kernen gevonden, die opvallen door hun grootte en chromatine rijkdom.

Daarnaast komen voor: individuele celkeratinisatie, hoornparels, uistrukturen en groepjes spinale cellen, welke abnormaal groot zijn en een opvallend helder cytoplasma hebben. Al deze veranderingen komen slechts plaatselijk voor, te midden van een groot gebied van eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie, welke een onverdacht aspect heeft.

III. PRAECANCEREUS EPITHEEL

Dit is een epitheel dat alle kenmerken van het carcinoom toont, echter met uitzondering van de invasieve groei. Ook hier komen evenals bij het carcinoom verschillende rijpingsgraden voor, nl.:

- a: onrijp of anaplastisch,
- b: middelrijp,
- c: rijp.

a. ONRIJP

Over een groot oppervlak en over de gehele breedte van het epitheel worden dicht opeen-gepakte, op basale cellen gelijkende cytoplasma-arme elementen gezien, welke elkaar afplatten. Zij liggen onregelmatig gerangschikt, hoogstens met hun lengteas lood-

recht op het oppervlak gericht. Zij verschillen van geval tot geval in grootte, vorm en kleurbaarheid. Het epitheel kan opgebouwd zijn uit isomorfe kleine cellen, maar ook uit polymorfe grote cellen. Er is zelden verhoorning aan het oppervlak. Het aantal mitosen varieert van geval tot geval, van plaats tot plaats. Zij kunnen echter ontbreken. Er komen minder atypische dan typische mitosen voor.

b. MIDDELRIJP

In de oppervlakkige lagen komen cellen voor die verder uit elkaar liggen en op spinale cellen lijken. Zij liggen meestal in nesten, tonen uistrukturen als voorlopers van hoornparels. Er is celkeratinisatie, zowel van afzonderlijke als van groepjes cellen. Bij verdere rijping gaan de spinale cellen overheersen maar missen een regelmatige rangschikking. Hierbij worden vaak grove kernatypieën gezien. Ook komen cellen voor met grote, onregelmatige, hyperchrome kernen die op de elementen lijken, welke bij M. Bowen van de huid beschreven zijn.

c. RIJP

Het beeld lijkt op dat van een verhoornend plaveiselcelcarcinoom. Er zijn uistrukturen, intraepitheliale hoornparels, daarnaast een onregelmatige rangschikking van spinale cellen en verspreid grove atypische kernen. Basale cellen kunnen vrijwel geheel ontbreken. De onderste cellaag bestaat dan uit spinale cellen, waarin mitosen.

Bij al deze vormen van hyperplasie komen veranderingen in de onderlaag voor en wel een ontstekingsinfiltraat van v.n.l. lymfocyten maar ook van granulocyten en plasmacellen. Er wordt granulatieweefsel gevormd, later gevolgd door mucoïde degeneratie en fibrose.

Tussen het praecancereuse epitheel en het duidelijk invasieve carcinoom herkent Kleinsasser een laesie die hij carcinoom met beginnende invasieve groei noemt. Voor een afgrenzing van het praecancereuse epitheel ten opzichte van beginnende invasieve groei is volgens Kleinsasser een nauwkeurig onderzoek der epitheelpapillen van belang. Deze worden lang, gaan zich vorksgewijs vertakken, splitsen zich in de top of vormen knoppen. In de onderlaag worden geïsoleerde kankercelnesten gevonden. In andere gevallen verliezen afzonderlijke cellen het verband met de epitheelpapillen. In weer andere gevallen schijnt het gehele weefselverband plotseling diffuus op te lossen en zwerven de cellen in alle richtingen in het onderliggende weefsel uit.

De voorgaande indeling is door Kleinsasser geleidelijk ontwikkeld op grond van een herhaalde bewerking van zijn patiënten-materiaal (1959-1963). Aanvankelijk (1959) deelde hij de laesies van het epitheel in drie klassen in:

- I Hyperplastisch epitheel.
- II Onrustig epitheel.
- III Carcinoma in situ.

De prognose van de onbehandelde, dan wel onvoldoende behandelde patiënten was voor de klassen II en III gelijk. Hij heeft bij een hernieuwde bewerking (1963) van deze patiënten en daaraan toegevoegde nieuwe gevallen de klassen II en III samengevoegd en een nieuwe klasse II gecreëerd als uitwijkmogelijkheid voor de patholoog-anatoom, wanneer deze een bepaalde laesie niet ernstig genoeg vindt om deze in klasse III te plaatsen, maar classificatie in Klasse I een onderwaardering vindt. Hij komt dan tot de volgende reeds boven omschreven indeling:

- I Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie.
- II Plaveiselcellige hyperplasie met geïsoleerde plaatselijke celatypieën.
- III Praecancereus epitheel.

Volgens hem is er een duidelijk verschil tussen de verschillende klassen in prognose van de onbehandelde dan wel onvoldoende behandelde patiënten. Tabel I.

Maligne ontaarding van hyperplastische epitheel laesies van het larynxslimvlies. Kleinsasser 1963.

TABEL I

Klasse	totaal aantal patiënten	Patiënten met follow up	onvold. behandelde patiënten	maligne ontaarde gevallen
I	94	70	61	5
II	13	11	5	1
III	43	36	22	18

Zoals in het eerste hoofdstuk vermeld hebben wij op grond van het feit, dat de laesies waarom het gaat zich primair kenmerken door een numerieke hyperplasie, welke verschillende graden van atypie toont gekozen voor de terminologie van Kleinsasser. Toch hebben wij daartegen een aantal bezwaren. Klasse II is door Kleinsasser gecreëerd als uitwijkmogelijkheid voor de patholoog-anatoom, die niet kan kiezen tussen I en III bij de beoordeling van een bepaalde laesie. Een omschrijving "plaveiselcellige hyperplasie met matige celatypie" lijkt ons daarom te verkiezen boven het afhankelijk stellen van de classificatie aan "plaatselijke atypie". Dit lijkt een terugkeer naar de oorspronkelijke indeling van Kleinsasser. Onze ervaring is, dat het mogelijk is een tussengroep te herkennen, die voldoet aan de beschrijving van Kleinsasser, zonder de beperking "plaatselijk". De oorspronkelijke term "onrustig epitheel" zouden wij willen verwerpen, daar dit geen morfologische omschrijving is en de "onrust" de patholoog-anatoom betreft, die de histologische beelden ziet. (Hampe)

Ook voor de term "praecancereus epitheel" geldt hetzelfde bezwaar nl.: dat dit geen morfologische omschrijving is, maar een fase in een ontwikkeling aanduidt. Bovendien gaan niet alle laesies die als III geclassificeerd zijn over in een carcinoom en kunnen anderszits ook laesies van beide eerste klassen maligne degenereren. In de publikatie van zijn nieuwe classificatie (1963) beschrijft Kleinsasser het praecancereus epitheel als een epitheel, dat alle kenmerken van een carcinoom toont met uitzondering van de invasieve groei. Hij stelt zijn klasse III gelijk aan: carcinoma in situ, carcinoom stadium 0, prae-invasief carcinoom en intra-epitheliaal carcinoom. Toch noemt hij deze klasse niet "carcinoma in situ" omdat er een aantal laesies met minder sterke atypie onder vallen, die aanvankelijk tot klasse II gerekend waren. Ons inziens is het niet consequent een laesie te omschrijven als een carcinoom in situ en haar dan niet zo te noemen.

De onderverdeling van klasse III in onrijp, middelrijp en rijp lijkt ons irrelevant, daar dit geen verschil in prognose biedt, noch consequenties heeft voor de therapie.

De morfologische criteria van Kleinsasser aanhoudend, komen wij tot een classificatie die voldoet aan de door hem gestelde eisen (1963):

een indeling dient:

- a. eenvoudig te zijn, en daardoor zowel patholoog-anatomen, als keel-, neus-, oorartsen aan te spreken.
- b. scherp begrensde groepen te omvatten.
- c. een duidelijk verschil in prognose tussen de verschillende klassen te tonen.

De eenvoud en het scherpe onderscheid tussen de verschillende klassen dient o.i. ook in de benaming tot uitdrukking te komen. Daarom laten wij de toevoeging "matige" in de benaming van zijn klasse II vallen.

Wij stellen de volgende indeling voor:

- I: Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie.
- II: Plaveiselcellige hyperplasie met atypie.
- III: Carcinoma in situ.

Hierbij hanteren wij de volgende morfologische criteria:

Klasse I. Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie.

Het epitheel is verbreed. Het toont een regelmatige bouw. Er is hyper- en parakeratose. Hyperplasie der basale cellen kan voorkomen. Mitosen zijn schaars, liggen in de onderste cellen en zijn typisch.

Klasse II. Plaveiselcellige hyperplasie met atypie.

Naast een verbreding, hyper- en parakeratose toont het epitheel enige atypie en polymorfie van cellen en kernen en dyskeratose. Hoornparels en uistrukturen komen voor. Er wordt een matig aantal mitosen gezien, waaronder enkele atypische mogen voorkomen. Naast gebieden met deze atypie worden in de regel gebieden gezien, waarvan het beeld overeenkomt met dat van klasse I.

Klasse III. Carcinoma in situ.

Het epitheel toont de algemeen aangenomen kenmerken van een carcinoom met uitzondering van de invasieve groei. Er is een sterke atypie en polymorfie. De kernen tonen hyperchromasie. Er worden vele mitosen gezien, ook in de hogere lagen van het epitheel.

Wij zijn er ons van bewust, dat een scherpe grens tussen II en III niet te trekken is en dat de classificatie nooit geheel vrij zal zijn van een subjectieve beoordeling door de patholoog-anatoom. Wij hebben ons onthouden van het aangeven van getallen als maat voor de mitosefrequentie, omdat de ons ter beschikking staande preparaten sterk in kwaliteit verschilden, met name wat de kleurintensiteit betrof. Gezien het een retrospectief onderzoek betrof waren wij niet in de gelegenheid nieuwe technieken toe te passen zoals karyometrie (Freni; Roels en Kluyskens). Ook konden geen andere kleuringen, dan de reeds gemaakte haemotoxiline-eosine kleuringen toegepast worden zoals de P.A.S. (Braun-Falco).

De patholoog-anatoom en de keel-, neus-, oorarts moeten zich er steeds van bewust zijn, dat het oordeel van de patholoog-anatoom alleen berusten kan op wat hij ziet in de coupes van het hem toegezonden materiaal. Wanneer er een discrepantie lijkt te zijn tussen het klinische beeld en de conclusie van de patholoog-anatoom is overleg tussen hem en de laryngoloog noodzakelijk. Zij moeten zich afvragen of de biopsie representatief geacht kan worden voor het ziekteproces. Bij twijfel hierover dient een nieuwe proefexcisie verricht te worden. Oorzaken dat een biopsie niet representatief is, terwijl bij de patiënt een invasief carcinoom aanwezig is, zijn:

- a. Een te oppervlakkige biopsie, waarbij alleen epitheel is verkregen zonder onderlaag. Een oordeel over eventuele invasieve groei is dan niet mogelijk.
- b. Een te oppervlakkige biopsie, welke zowel epitheel als onderlaag bevat, bij een tumor die zich diep in de onderlaag onder intact epitheel uitbreidt.
- c. Een biopsie uit aangrenzend hyperplastisch epitheel. Vooral bij een subglottisch gelegen carcinoom, dat schuilt achter de ware stemband kunnen zich deze drie mogelijkheden voordoen.

De onder a genoemde mogelijkheid kan zich in het bijzonder voordoen bij papillair groeiende carcinomen. Ook het tragische verloop van het ziekteproces van Frederik de Derde is mede te wijten aan biopsieën, die niet representatief waren. Dit blijkt uit de verantwoording die Virchow schreef in de polemieken die losbrak na de dood van de keizer:

"Ob ein solches Urtheil in Bezug auf die gesammte Erkrankung berechtigt wäre, lässt sich aus den beiden exstirpirten Stücken mit Sicherheit nicht ersehen."

Ook aan het overleg tussen de patholoog-anatoom en de laryngoloog heeft het kennelijk ontbroken. Dit valt af te leiden uit het feit dat Virchow zich meende te kunnen verdedigen door de opmerking:

"Sie werden begreifen dass ich in einem Gutachten, das bestimmt war, auch den höchsten Personen des Staates vorgelegt zu werden, nicht etwa sagen konnte: Es ist aber doch möglich, dass daneben ein Krebs existiert."

HOOFDSTUK V

EIGEN ONDERZOEK

SAMENSTELLING VAN HET BEWERKTE MATERIAAL

Het eigen onderzoek betrof een studie van de ziektegeschiedenissen en van de microscopische preparaten van proefexcisies dan wel excisies verricht bij 99 patiënten, die behandeld werden in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis te Amsterdam (45 patiënten) of op de afdeling Keel-, Neus-, en Oorheelkunde van het Gemeenteziekenhuis Coolingsingel, later Dijkzigtziekenhuis te Rotterdam (54 patiënten). Bij deze patiënten vonden 200 proefexcisies dan wel excisies van een laesie van de larynx plaats. Van alle excisies zijn de microscopische preparaten gereviseerd en is het verdere ziektebeloop aan de hand van de klinische statussen gevolgd. De Amsterdamse serie werd samengesteld na revisie van de microscopische preparaten van alle proefexcisies uit de larynx, verricht in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis tussen de jaren 1931 en 1963. Een gering aantal patiënten van wie de gegevens niet volledig in handen gekregen werden en die patiënten, bij wie binnen één jaar na de eerste proefexcisie op grond van een nieuwe proefexcisie de diagnose carcinoom werd gesteld, werden niet in het onderzoek betrokken. Bij de laatste patiënten werd uitgegaan van de veronderstelling, dat de tumor reeds bij de eerste excisie aanwezig was, maar dat de biopsie niet representatief was. Wij zijn ons ervan bewust dat de termijn van één jaar arbitrair is. Wij hebben ook in deze Kleinsasser (1959) gevolgd, die deze termijn gekozen heeft uitgaande van de veronderstelling, dat een carcinoom van de larynx langzaam zou groeien. Wij menen dat hierdoor de vergelijkbaarheid tussen onze patiëntenserie en die van Kleinsasser bevorderd is.

De Rotterdamse patiënten zijn geselecteerd op grond van de diagnose onder welke zij in het archief van de kliniek waren uitgeboekt tussen de jaren 1943 en 1967. Een aantal patiënten werd eerst na het stellen van de diagnose carcinoom verwezen. Dit aantal was in de Rotterdamse serie groter dan in de Amsterdamse serie.

De excisies zijn geclassificeerd volgens de criteria in het vorige hoofdstuk vermeld en ingedeeld in de klassen I (eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie), II (plaveiselcellige hyperplasie met atypie) en III (carcinoma in situ). Uit de ziektegeschiedenissen zijn overgenomen: het geslacht en de geboortedatum, de data en aard der verschillende excisies, of al dan geen therapie heeft plaats gevonden, of zich later een carcinoom heeft ontwikkeld, en de laatste follow up gegevens. Het was niet steeds mogelijk de juiste localisaties van de verschillende opeenvolgende excisies uit de ziektegeschiedenissen vast te stellen. In de regel kon dat wel wat betreft links en rechts en sub-, supra- of glottisch. Van alle patiënten zijn deze gegevens en de classificatie der laesies in een kort verslag samengevat.

OVERZICHT VAN DE WIJZE WAAROP HET MATERIAAL IS BEWERKT.

ALGEMEEN

Totaal aantal patiënten/excisies.

Geslachtsverdeling.

Leeftijdsverdeling.

Verdeling over de beide centra.

Verdeling over de klassen.

ANALYSE VAN HET KLINISCHE BELOOP PER KLASSE.

Categorieën der (proef-)excisies.

 primair (classificatie van de eerste biopsie).

 secundair (na voorafgaande (proef-)excisie(s)).

 na voorafgaande bestraling.

Voorgeschiedenis: alleen bij de secundaire en bestraalde gevallen.

Behandeling: nieuwe biopsie op korte termijn, d.w.z. binnen 3 maanden.
 excisie al of niet met nacoagulatie.
 bestraling.
 geen.

Beloop per behandelingstype gevolgd:
 classificatie van de nieuwe biopsie/excisie.
 recidief met classificatie van de latere (proef-)excisie.
 geen recidief.
 ontwikkeling van een carcinoom.
 toestand bij laatste controle of overlijden.

ANALYSE VAN HET ZIEKTEBELOOP VAN TE VOREN BESTRAALDE PATIËNTEN.
 interval tussen de bestraling en de eerste geclassificeerde biopsie.
 reden van bestraling.
 verdeling over de klassen.
 ziektebeloop na de eerste biopsie.
 vergelijking van de prognose t.o.v. die van patiënten, die niet tevoren bestraald waren.

ANALYSE VAN HET ZIEKTEBELOOP VAN DE PATIËNTEN, BIJ WIE ZICH EEN INVASIEF CARCINOOM ONTWIKKELDE.

voorgeschiedenis
 classificatie van de eerste biopsie.
 interval eerste biopsie - carcinoom.
 interval laatste proef (excisie) - carcinoom.
 toegepaste therapie na het stellen van de diagnose carcinoom en verder beloop.
 vergelijking van de overleden patiënten met de overlevenden.
 analyse der ziektegeschiedenissen ter beantwoording van de vraag of de ontwikkeling van een invasief carcinoom voorkomen had kunnen worden.
 De Amsterdamse patiënten zijn genummerd: A 1 t/m A 44*); de Rotterdamse patiënten: R 1 t/m R 54.

Het totale aantal patiënten bedroeg 99 (A 45 patiënten; R 54 patiënten). Bij deze patiënten vonden 200 proefexcisies plaats (A 91 proefexcisies, R 109 proefexcisies). Er waren 91 mannen (A 41 mannen; R 50 mannen) en 8 vrouwen (A 4 vrouwen; R 4 vrouwen). De leeftijdsverdeling op het moment van de eerste proefexcisie en die van alle (proef-)excisies is weergegeven in de tabellen II en III.

TABEL II

LEEFTIJDVERDELING OP HET MOMENT VAN DE EERSTE BIOPSIE.

	totaal	31-40	41-50	51-60	61-70	71 en ouder
A'dam	45	1	11	15	16	2
R'dam	54	2	6	26	14	6
Totaal	99	3	17	41	30	8

TABEL III

LEEFTIJDVERDELING VAN ALLE (PROEF-) EXCISIES

	totaal	31-40	41-50	51-60	61-70	71 en ouder
A'dam	91	1	17	31	35	7
R'dam	109	3	12	42	42	10
Totaal	200	4	29	73	77	17

*

Een patiënt (A3) is tweemaal in de serie opgenomen daar er met een interval van zeven jaar twee laesies gevonden werden; de eerste links; de tweede rechts.

De verdeling over de klassen I, II en III van de eerste biopsie en van alle (proef-)excisie is weergegeven in de tabellen IV en V.

TABEL IV

CLASSIFICATIE VAN DE EERSTE BIOPSIE.

	totaal	I	II	III
A'dam	45	10	14	21
R'dam	54	18	19	17
Totaal	99	28	33	38

TABEL V

CLASSIFICATIE VAN ALLE (PROEF-)EXCISIES

	totaal	I	II	III
A'dam	91	20	28	43
R'dam	109	31	38	40
Totaal	200	51	66	83

Ook uit ons onderzoek blijkt het sterk overheersen van het voorkomen van deze laesies bij mannen. De verhouding mannen staat tot vrouwen is als 10 à 12 staat tot 1.

De leeftijdstop valt tussen het 50ste en 70ste levensjaar. Wij vergeleken de leeftijden van onze patiënten met een plaveiselcellige hyperplasie met die van 116 patiënten met een invasief carcinoom van de larynx, zonder (althans bekende) voorafgaande hyperplastische laesie. Wij kozen daartoe alle patiënten, die in de jaren 1961 tot en met 1964 in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis behandeld zijn wegens een invasief carcinoom van de larynx. De leeftijden van de patiënten met een plaveiselcellige hyperplasie bleken enkele jaren onder die van patiënten met een invasief carcinoom te liggen. (Het verschil was statistisch significant ($P < 0,0001$). Deze bevindingen staan in tegenstelling tot die van Derout e.a. (Delemarre). Het is minder duidelijk dan dat tussen patiënten met dysplastische epitheelveranderingen en met een invasief carcinoom van de portio uteri (Hertig en Gore; Christopher en Parker). Hoewel het leeftijdsverschil klein is, pleit het voor de mogelijkheid, dat een plaveiselcellige hyperplasie een voorstadium kan zijn in de ontwikkeling van een invasief carcinoom van de larynx.

ANALYSE VAN HET KLINISCHE BELOOP

Bij de analyse van het klinische beloop hebben wij de Amsterdamse en Rotterdamse patiënten als één groep beschouwd. Wij menen daartoe gerechtigd te zijn, daar bij een statistische bewerking geen significante verschillen tussen beide groepen gevonden zijn wat betreft: geslachtsverdeling, leeftijdsverdeling (tabel II $P > 0,25$) en verdeling over de verschillende klassen van de eerste biopsie (tabel IV $P > 0,25$). Daar wij geïnteresseerd waren in de waarde van de verschillende groepen als mogelijk voorstadium van een invasief carcinoom zijn wij niet alleen van de eerste biopsie uitgegaan, maar hebben alle excisie geïnclassificeerd en vervolgens groepsgewijs het verdere klinische beloop geanalyseerd. De verschillende klassen I, II en III hebben wij onderverdeeld naar de voorgeschiedenis en wel in de categorieën:

a: primaire biopsie: er heeft niet eerder een biopsie plaatsgevonden.

b: secundaire (proef-)excisie na voorafgaande biopsie(ën). *

c: biopsie na voorafgaande bestraling.

De derde categorie is afzonderlijk geanalyseerd om na te gaan of epitheelatypie na een voorafgaande bestraling een andere betekenis heeft dan een atypie bij patiënten, die nooit tevoren een bestraling ondergingen.

In de samenvattingen na elke subgroepanalyse worden alleen de niet-behandelde patiënten vermeld, daar alleen deze van belang zijn voor de beantwoording van de vraag wat de prognostische betekenis is van een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel.

ANALYSE KLASSE I: EENVOUDIGE PLAVEISELCELLIGE HYPERPLASIE.

In deze groep vallen:

A: primair 21 patiënten.

A: 1-3-27-41-43

R: 2-4-8-12-15-17-23-27-30-32-36-38-40-41-48-54.

B: secundair 10 patiënten, 15 (proef-)excisies.

A: 1-32-41 (2x)

R: 6-7 (2x)-8-12(3x)-20-46-50(2x)

C: Na voorafgaande bestraling 7 patiënten.

A: 17-21-30-39-42

R: 39-51.

I A PRIMAIRE BIOPSIE GECLASSIFICEERD ALS I 21 pat.

A 1-3-27-41-43

R 2-4-8-12-15-17-23-27-30-32-36-38-40-41-48-54

NIEUWE BIOPSIE OP KORTE TERMIJN (max. 3 mnd.) 3 pat. (A1, R12-32).

Deze werd geclassificeerd als I:2 pat. (A1, R12)

als II:1 pat. (R32)

EXCISIE: 2 pat. (R2-8)

het excisiepreparaat werd geclassificeerd als I bij 1 pat. (R8)

als II bij 1 pat. (R2)

GEEN THERAPIE: 16 pat. A3-27-41-43, R4-15-17-23-27-30-36-38-40-41-48-54

Het verdere beloop was als volgt:

een volgende (proef-)excisie werd geclassificeerd als:

I: 1 pat. (A41) 1 jr. 4 mnd. na de eerste biopsie.

II: 3 pat. (A43; R17-40) resp. na 3 jr.; 10 mnd. en 2 jr., 9 mnd.

III: 1 pat. (R41) 6 mnd. na de eerste biopsie.

carc: 3 pat. (R15-23-54) resp. na 1 jr. 2 mnd. 1 jr. 9 mnd. en 2 jr.

ZONDER RECIDIEF: 8 pat. A3-27; R4-27-30-36-48. Een nieuwe biopsie werd tijdens het verdere beloop nooit nodig geacht. De laatste controle vond plaats resp. 11 jr.; 10 jr. 3 mnd.; 5 jr. 2 mnd.; 4 jr. 4 mnd.; 4 jr. 4 mnd.; 4 jr. en 5 jr., 4 mnd., 2 jr., 10 mnd. na de biopsie.

SAMENVATTING I A.

Van de 21 patiënten bij wie een primaire biopsie geclassificeerd werd als klasse I ontvingen 16 patiënten geen therapie. Bij 3 van deze 16 patiënten ontwikkelde zich later een invasief carcinoom. Bij vijf patiënten werd een latere biopsie geclassificeerd als I (1x) II (3x) en III (1x). Acht patiënten kregen geen recidief.

Opgemerkt dient te worden dat het niet altijd mogelijk is uit de ziektegeschiedenissen te bepalen in hoeverre de localisatie van de verschillende biopsieën of excisies overeen komen.

✱

Proefexcisies en excisies zijn te zamen genomen, omdat een oordeel over eventuele radicaliteit van de excisies niet mogelijk was. Bovendien is een aantal laesies zonder voorafgaande proefexcisie direct geëxideerd.

I B SECUNDAIRE (PROEF-)EXCISIES GECLASSIFICEERD ALS I

10 pat.; 15 (proef-)excisies

A1-32-41 (2x) R6-7 (2x) 8-12 (3x) 20-46-50 (2x)

CLASSIFICATIE VAN VOORGAANDE BIOPSIE:

Onbekend: 1 pat. (R6). Een jaar tevoren werd een proefexcisie verricht waarvan het microscopisch preparaat niet gereviseerd kon worden.

I: 5 pat.; 8 (proef-)excisies.

A 1-41(2x) R 8, 12 (3x), R 50 resp. 6 wkn; 1 jr. 4 mnd.

en 2 jr. 6 mnd; 1 wk.; 3 mnd, 10 mnd. en 2 jr. 6 mnd.;

13 mnd. tevoren.

II: 3 pat.; 4 (proef-)excisies.

A 32; R 7 (2x) - 46 resp. 1 mnd.; 1 mnd., 1 wk. en

1 wk.; 1 jr. 9 mnd. tevoren.

III: 1 patiënt.

R 50 3 mnd. tevoren.

Carc: 1 excisie.

R 20 3 mnd. tevoren.

VERDERE BELOOP

NIEUWE BIOPSIE OP KORTE TERMIJN:

1 pat. (R 7). Deze vond 4 mnd. na de voorafgaande proefexcisie plaats en werd geclassificeerd als II.

EXCISIE:

9 pat. 10 (proef-)excisies.

A 1-32 R 6-7-8-12 (2x) 20-46-50.

Bij 7 patiënten 8 excisies betrof het geen proefexcisie maar een excisie (A 1-32; R 7-8-12 (2x)-20-50). Tweemaal werd het wondbed gecoaguleerd (A 1, R 7).

Bij al deze gevallen werden bij de laatste controle resp. 22 jaar (bij overlijden) 2 jr. 9 mnd.; 3 jr. 7 mnd.; 5 jr. 6 mnd.; 3 jr. 5 mnd.; 11 mnd; 4 jr.; 6 mnd. na de betreffende excisie geen afwijkingen gevonden.

Van 1 patiënt (R 6) bij wie 1 week na een proefexcisie een excisie werd verricht werd het excisiepreparaat geclassificeerd als II. Er volgde geen verdere therapie. Bij de laatste controle na 5 jr. 5 mnd. werden geen afwijkingen gezien.

Bij 1 patiënt (R 46) werd de laesie na 4 mnd. geëxideerd en bleek toen een carcinoom te zijn. Het is aannemelijk dat de proefexcisie niet representatief geweest is.

GEEN THERAPIE: 3 pat.; 4 (proef-)excisies. A 41 (2x); R 12-50

Het verdere beloop was als volgt:

Een volgende (proef-)excisie werd geclassificeerd als I: 2 pat. (A 41, R 12) resp. 2 jr. 5 mnd. en 10 mnd. na de voorafgaande (proef-)excisie.

Een volgende (proef-)excisie werd niet geclassificeerd. 1 patiënt (A 41) 3 jaar na de voorafgaande biopsie werd de stemband gestript. Van het toen verkregen materiaal konden de microscopische preparaten niet gereviseerd worden. Bij laatste controle 1 jr. na de laatste excisie werden geen afwijkingen gezien.

ZONDER RECIDIEF: 1 pat. (R 50). De laatste controle vond plaats na 8 mnd. Er werden toen geen afwijkingen gezien.

SAMENVATTING I B.

15 secundaire biopsiën dan wel excisiepreparaten werden als I geclassificeerd. Viermaal vond geen therapie plaats. Hierna werd tweemaal een volgende biopsie weer als I geclassificeerd; eenmaal vond geen classificatie plaats. Eenmaal werd op het excisie-materiaal, verkregen 4 maanden na de als I geclassificeerde biopsie de diagnose:

invasief carcinoom gesteld. Naar wij aannemen was de als I geclassificeerde biopsie niet representatief.

I C CLASSIFICATIE I NA VOORAFGAANDE BESTRALING.

7 pat.; A 17-21-30-39-42; R 39-51.

REDEN VAN VOORAFGAANDE BESTRALING ONBEKEND: 1 patiënt (R 39) 16 jr. tevoren was de larynx bestraald. Ons is niet bekend of een proefexcisie al dan niet verricht is.

VOORAFGAANDE BIOPSIE DOOR ONS GECLASSIFICEERD:

als III: 1 patiënt (R 51) 1 jr. 2 mnd tevoren.

als invasief carcinoom: 5 patiënten (A 17-21-30-39-42) resp. 5 jr.; 3 mnd; 4 1/2 mnd.; 10 mnd. en 2 jr. 3 mnd tevoren.

VERDERE BELOOP

Bij de patiënt die 16 jr. tevoren wegens onbekende reden bestraald was (R 39) werd na de als I geclassificeerde biopsie geen therapie toegepast. Twee jaar later werd weer een biopsie verricht. Na classificatie als I, volgde na een maand excisie van de laesie. Van het excisiepreparaat konden de microscopische preparaten niet gereviseerd worden. Bij de laatste controle 7 jr. 3 mnd. nadien werden geen afwijkingen gevonden.

EEN NIEUWE BIOPSIE OP KORTE TERMIJN (10 dgn.) werd verricht bij 1 patiënt (A 30). Deze werd geclassificeerd als I. Het wondbed werd gecoaguleerd.

Zes jaar nadien vond een nieuwe biopsie plaats welke geclassificeerd werd als II. Er volgde geen verdere therapie. Bij de laatste controle 10 jr., 10 mnd. na de laatste biopsie werden geen afwijkingen gezien.

GEEN THERAPIE: 5 patiënten.

(A 17-21-39-42; R 51)

Het verdere beloop was als volgt:

EEN LATERE BIOPSIE WERD GECLASSIFICEERD als: I: 1 patiënt (A 17).

Deze biopsie vond na 6 jr. 10 mnd. plaats. Ook toen volgde geen therapie. Na 2 jr. werd weer een proefexcisie verricht. Ook deze werd geclassificeerd als I. Weer vond geen therapie plaats. Patiënt overleed 4 jr. na de laatste biopsie. Aan de larynx waren toen geen afwijkingen.

GEEN RECIDIEF: 4 patiënten. (A 21-39-42; R 51). Bij de laatste controle resp. na 6 jr. 2 mnd.; 7 jr. 7 mnd.; 13 jr.; 4 jr. werden geen afwijkingen gezien.

SAMENVATTING I C.

Van de 7 patiënten bij wie een biopsie na voorafgaande bestraling als I geclassificeerd werd ondergingen er 6 geen therapie. Tweemaal werd een latere biopsie wederom als I geclassificeerd. Nadien vond geen verdere therapie plaats en ontstond geen nieuw recidief. Bij de andere vier niet behandelde patiënten ontstond geen recidief.

ANALYSE KLASSE II: PLAVEISELCELLIGE HYPERPLASIE MET ATYPIE.

In deze groep vallen de volgende patiënten:

A: primair 28 patiënten

A: 3-7-8-9-10-13-14-15-18-20-32-35-37

R: 3-7-9-10-11-20-21-26-28-31-35-43-44-46-47.

B: secundair 22 patiënten: 33 (proef-)excisies.

A: 8-14-15(4x)-18-24-32(2x)-37-43

R: 2-3-6-7(4x)-16(2x)-17-19-20-22(2x)-32(2x)-34-40-49-53.

C: na voorafgaande bestraling 9 patiënten.

A: 6-28-30-35-36-38

R: 20-43-45.

**II A: PRIMAIRE BIOPSIE GECLASSIFICEERD ALS II:
27 PATIËNTEN.**

A: 3-7-8-9-10-13-14-15-18-20-32-35-37

R: 3-7-9-10-11-20-21-26-28-31-35-43-44-46-47.

Nieuwe biopsie op korte termijn: 9 patiënten A 14-15-18-20-32-35-37; R 11-44
deze werd geclassificeerd als:

I: 0 patiënten

II: 4 patiënten A 14-15-18-32

III: 5 patiënten A 20-35-37; R 11-44

Excisie: 3 patiënten A 3-7; R 21

Bij 2 patiënten (A 3-7) betrof het een directe excisie en geen proefexcisie,

Bij de laatste controle resp. na 17 jr. 7 mnd. en 7 jr., 4 mnd. werden geen afwijkingen
gezien.

Bij 1 patiënt (R 21) werd het door excisie verkregen materiaal geclassificeerd als III.

Bestraling: 6 patiënten A 13; R 9-10-26-43-47

2 patiënten werden bestraald omdat indertijd de proefexcisie als carcinoom is geduid
(R 10-47).

4 patiënten werden bestraald omdat indertijd de laesie als suspect is geduid (A 13; R
9-26-43).

Het verdere beloop was als volgt:

Recidief: 2 patiënten (R 43-47) resp. na 2 mnd. en 9 jr. Dit is geclassificeerd als II.

1 patiënt (R 43) en als III: 1 patiënt (R 47). Verdere therapie vond niet plaats. Beiden
zijn nog in leven resp. 14 jr. en 8 jr. na de laatste biopsie.

Geen recidief: 4 patiënten (A 13; R 9-10-26). Deze toonden volgens de laatste gegevens
geen afwijkingen resp. na 7 jr.; 17 jr. 1 mnd.; 19 jr. 6 mnd.; 8 jr. 4 mnd.

Geen therapie: 10 patiënten A 8-9-10; R 3-7-20-28-31-35-46.

Het verdere beloop was als volgt:

EEN VOLGENDE (PROEF-)EXCISIE WERD GECLASSIFICEERD:

als I: 1 patiënt (R 46) 1 jr. 8 mnd. na de eerste biopsie. De laesie bleek bij excisie
4 mnd. later een carcinoom te zijn.

als II: 4 patiënten (A 8; R 3-7-20)

als III: 2 patiënten (A 9-10)

als carc.: 2 patiënten (R 28-31).

N.B.: Ook patiënt R 46 (zie boven) behoort in deze categorie ingedeeld te wor-
den. De als I geclassificeerde biopsie mag als niet representatief beschouwd
worden.

Geen recidief: 1 patiënt (R 35). De laatste controle vond plaats 4 mnd. na de
biopsie. Bij latere informatie bleek patiënt 5 jr. 6 mnd. na de biopsie overleden
te zijn aan een longcarcinoom.

SAMENVATTING II A.

Van de 28 patiënten bij wie een primaire biopsie als II werd geclassificeerd ondergin-
gen 10 patiënten geen therapie. Bij 2 van deze patiënten ontstond later een carcinoom.
Bij 6 patiënten werd een latere biopsie als volgt geclassificeerd 1x als I, 4x als II en 2x
als III. Bij 1 patiënt ontstond geen recidief.

II B: SECUNDAIRE (PROEF-)EXCISIES GECLASSIFICEERD ALS II.

22 patiënten, 32 (proef-)excisies.

A 8-14-15(4x)-18-24-32(2x)-37-43

R 2-3-6-7(4x)-16(2x)-17-19-20-22(2x)-32(2x)-34-40-49-53.

CLASSIFICATIE VAN VOORAFGAANDE BIOPSIE:

Onbekend: 5 patiënten (R 7-19-22-49-53) resp. 7 jr. 2 jr.; 13 jr.; 6 jr. 25 jr. tevoren.

Van deze proefexcisies konden de microscopische preparaten niet gereviseerd wor-
den. De klinische status vermelden slechts: geen pathologisch-anatomisch onderzoek;
klinisch poliep; geen uitslag te vinden; chronische ontsteking; geen uitslag te vinden; er
was een "wratje" verwijderd, geen uitslag te vinden; beide keren "in keel gebrand".

- I: 6 patiënten: (A 43; R 2-6-7-17-40) resp. 3 jr. 3 mnd.; 1 wk.; 4 mnd.; 10 mnd.; 9 mnd. tevoren.
- II: 10 patiënten: 17 (proef-)excisies (A 8-14-15(4x)-18-32(2x); R 3-7(3x)-16(2x)-20-22. Resp. 5 jr.; 3 wkn.; maximaal 2 mnd.; 1 wk.; 2 mnd. en 4 mnd.; 1 wk.; 1 wk. en 1 mnd.; 9 mnd.; 1 jr. 1 jr. en 10 mnd.; 1 wk.; 1 jr. 10 mnd. tevoren.
- III: 4 patiënten: (A 24-37; R 16-34) resp. 1 mnd.; 2 mnd.; 12 dgn en 22 dgn. tevoren.

VERDERE BELOOP

NIEUWE BIOPSIE OP KORTE TERMIJN:

10 patiënten: 11 (proef-)excisies. A 8-15(2x)-18-32-43; R 3-7-16(2x)-20-32.

Deze werd geëxcisieerd als:

I: 1 patiënt (R 7)

II: 4 patiënten 5 (proef-)excisies A 15(2x)-32; R 16-32.

III: 4 patiënten. A 8-18-43; R 3

Carc. 1 patiënt: R 20 na 4 mnd.

Excisie: 3 patiënten A 15 R 7-34.

Classificatie van het excisie preparaat:

I: 1 patiënt (R 7)

II: 2 patiënten (A 15; R 34). Bij 1 patiënt (R 34) betrof het een excisie en geen proefexcisie. 2 jr. 5 mnd. na de laatste excisie werden bij de laatste controle geen afwijkingen gezien.

Coagulatie: 2 patiënten A 37; R 2

Bij 1 patiënt (A 37) betrof het een coagulatie na een proefexcisie; bij de andere patiënt (R 2) coagulatie na excisie. Volgens de laatste bekende gegevens 7 jr. 10 mnd. en 2 jr. 4 mnd. later waren er aan de larynx geen afwijkingen bekend.

Bestraling: 2 patiënten A 15; R 53.

Bij de eerste patiënt werd de biopsie oorspronkelijk "verdacht"; bij de tweede patiënt carcinoom genoemd. Beide patiënten toonden bij de laatste controle na de bestraling resp. na 1 jr. 9 mnd. en 10 jr., 8 mnd. geen verdachte afwijkingen aan de larynx.

Geen therapie: 14 patiënten; 16 (proef-)excisies.

A 14-24-32; R 3-6-7(2x)-16-17-19-22(2x)-32-40-43-49.

Het verdere beloop was als volgt:

Een volgende (proef-)excisie werd geëxcisieerd als:

I: 0 patiënten.

II: 3 patiënten 4 (proef-)excisies R 3-7(2x)-22.

resp. na 1 jr., 9 mnd.; 11 mnd. en 14 mnd.; 4 jr. 2 mnd.

III: 0 patiënten.

Carc.: 3 patiënten. R 17-19-49; resp. na 5 jr. 11 mnd., 2 jr., 3 jr.

Geen recidief: 7 patiënten (A 14-24-32; R 6-16-22-43)

Bij deze patiënten waren volgens de laatst ontvangen gegevens geen afwijkingen aanwezig resp. na 16 jr., 4 mnd.; 7 jr. 1 mnd.; 2 jr. 9 mnd.; 5 jr., 5 mnd.; 1 jr.; 1 jr. 9 mnd.; 15 jr.

Wel recidief maar geen proefexcisie: 1 patiënt (R 40).

Bij controle 1 jr. 3 mnd. en 2 jr., 9 mnd. na de biopsie werd een hyperkeratose gezien.

Een proefexcisie werd niet genomen. Twee jaar, 9 mnd. na de laatste controle bestond nog steeds een hyperkeratose. De microscopische preparaten van de genomen proefexcisie konden niet gereviseerd worden.

Geen follow-up: 1 patiënt (R 32). Patiënt is ondanks herhaalde oproep niet meer ter controle verschenen.

SAMENVATTING II B.

Na 16 secundaire als II geëxcisieerde (proef-)excisies volgde geen verdere therapie. Hierna ontstond driemaal een invasief carcinoom. Viermaal werd een latere biopsie wederom als II geëxcisieerd. Bij een patiënt werd van het recidief geen proefexcisie verricht. De laesie bleef klinisch stationair. Een patiënt werd onvoldoende gevolgd. Zeven patiënten bleven vrij van recidief.

II C. CLASSIFICATIE II NA VOORAFGAANDE BESTRALING

7 patiënten: A 6-28-35-36-38; R 43-45.

VOORAFGAANDE BIOPSIE DOOR ONS GECLASSIFICEERD ALS

II: 1 patiënt R 43 en wel 2 mnd. tevoren

III: 4 patiënten (A 28-35-36; R 45) resp. 1 jr.

11 mnd.; 8 jr.; 1 jr., 8 mnd.; 8 mnd. tevoren.

carc.: 2 patiënten (A 6-38) resp. 1 jr. 2 mnd.; 1 jr. 5 mnd. tevoren.

VERDERE BELOOP

Geen therapie: 7 patiënten (A 6-28-35-36-38; R 43-45).

Latere proefexcisie geclassificeerd als:

I: 2 patiënten (A 6-35) resp. na 5 mnd. en 2 jr., 1 mnd.

Beiden bleven verder zonder therapie en zonder recidief 5 jr., 9 mnd. en 2 mnd. (patiënt overleed).

II: 0 patiënten.

III: 1 patiënt (R 45) na 2 jr. 3 mnd. Patiënt weigerde therapie, 6 mnd. later werd op een proefexcisie de diagnose carcinoom gesteld.

Carc.: 0 patiënten. N.B.: het is te verdedigen patiënt R 45 (zie boven) in deze categorie op te nemen.

Geen recidief: 4 patiënten: A 28-36-38; R 43. Volgens de laatste gegevens waren geen afwijkingen aanwezig resp. na 3 jr., 7 mnd.; 6 jr., 10 mnd.; 4 jr. 11 mnd.; 14 jr.

SAMENVATTING II C.

Geen der 7 patiënten bij wie een laesie ontstaan na een voorafgaande bestraling als II geclassificeerd werd onderging enige therapie. Bij 3 patiënten werd later weer biopsie verricht. Deze werd tweemaal als I en eenmaal als III geclassificeerd. 6 maanden later werd op een nieuwe biopsie de diagnose; invasief carcinoom gesteld. Vier patiënten bleven recidief-vrij.

ANALYSE KLASSE III CARCINOMA IN SITU

In deze groep vallen:

A: primair: 32 patiënten.

A: 2-5-11-16-19-23-24-25-26-28-29-31-33-34-36-40-44.

R: 1-5-13-14-16-18-24-25-29-37-42-45-50-51-52.

B: secundair: 27 patiënten; 37 (proef-)excisies.

A: 8-9(2x)-10-11-16-18-20-22-26-35-37-43(2x).

R: 1(2x)-3-5(2x)-11(3x)-14(2x)-21-24-25(2x)-33(2x)-34-37(2x)-41-44-45-50.

C: na voorafgaande bestraling 7 patiënten; A 4-8-12-15-19; R 45-47.

III A: PRIMAIRE BIOPSIE GECLASSIFICEERD ALS III; 32 PATIËNTEN.

A 2-5-11-16-19-23-24-25-26-28-29-31-33-34-36-40-44.

R 1-5-13-14-16-18-24-25-29-37-42-45-50-51-52.

Nieuwe proefexcisie op korte termijn:

10 patiënten. A 11-16-26; R 1-16-24-25-37-45-50.

Deze werd geclassificeerd als

I: 0 patiënten

II: 1 patiënt, R 16

III: 8 patiënten; A 11-16-26; R 24-25-37-45-50.

Excisie: 3 patiënten (A 24; R 1-52). Het excisiepreparaat werd resp. geclassificeerd als II, III en III. Eenmaal (R 52) betrof het geen proefexcisie maar een directe excisie van een laesie. Bij de laatste controle na 3 jr. 5 mnd. was alles goed.

Bestraling: 18 patiënten.

A: 2-5-19-23-25-28-29-31-33-34-36-40-44

R: 13-18-29-42-51.

Het verdere beloop was als volgt:

Recidief 4 patiënten; A 19-28-36; R 51
Recidief geclassificeerd als I: 1 pat. R 51
II: 2 pat. A 28-36
III: 1 pat. A 19

Geen recidief: 14 patiënten.

A: 2-5-23-25-29-31-33-34-40-44

R: 13-18-29-42.

De laatste controle vond plaats resp. na 5 jr. 6 mnd. - 7 jr. 7 mnd. - 4 jr. 7 mnd. (patiënt overleden zonder afwijking aan de larynx) 6 jr. - 2 jr. 4 mnd. (patiënt overleden zonder afwijking aan de larynx) - 5 jr. 4 mnd. (patiënt overleden zonder afwijking aan de larynx) - 3 jr. (patiënt overleden waarschijnlijk zonder afwijking aan de larynx) - 10 jr., 3 mnd. - 5 jr. (patiënt overleden zonder afwijking aan de larynx) - 17 jr. (patiënt overleden t.g.v. een gemetastaseerd longcarcinoom, aan de larynx geen afwijkingen) - 7 jr. 10 mnd. (patiënt onttrok zich aan verdere controle) - 5 jr., 1 mnd. - 9 jr. 3 mnd. - 1 jr. 6 mnd. (patiënt overleden waarschijnlijk t.g.v. een longcarcinoom; aan de larynx geen afwijkingen).

Geen therapie: 2 patiënten (R 5-14).

Nieuwe biopsie vond plaats na 11 mnd. en 7 mnd. Deze werden beide weer geclassificeerd als III.

SAMENVATTING III A

Twee van de 32 patiënten bij wie een primaire biopsie als III geclassificeerd werd ondergingen geen therapie. Een latere biopsie werd bij beiden wederom als III geclassificeerd.

III B: SECUNDAIRE (PROEF-)EXCISIES GECLASSIFICEERD ALS III

27 patiënten 37 (proef-)excisies.

A 8-9(2x)-10-11-16-18-20-22-26-35-37-43(2x)

R 1(2x)-3-5(2x)-11(3x)-14(2x)-21-24-25(2x)-33(2x)-34-37(2x)-41-44-45-50.

Classificatie van voorafgaande (proef-)excisie:

Onbekend: 3 patiënten A 22; R 33-34. Van alle patiënten konden de preparaten van vorige biopsiën niet gereviseerd worden. Deze waren ongeveer een jaar tevoren verricht bij R 33 en 34. Bij A 22 vonden biopsiën plaats 1 en 2 jr. tevoren. Uit de kopieën van de pathologisch-anatomische beoordeling zouden de vorige excisies van deze laatste patiënt geclassificeerd kunnen worden als II, III en III.

I: 1 patiënt: R 41. De proefexcisie werd 6 mnd. tevoren verricht.

II: 12 patiënten.

A 8-9-10-18-20-35-37-43. R 3-11-21-44.

De voorafgaande biopsie werd verricht resp. 7 dgn.; 2 jr., 2 mnd.; 1 jr.; 6 mnd.; 7 dgn.; 2 mnd.; 5 dgn.; 7 dgn.; enkele weken; 2 mnd.; 3 weken; 7 dgn.; 1 mnd. tevoren.

III: 15 patiënten; 21 (proef-)excisies:

A 9-11-16-26-43; R 1 (2x)-5 (2x)-11 (2x)-14 (2x) 24-25 (2x)- 33-37 (2x) 45-50.

De voorafgaande biopsie werd verricht resp. 13 mnd.; enkele weken; 6 mnd.; 1 mnd.; enkele weken; 3 weken; 3 jr.; 13 mnd.; 3 mnd.; 2 mnd.; 3 dgn.; 7 mnd.; 3 weken; 8 dagen; 3 mnd.; 18 mnd.; 14 dgn.; 2 1/2 mnd.; 1 mnd.; 1 mnd.; enkele weken tevoren.

VERDERE BELOOP:

NIEUWE PROEFEXCISIE OP KORTE TERMIJN:

4 patiënten - 5 (proef-)excisies. A 37; R 11 (2x) - 14 - 37.

Deze werd geclassificeerd als II: 1 patiënt: A 37

III: 3 patiënten; 4 proefexc.: R 11 (2x)-14-37.

Excisie: 3 patiënten 4 (proef-)excisies (R 1 (2x)-34-50)

R 1: 3 jaar na diathermische excisie van een laesie geclassificeerd als III werd na een proefexcisie, welke wederom als III geclassificeerd werd, de stemband verwijderd; van het verkregen materiaal werd geen pathologisch anatomisch onderzoek verricht. Bij laatste controle na 2 jaar geen afwijkingen. Een half jaar nadien overleed patiënt. Obductie werd niet verricht.

R 34: De stemband werd gestript. Het hierbij verkregen materiaal werd geclassificeerd als II. Bij laatste controle 2 jaar en 4 mnd. later werden geen afwijkingen gevonden.

R 50: Het excisiemateriaal werd geclassificeerd als I.

Er volgde geen therapie. Bij de laatste controle 7 mnd. nadien werden geen afwijkingen gezien.

Excisie dan wel strippen met nacoagulatie: 6 patiënten.

(A 11-43; R 5-21-33-41)

Geen recidief en zonder afwijkingen: 6 patiënten, (A 11-43; R 5-21-33-41). De laatste controle waarbij geen afwijkingen gevonden werden vond resp. plaats na (7 jr. - 8 jr. - 2 1/2 jr. - 5 jr. - 4 jr., 7 mnd. - 1 jr., 5 mnd.)

Bestraling: 13 patiënten.

(A 8-9-10-16-20-22-26-35; R 11-24-37-44-45)

Het verdere beloop was als volgt:

Recidief 4 patiënten (A 8-35; R 44-45)

A 8: na 2 jaar geclassificeerd als III.

A 35: na 8 jaar geclassificeerd als II

R 44: na 2 jr. 2 mnd.; pathologie onbekend, weer na 2 jr. en 5 mnd. volgde larynx extirpatie;

R 45: na 8 maanden geclassificeerd als II.

Carcinoom 1 patiënt A 9. De als III geclassificeerde laesie leek klinisch een carcinoom; na de bestraling zijn de stembanden altijd pathologisch gebleven. Patiënt overleed 7 jaar later ten gevolge van het carcinoom.

Geen recidief kregen 8 patiënten: (A 10-16-20-22-26-; R 11-24-37)

De laatste controle waarbij geen afwijkingen gevonden werden vond plaats na resp. 3 jr. (patiënt overleed na 3 jaar en 4 mnd. t.g.v. een longcarcinoom) - 6 jr., 9 jr., 8 mnd. - 4 jr., 7 mnd. (patiënt uit verdere controle verloren door oorlogsomstandigheden) - 6 jr., 9 mnd. - 2 jr., 1 maand (patiënt overleed 3 mnd. later ten gevolge van een prostaat carcinoom en levercirrhose) 3 jr., 10 mnd. - 6 jr., 5 mnd.

Geen therapie: 6 patiënten.

(A 9-18; R 3-14-25-45)

Bij A 9. Na 13 mnd. werd een nieuwe proefexcisie geclassificeerd als III. Er volgde een bestraling.

Bij A 18 werd bestraling voor patiënt een te grote ingreep geacht en daar de aanvankelijke beoordeling dubieus was werd geen therapie toegepast. 4 Maanden later werden bij controle aan de larynx geen afwijkingen gevonden. 8 Maanden nadien overleed de patiënt. De oorzaak hiervan kon niet achterhaald worden.

R 3: Na 6 maanden werd een nieuwe proefexcisie verricht.

Hierop werd de diagnose carcinoom gesteld.

R 14: De door ons als III geclassificeerde proefexcisie was aanvankelijk als minder suspect beschouwd, 2 jaar later vond een nieuwe proefexcisie plaats, welke als carcinoom werd gediagnosticeerd.

R 25: 14 maanden na een proefexcisie waarvan de preparaten niet gereviseerd konden worden werd een proefexcisie verricht; Classificatie III. 6 maanden later vond stembandexstirpatie plaats. Op het verkregen materiaal werd de diagnose carcinoom gesteld.

R 45: Patiënt weigerde behandeling. 6 Maanden later werd op een nieuwe proefexcisie de diagnose carcinoom gesteld.

Samenvatting III B.

Na 6 van de 37 secundaire (proef-) excisies welke als III geclassificeerd werden, vond geen therapie plaats. Bij vijf van deze patiënten ontstond later een invasief carcinoom.

III C: CLASSIFICATIE III NA VOORAFGAANDE BESTRALING

6 patiënten A 4-8-12-15-19; R 47.

CLASSIFICATIE VAN VOORAFGAANDE PROEFEXCISIE

II: 2 patiënten (A 15; R 47) resp. 10 mnd. en 9 jaar tevoren.

III: 2 patiënten (A 8-19) respectievelijk 2 jaar en 3 maanden te voren.

Carc.: 2 patiënten (A 4-12) respectievelijk 2 jaar en 2 j. 5 mnd. tevoren.

VERDERE BELOOP

Larynxexstirpatie vond plaats bij 1 patiënt (A 4). In de larynx werden alleen bestralingsveranderingen gevonden.

De exstirpatie vond plaats, daar de laesie klinisch als een carcinoom imponeerde. Patiënt overleed na 7 jr., 9 mnd. zonder verschijnselen van metastasering.

Hernieuwde proefexcisies vonden plaats bij 3 patiënten
A 8 (2x) - 15 (3x) - 19 (3x)

Deze werden geclassificeerd als en vonden plaats na:

A 8: 2 jr. geclassificeerd als III vervolgens na 7 mnd. geclassificeerd als carcinoom.
A 15: 7 mnd. geclassificeerd als III, -2 jr., 4 mnd.: III- 2 jr., 1 mnd.: II. Sindsdien bleef het beeld der stembanden 2 jaar onveranderd.

A 19: 3 maanden: III-9 maanden; III-9 maanden: II. Patiënt weigerde larynxexstirpatie en was 4 jaar later bij de laatste controle goed zonder metastasen.

Alleen controle: 2 patiënten (A 12; R 47)

A 12: Volgens laatste bericht van huisarts na 16 jaar was patiënt in goede conditie.

R 47: Bij controle na 7 jaar geen bijzonderheden gevonden. Bij hernieuwde controle 2 jaar na de vorige controle werd een leukoplakisch randje gevonden op de rechter stemband. Hieruit werd geen proefexcisie genomen.

SAMENVATTING III C.

Bij 6 patiënten werd een laesie ontstaan na een voorafgaande bestraling als III geclassificeerd. Twee patiënten werden alleen gecontroleerd d.m.v. laryngoscopie zonder nieuwe proefexcisies. Beiden zijn vrij van invasief carcinoom gebleven.

Bij een van de drie patiënten bij wie nieuwe biopsiën verricht werden, werd later de diagnose invasief carcinoom gesteld.

Zoals in de aanhef van hoofdstuk II vermeld, is het belang van het herkennen van de hyperplastische epitheel laesies van het larynxslijmvlies gelegen in de mogelijke correlatie tussen de classificatie en de kans op de ontwikkeling van een invasief carcinoom. In tabel VI worden onze bevindingen hierover weergegeven. In deze tabel zijn de totale aantallen en het aantal der patiënten bij wie zich een carcinoom ontwikkelde vermeld. Ter vergelijking is de verhouding van het aantal ontstane carcinomen ten opzichte van het totale aantal laesies weergegeven in absolute getallen en in verhoudingsgetallen. Ter vereenvoudiging wordt de term "maligne degeneratie" gebruikt, hoewel het juister zou zijn de omschrijving te gebruiken: patiënten bij wie zich een invasief carcinoom ontwikkelde in het ziektebeloop, nadat de diagnose plaveiselcellige hyperplasie niet door een therapie gevolgd was.

TABEL VI

*
"Maligne degeneratie" van een niet behandelde plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel, verdeeld over de klassen I, II en III.

klasse	totaal	aantal gevallen met 'maligne degeneratie'	verhouding 'mal. degen.'/ totaal	verhoudingsgetallen 'mal. deg.' totaal
I prim.	16	3	3/16	12,5
sec.	4	0	0/4	0
totaal	20	3	3/20	15
II prim.	10	3	3/10	30
sec.	16	3	3/16	12,5
totaal	26	6	6/26	23
III prim.	2	0	0/2	0
sec.	6	4	4/6	66,6
totaal	8	4	4/8	50

Een statistisch significant verschil tussen de verschillende klassen wat betreft de kans dat zich later een invasief carcinoom zal ontwikkelen, kan niet worden aangetoond ($P > 0.05$). De getallen zijn daarvoor te klein.

ANALYSE VAN HET ZIEKTEBELOOP VAN TEVOREN BESTRAALDE PATIËNTEN. TOTAAL AANTAL PATIËNTEN: 20

A: 4-6-8-12-15-17-19-21-28-30-35-36-38-39-42.

R: 39-43-45-47-51.

INTERVAL BESTRALING - VOLGENDE BIOPSIE:

3 mnd. 3 pat. A 19-21; R 43

3-6 mnd. 2 pat. A 30-38

6-12 mnd. 3 pat. A 15-39; R 45

1-2 jr. 6 pat. A 4-6-8-28-36; R 51

2-3 jr. 2 pat. A 12-42

3 jr. 4 pat. A 17-35 R 47; 39 resp. 5-8-9-16 jr.

VERDELING OVER DE KLASSEN:

I 7 patiënten A 17-21-30-39-42; R 39-51

II 7 patiënten A 6-28-35-36-38; R 43-45

III 6 patiënten A 4-8-12-15-19; R 47

VERDER BELOOP

I 6 patiënten geen progressie.

1 patiënt (A 30) progressie naar II, daarna geen verdere progressie. De laesie werd 10 dagen na de eerste biopsie gecoaguleerd.

Bij 1 patiënt (R 39) vonden nog twee biopsieënplaats; beide wederom geclassificeerd als I. Daarna werd de laesie geëxcideerd. De histologische preparaten van het excisiepreparaat konden niet gereviseerd worden. Patiënt was 6 jaar later nog goed.

II 6 patiënten

1 patiënt (R 45) progressie via III naar carcinoom

De biopsie welke als III geclassificeerd werd vond 6 mnd. plaats voor de diagnose carcinoom gesteld werd. Deze biopsie was mogelijk niet representatief.

*

Ter vereenvoudiging van het opschrift is hier de term "maligne degeneratie" gebruikt in plaats van de omschrijving: patiënten bij wie zich na een vastgestelde plaveiselcellige hyperplasie een invasief carcinoom ontwikkelde.

- III 1 patiënt (A 4): larynxexstirpatie, deze bleef verder goed.
 5 patiënten (A 8-12-15-19; R 47): geen therapie.
 Bij 1 patiënt (A 8) ontstond later een invasief carcinoom (larynxexstirpatie was onmogelijk wegens klinische contraindicaties).
 Bij 4 patiënten (A 12-15-19; R 47) geen progressie.

SAMENVATTING: TEVOREN BESTRAALDE PATIËNTEN.

Van de 20 tevoren bestraalde patiënten bij wie door middel van een proefexcisie een plaveiselcellige hyperplasie werd gediagnostiseerd ondergingen er 17 geen behandeling. Bij 2 van deze 17 patiënten ontstond later een carcinoom. De getallen zijn weergegeven in tabel VII.

TABEL VII

"Maligne degeneratie" van een niet behandelde plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel ontstaan na voorafgaande bestraling verdeeld over de klassen I, II en III.

Klasse	totaal aantal patiënten	aantal pat. met 'mal. degen.'	verhouding aantal pat. met 'mal. deg.' t.o.v. totaal	verhoudingsgetallen aantal pat. met 'mal. deg.' t.o.v. totaal
I	5	0	0/5	0
II	7	1	1/7	14,3
III	5	1	1/5	20

Ook deze getallen zijn te klein om een statistisch significant verschil in prognose tussen de verschillende klassen aan te tonen. Het is daarom niet verantwoord uit de vergelijking van de verhoudingsgetallen van de niet tevoren bestraalde patiënten en de wel tevoren bestraalde patiënten enige conclusie te trekken over het verschil in prognose van een plaveiselcellige hyperplasie, tussen beide patiëntengroepen.

TABEL VIII
SAMENVATTING VAN HET ZIEKTEBELOOP VAN DE 16 PATIENTEN, BIJ WIE ZICH EEN CARCINOOM ONTWIKKELDE

Pat.	Classificatie van eerste en volgende biopsiën	Interval 1e biopsie/carcinoom	Interval laatste geclassificeerde biopsie/carcinoom	Therapie van het carcinoom	Follow-up	Interval carc.-laatste controle of overlijden
A 8	II	8 jr. 10 mnd.	7 mnd.	geen (contra indicaties)	overleden	1 jr. 1 mnd.
A 9	II	10 jr.	7 jr.	geen (contra indicaties)	overleden	8 mnd.
R 3	II	1 jr. 7 mnd.	8 mnd.	lar. exstirpatie	overleden	1 jr. 8 mnd.
14	III	2 jr. 6 mnd.	1 jr. 11 mnd.	halskl. res. (pos.)	in leven	5 jr. 4 mnd.
15	I	2 jr. 2 mnd.	2 jr. 2 mnd.	bestraald	in leven	7 jr. 6 mnd.
17	I	6 jr. 9 mnd.	5 jr. 11 mnd.	bestraald**	in leven	5 jr. 6 mnd.
19	?	4 jr.	2 jr.	lar. exstirpatie	overleden	plm. 1 jr.
20	II	2 jr. 2 mnd.	4 mnd.	halskl. res. (pos.)	in leven	4 jr. 1 mnd.
23	I	1 jr. 9 mnd.	1 jr. 9 mnd.	gestript (geen carc. meer)	overleden	(bronchuscarcinoom)
25	III	2 jr. 2 mnd.	4 mnd.	lar. exstirpatie	overleden	1 jr. 3 mnd.
28	II	2 jr. 2 mnd.	2 jr. 2 mnd.	halskl. res. (neg.)	in leven	5 jr. 7 mnd.
31	II	2 jr. 2 mnd.	2 jr. 2 mnd.	bestraald	in leven	2 jr. 9 mnd.
45	III	3 jr. 6 mnd.	6 mnd.	lar. exstirpatie	overleden	3 jr. 6 mnd.
46	II	2 jr. 2 mnd.	4 mnd.	halskl. res. (pos.)	in leven	8 jr. 8 mnd.
49	?	9 jr.	2 jr. 11 mnd.	gestript	overleden	10 mnd.
54	I	2 jr.	2 jr.	lar. exstirpatie	(intercurrent)	(bronchuscarcinoom)
				excisie met nacoagulatie	in leven	5 jr. 5 mnd.

hierna bestraling
** na 6 jr. 9 mnd. larynxexstirpatie wegens recidief

ANALYSE VAN HET ZIEKTEBELOOP VAN DE PATIËNTEN BIJ WIE ZICH EEN CARCINOOM HEEFT ONTWIKKELD

Het betreft in totaal 16 patiënten.

A 8-9

R 3-14-15-17-19-20-23-25-28-31-45-46-49-54

Een samenvattend overzicht van deze patiënten wordt gegeven in tabel VIII

A VOORGESCHIEDENIS

De eerste biopsie werd geclassificeerd als:

Onbekend 2 patiënten: R 19-49; resp. 4 jr. en 9 jr. tevoren.

I 4 patiënten: R 15-17-23-54; resp. 1 jr. 2 mnd.; 6 jr. 9 mnd.; 1 jr. 9 mnd.; 2 jr. tevoren.

II 7 patiënten: A 8-9; R 3-20-28-31-46; resp. 8 jr. 9 mnd.; 10 jr.; 1 jr. 7 mnd.; 2 jr. 2 mnd.; 2 jr. 2 mnd.; 2 jr. 2 mnd. en 2 jr. 1 mnd. tevoren.

III 3 patiënten: R 14-25-45; resp. 2 jr. 6 mnd.; 2 jr. 2 mnd.; 3 jr. 6 mnd. tevoren.

B VERDER ZIEKTEBELOOP VAN DE PATIËNTEN BIJ WIE DE EERSTE BIOPSIE GECLASSIFICEERD WERD ALS:

Onbekend: (R 19-49) Bij beide patiënten werd een volgende biopsie resp. na $\pm$ 2 jr. en $\pm$ 6 jr. als II geclassificeerd. Er volgde geen therapie. Respectievelijk 2 jr. en 2 jr. 11 mnd. na de tweede biopsie werd op een nieuwe proefexcisie de diagnose carcinoom gesteld.

GECLASSIFICEERD WERD ALS I: Op een volgende biopsie werd de diagnose carcinoom gesteld bij 3 patiënten (R 15-23-54) resp. na 1 jr. 2 mnd., 1 jr. 9 mnd. en 2 jr. b: Een volgende biopsie werd geclassificeerd als: II bij een patiënt (R 17) en wel na 1 jr. en 10 mnd. Bij een controle 2 jaar nadien werden klinisch geen afwijkingen gevonden. Ongeveer 4 jaar na deze controle werd op een nieuwe biopsie de diagnose: carcinoom gesteld.

GECLASSIFICEERD WERD ALS II a: Op een volgende biopsie werd de diagnose carcinoom gesteld bij 2 patiënten (R 28-31) bij beiden na 2 jr. en 2 mnd.

Bij de andere vijf patiënten van deze groep werden een tot vijf biopsiën verricht vóór de diagnose carcinoom gesteld werd. Twee patiënten (A 8-9) kregen een recidief nadat een als III geclassificeerde laesie bestraald was. De toen aangewezen therapie, nl. larynxextirpatie, kon wegens contraindicaties niet plaatsvinden. Bij beiden ontstond een carcinoom.

b: Bij twee patiënten (R 3-20) werd een volgende biopsie resp. 9 mnd. en 1 jr. 10 mnd. later wederom als II geclassificeerd. Bij de eerste patiënt (R 3) werd 2 maanden later een biopsie als III geclassificeerd en 8 maanden nadien werd op een nieuwe biopsie de diagnose carcinoom gesteld. Bij de tweede patiënt (R 20) werd 4 maanden na de tweede biopsie op een nieuwe proefexcisie de diagnose carcinoom gesteld.

c: Bij één patiënt (R 46) werd een volgende biopsie 1 jr. 9 mnd. later als I geclassificeerd. Vier maanden nadien werd op het materiaal, verkregen bij strippen van de stemband, de diagnose carcinoom gesteld.

GECLASSIFICEERD WERD ALS III: Bij alle patiënten werd een volgende biopsie wederom als III geclassificeerd en wel na 7 mnd. (R 14), 3 mnd. (R 25) en 1 maand (R 45). De laatste patiënt werd na de tweede biopsie bestraald. Er ontstond een recidief na 8 maanden. Dit werd door ons geclassificeerd als II. Er volgde geen therapie. Een jaar en negen maanden later werd een nieuwe biopsie als III geclassificeerd. Patiënt weigerde therapie. Een half jaar later werd de diagnose carcinoom gesteld. Bij een patiënt (R 14) werd na 3 weken een nieuwe biopsie wederom als III geclassificeerd. Na een jaar en 11 mnd. werd op een nieuwe biopsie de diagnose carcinoom gesteld.

Bij een patiënt (R 25) werd na 4 mnd. een nieuwe biopsie verricht. De microscopische preparaten hiervan konden niet gereviseerd worden. Een nieuwe biopsie 1 jr. en 3 mnd. nadien werd als III geclassificeerd. Een half jaar later werd de diagnose carcinoom gesteld.

C VERDER BELOOP NA HET STELLEN VAN DE DIAGNOSE CARCINOOM.

Geen therapie vond plaats bij 3 pat.: (A 8-9; R 23). Bij de eerste twee patiënten belette interne afwijkingen een verdere therapie, omdat zij reeds een volledige bestraling van de larynx hadden ondergaan. Beiden overleden tengevolge van de tumor resp. 1 jr., 1 mnd. en 8 mnd. na het stellen van de diagnose carcinoom. Bij de derde patiënt was de slechte algemene toestand de reden van het nalaten der therapie. Hij overleed 1 jr., 3 mnd. na het stellen van de diagnose carcinoom.

De stemband werd gestript en nagecoaguleerd bij 2 patiënten (R 20-46). Dit gebeurde bij de eerste patiënt 3 maanden na de biopsie waarop de diagnose carcinoom gesteld werd. Bij de andere patiënt werd deze diagnose gesteld op het materiaal dat door het strippen verkregen werd. Beide patiënten waren bij de laatste controle resp. na 4 jr. 1 mnd. en 8 jr. 8 mnd. in leven zonder afwijkingen van de larynx. De eerste patiënt bleek toen een bronchuscarcinoom te hebben.

Excisie van de laesie met nacoagulatie vond plaats bij één patiënt (R 54). In het excisiepreparaat werd geen tumor meer gevonden. Vijf jaar, 5 mnd. nadien was patiënt in leven zonder afwijking van de larynx. Het is dus een carcinoom geweest, dat bij de proefexcisie reeds totaal verwijderd is.

Larynxexstirpatie vond plaats bij 5 patiënten. (R 3-19-25-45-49), bij 4 patiënten (R 3-19-25-45) gevolgd door een halsklierresectie resp. 6 mnd.; "enkele" mnd., 2 jr. en 4 mnd. na de larynxexstirpatie. Bij 3 patiënten (R 3-19-45) werden in het resectiepreparaat metastasen gevonden.

Patiënt R 3 overleed 1 jr. 8 mnd. na de larynxexstirpatie. Obductie vond niet plaats. Gegevens over de laatste controle ontbreken.

Patiënt R 19 overleed ongeveer 1 jr. na de larynxexstirpatie. Bij de laatste controle 10 mnd. tevoren was "alles goed".

Patiënt R 25 was 5 jr. 7 mnd. na de larynxexstirpatie nog in leven. Bij deze laatste controle werden geen afwijkingen gevonden.

Pat. R 45 overleed 6 mnd. na de larynxexstirpatie. Deze was niet radicaal. De halsklierexstirpatie werd om palliatieve redenen verricht.

Pat. R 49 overleed 10 mnd. na de larynxexstirpatie tengevolge van een carcinoom van de rechter hoofdbronchus. Obductie vond niet plaats. Bij het laatste onderzoek werden geen halsklieren gevonden.

Bij drie patiënten (R 3-19-45), bij wie de halsklierresectie binnen een half jaar na de laryngectomie plaatsvond, werden in het resectiepreparaat metastasen gevonden. Zij overleden allen binnen anderhalf jaar na de halsklierresectie en binnen twee jaar na de laryngectomie.

Bij de patiënt (R 25), bij wie de halsklierresectie eerst na twee jaar na de larynxexstirpatie plaatsvond, werd in het resectiepreparaat geen tumor gevonden. Deze patiënt was na 5 jr. 7 mnd. nog in leven zonder aantoonbare metastasen elders.

Twee patiënten (R 3-19), werden eerst na het stellen van de diagnose carcinoom naar Dijkzigt verwezen.

Twee patiënten (R 45-49), hadden eerder een geïndiceerde therapie geweigerd. Bij de vijfde patiënt (R 25) is mogelijk de waardering van de pathologisch-anatomische beoordeling te laag geweest.

Bestraling van de larynx vond plaats bij 5 patiënten.

(R 14-15-17-28-31). Vier patiënten (R 14-15-28-31) waren resp. 5 jr. 4 mnd.; 7 jr. 6 mnd.; 2 jr. 9 mnd. en 3 jr. na de bestraling in leven en zonder klinisch herkenbare afwijkingen van de larynx. Eén patiënt (R 17) kreeg 6 jr. 9 mnd. een recidief. Er werd een laryngectomie verricht ten tijde van het afsluiten van dit onderzoek.

SAMENVATTING VAN HET ZIEKTEBELOOP NA HET STELLEN VAN DE DIAGNOSE CARCINOOM

Van het totaal aantal van 16 patiënten bij wie een "carcinoom" ontstond zijn 9 patiënten in leven gebleven. Eén patiënt bleek bij de laatste controle 4 jr. 1 mnd na strippen van de stemband een bronchuscarcinoom te hebben.

Twee patiënten, bij wie klinische contra-indicaties bestonden voor een exstirpatie van de larynx en bij wie daarom geen therapie plaatsvond, overleden.

Van de 5 patiënten bij wie een larynxexstirpatie plaatsvond overleden er 4, van wie 1 aan intercurrente aandoeningen.

Eén patiënt bij wie om onbekende redenen geen therapie plaatsvond overleed eveneens. De patiënten bij wie strippen van de stemband of excisie met nacoagulatie van de laesie plaatsvond, overleefden.

Van de 5 patiënten, die bestraald werden kreeg één patiënt een recidief. De anderen overleefden en bleven vrij van klachten.

VERGELIJKING OVERLEDEN PATIËNTEN MET DE OVERLEVENDEN

Wij hebben de lengte van de periode over welke de overlevenden gecontroleerd zijn na het stellen van de diagnose carcinoom vergeleken met het interval tussen het stellen van de diagnose carcinoom en de dood van de overleden patiënten (zie tabel VIII). Hoewel de controle-duur van een aantal van de overlevenden kort is (minimaal 2 jr. 2 mnd) is deze bij alle overlevenden langer geweest dan het interval tussen het stellen van de diagnose carcinoom en de dood van de overledenen (8 mnd. tot 1 jr. 8 mnd.). Op grond van deze bevindingen menen wij verschillende gegevens van beide patiënten groepen te mogen vergelijken.

De therapie bestond bij de overlevenden uit: strippen (1x), excisie van de laesie (1x), bestraling (5x) en laryngectomie (1x). Wij mogen aannemen, dat het kleine tumoren betrof, gezien de gekozen therapie en het feit, dat de patiënt bij wie een laryngectomie plaatsvond 5 jr., 7 mnd. na het stellen van de diagnose carcinoom nog in leven was zonder tekenen van metastasering. Bij de overledenen daarentegen had viermaal een laryngectomie plaatsgevonden; bij twee patiënten kon een geïndiceerde laryngectomie niet verricht worden. Bij één patiënt werd alleen een tracheostoma aangelegd. Uit de gekozen therapie blijkt, dat het grotere tumoren betrof dan die bij de overlevenden.

Wanneer het interval tussen de eerste biopsie en de proefexcisie waarop de diagnose carcinoom gesteld is van de patiënten die overleden zijn vergeleken wordt met dat van de overlevenden (Tabel VIII) dan blijkt het interval bij de overledenen over het algemeen langer te zijn en wel 1 jr. 7 mnd. tot 10 jr. (bij slechts 2 patiënten < 3 jr.). Bij de overlevenden 2 jr. tot 6 jr. 9 mnd. (bij slechts 1 pat. > 2 jr. 6 mnd.).

Vergelijking van de intervallen van beide patiëntengroepen tussen de laatste als niet carcinoom geclassificeerde biopsie en de proefexcisie waarop de diagnose carcinoom gesteld is (tabel VIII) toont geen duidelijk verschil. Bij de overledenen varieert dit interval van 6 mnd. tot 2 jr. 11 mnd.; bij de overlevenden 4 mnd. tot 2 jr. 2 mnd. Het lijkt ons gerechtvaardigd de verschillen tussen de patiënten groepen wat betreft het interval tussen de eerste biopsie en die, waarop de diagnose carcinoom gesteld is; en wat betreft de grootte van het carcinoom, toe te schrijven aan een verschillend biologisch gedrag. Een analyse van de relatie tussen de exacte localisatie van de plaveiselcellige hyperplasie en het verdere beloop is onzes inziens een taak van de klinicus. (zie algemene inleiding).

CONCLUSIES BETREFFENDE DE CONTROLE

Uit de intervallen tussen de eerste biopsie en de proefexcisie waarop de diagnose carcinoom is gesteld zijn mogelijk conclusies te trekken over de tijdsduur waarin controle moet plaatsvinden. Dit interval was voor de drie patiënten (R 15-23-54) bij wie de eerste biopsie als I geclassificeerd werd resp.: 1 jr. 2 mnd.; 1 jr. 9 mnd. en 2 jr.

Uit de analyse van het ziektebeloop van de patiënten bij wie zich later geen carcinoom ontwikkelde blijkt, dat een overgang van klasse I naar klasse II nog na drie jaar geconstateerd werd. Overgang naar klasse III vond bij één patiënt plaats en wel na 6 maanden. Hieruit kan wellicht geconcludeerd worden dat patiënten bij wie een eerste laesie als I geclassificeerd wordt tenminste drie jaar lang gecontroleerd moeten worden.

Voor beide patiënten (R 28-31) bij wie een laesie primair als II geclassificeerd werd was het interval tussen deze biopsie en de daarop volgende als carcinoom gediagnostiseerde proefexcisie: 2 jr. en 2 mnd.

Eenderde patiënt (R 46) kan ook gerangschikt worden onder de patiënten, bij wie zich na een als II geclassificeerde laesie in een carcinoom ontwikkelde, dat 2 jr. en 1 mnd. na de eerste biopsie geconstateerd werd. Overgang van een primair als II geclassificeerde laesie in een klasse III werd bij 2 pat. (A 9-10) na resp. 2 jr. 2 mnd. en 1 jr. 6 mnd. geconstateerd.

Uit deze bevindingen zou wellicht geconcludeerd kunnen worden dat patiënten bij wie een

eerste biopsie als II geclassificeerd is tenminste 2 jr. en 6 mnd. gecontroleerd moeten worden.

Bij geen der drie patiënten (R 14-25-45) bij wie een primair als III geclassificeerde laesie later gevolgd werd door de ontwikkeling van een carcinoom werd dit carcinoom op grond van de eerstvolgende biopsie geconstateerd. Deze eerstvolgende biopsie werd bij alle drie wederom als III geclassificeerd. Het interval tussen de eerste biopsie en de proefexcisie, waarop de diagnose: carcinoom gesteld werd was voor de eerste twee patiënten resp.: 2 jr. 6 mnd. en 2 jr. 2 mnd. Bij derde patiënt betrof het een maligne degeneratie van een recidief na bestraling. Een conclusie over de tijd gedurende welke patiënten bij wie een eerste biopsie als III geclassificeerd werd, gecontroleerd moeten worden zouden wij hieraan niet willen verbinden, daar wij van mening zijn, dat een laesie III als ware het een invasief carcinoom, behandeld moet worden.

Deze mening kan niet voldoende steun vinden in de getallen van ons onderzoek, daar deze zoals eerder vermeld te klein zijn; zulks in tegenstelling tot die van Kleinsasser (1963) (tabel I). Van de 36 patiënten wier laesie door hem als III geclassificeerd was en die voldoende gevolgd waren kregen er 22 een onvoldoende behandeling. Bij 18 van deze laatsten ontstond later een invasief carcinoom. Het verhoudingsgetal van de patiënten bij wie een carcinoom ontstond ten opzichte van de onvoldoende behandelde patiënten was 81,8. Dit getal is ons inziens voldoende reden om een patiënt bij wie een plaveiselcel-like hyperplasie van het larynxslijmvlies op grond van een proefexcisie als III geclassificeerd is te behandelen als had hij een invasief carcinoom.

Wel valt uit ons onderzoek te concluderen dat de meeste van onze patiënten met een als III geclassificeerde laesie adequaat behandeld zijn. Van de 32 patiënten bij wie een primaire laesie als klasse III geduid was, werden er 2 niet voldoende behandeld. Zij bleven vrij van carcinoom. Na de 37 secundaire (proef-)excisies die als klasse III geduid waren volgde zesmaal een onvoldoende behandeling. Bij vier van deze patiënten ontstond later een carcinoom.

Wij menen onze klassering gelijk te mogen stellen met die van Kleinsasser, niet alleen op grond van de bestudering van zijn publicaties, maar ook omdat wij in de gelegenheid waren met hem een aantal preparaten van zijn en onze serie te reviseren en samen te bespreken.

Analyse van het ziektebeloop van de patiënten, bij wie zich een carcinoom ontwikkelde om na te gaan of deze ontwikkeling wellicht te voorkomen zou zijn geweest.

De met de cijfers I, II en III aangegeven classificaties in de hiernavolgende uittreksels van de ziektegeschiedenissen zijn de door ons na revisie der microscopische preparaten gegeven beoordelingen. Wij hebben er vanaf gezien een vergelijking te maken tussen de oorspronkelijke beoordelingen van de patholoog-anatomen en die van ons. Het verschil in het gebruik van de termen leukoplakie, hyperkeratose etc. maakt het onmogelijk de vroegere omschrijvingen te vertalen in onze klassen. Alleen een persoonlijk gesprek met deze collegae ten tijde van de door hen gegeven beoordeling zou die vertaling mogelijk gemaakt hebben. Wij hebben ons om deze reden ook onthouden van commentaar op de aard van de gekozen therapie na de oorspronkelijke beoordelingen. Bovendien zijn wij van mening dat een waardering van de therapie op het terrein van de klinicus ligt.

Patiënt A 8.

Contraindicaties op intern terrein maakten een adaequate therapie van een als III geclassificeerde laesie onmogelijk.

Commentaar:

de ontwikkeling van een carcinoom was niet te voorkomen.

Patiënt A 9.

De eerste biopsie werd geclassificeerd als II. Eerst 1 jr. 2 mnd. later werd een nieuwe biopsie verricht, als III geclassificeerd. Een derde biopsie vond plaats 1 jr., 1 mnd na de tweede. Ook deze is als III geclassificeerd.

Vijf maanden later werd patiënt naar het Antoni van Leeuwenhoek-Huis verwezen, daar de laesie klinisch de indruk van een carcinoom maakte. Patiënt werd bestraald omdat

interne contraindicaties een laryngectomie niet toelieten en regelmatig gecontroleerd. De stembanden bleven verdikt en hobbelig. 6 jr. en 4 mnd. later werd op een biopsie de diagnose invasief carcinoom gesteld. Het celtypen was anders dan dat van de vorige biopsie. 8 Maanden later overleed patiënt ten gevolge van de tumor.

COMMENTAAR.

Patiënt is gedurende de eerste jaren onvoldoende gecontroleerd. Na de tweede biopsie, welke als III geclassificeerd werd, had een therapie moeten plaats vinden. Later maakten interne contraindicaties een laryngectomie onmogelijk. Mogelijk is het carcinoom dat 6 jr. 4 mnd. na de bestraling ontstond een nieuwe tumor geweest, hoewel de stembanden na de bestraling steeds onregelmatig verdikt bleven.

Wanneer het een nieuwe tumor geweest is kunnen wij geen uitspraak doen of dit een bestralingscarcinoom geweest is. Het interval tussen de bestraling en het vinden van dit carcinoom (6 jr. en 4 mnd.) is korter dan voor bestralingscarcinomen wordt aangenomen en voor de larynx beschreven is. (Den Hoed, Holinger en Rabbett).

Patiënt R 3.

Met een interval van 9 mnd. werd tweemaal een biopsie als II geclassificeerd. Twee maanden na de laatste biopsie werd indertijd op een nieuwe proefexcisie de diagnose: 'laryngitis' gesteld. Bij revisie menen wij deze diagnose te moeten wijzigen in classificatie III op grond van een klein losliggend brokje epitheel. Acht maanden later werd, nadat patiënt naar Rotterdam verwezen was, op een proefexcisie de diagnose: 'zal wel carcinoom zijn' gesteld. Daar het klinische beeld duidelijk voor carcinoom pleitte werd de larynx geëxstirpeerd.

COMMENTAAR

De derde biopsie is niet juist beoordeeld. Het is twijfelachtig of deze biopsie voldoende representatief is geweest. De biopsie had ons inziens terstond herhaald moeten worden.

Patiënt R 14.

Op de eerste biopsie welke als III geclassificeerd werd, werd oorspronkelijk de pathologisch-anatomische diagnose praecarcinoom gesteld. Patiënt werd niet behandeld en na 7 mnd. terug gezien. Een nieuwe biopsie werd als carcinoma in situ beoordeeld. Hierop werd patiënt naar Dijkzigt verwezen, waar drie weken later een nieuwe biopsie verricht werd. Het beeld was minder atypisch, dan dat van de vorige biopsie. Patiënt werd daarop terug verwezen naar de eerste K.N.O. arts. Eén jaar en 11 maanden later werd op een vierde biopsie de diagnose carcinoom gesteld. Bij revisie werden de 2e en 3e biopsie als III geclassificeerd.

COMMENTAAR.

Ons inziens had na de eerste biopsie reeds een therapie moeten plaats vinden. Het interval tussen de 3e en 4e biopsie is te lang geweest. De 3e biopsie is te laag gewaardeerd door de behandelende klinicus.

Patiënt R 15.

Na een als I geclassificeerde biopsie vond geen controle plaats (patiënt was een zeeman). Eén jaar en 2 maanden nadien werd de diagnose carcinoom gesteld.

COMMENTAAR:

Patiënt had gecontroleerd moeten worden.

Patiënt R 17.

Tweemaal werd met een interval van 10 maanden op een proefexcisie de diagnose papilloom gesteld. De biopsieën werden geclassificeerd als I en II. Ongeveer 2 jaar na de laatste biopsie werden bij een controle de stembanden gaaf bevonden. Er werd geen proefexcisie verricht. Na weer 2 jaar werd op een nieuwe biopsie de diagnose carcinoom gesteld.

Patiënt werd voor therapie naar Dijkzigt verwezen.

COMMENTAAR:

De vraag rijst of de controle in de tweede periode van twee jaar adaequaat is geweest en of niet eerder een proefexcisie verricht had moeten worden.

Patiënt R 19:

Twee jaar na het begin van de klachten werd de eerste biopsie verricht. De microscopische preparaten konden niet gereviseerd worden. Ongeveer 2 jaar nadien werd een biopsie als II geclassificeerd. Zeven maanden later werd bij controle leukoplakie gezien. Er werd geen proefexcisie verricht. Patiënt onttrok zich aan behandeling. Ongeveer 2 jaar later werd op een nieuwe biopsie de diagnose carcinoom gesteld. Patiënt werd naar Dijkzigt verwezen.

COMMENTAAR:

Bij het vinden van de leukoplakie 7 maanden na de als II geclassificeerde biopsie had een nieuwe biopsie moeten plaats vinden. Het interval tussen deze controle en het stellen van de diagnose carcinoom is te groot geweest, daar patiënt zich aan behandeling onttrok.

Patiënt R 20.

Tweemaal werd met een interval van 1 jaar en 10 maanden op een biopsie de diagnose keratoom gesteld. Beide laesies werden als II geclassificeerd. Vier maanden na de tweede biopsie werd op een derde biopsie de diagnose carcinoom gesteld. Patiënt werd naar Dijkzigt verwezen.

Het materiaal 3 maanden later bij strippen gevolgd door coagulatie van de stemband verkregen, werd als I geclassificeerd. Bij herhaalde controles werden geen afwijkingen gevonden.

Vier jaar later bleek patiënt een carcinoom van de rechter hoofdbronchus te hebben.

COMMENTAAR:

Het interval tussen de beide eerste biopsieën is te lang geweest. Het is twijfelachtig of de tweede biopsie voldoende representatief is geweest. Dit schijnt een van de zeldzame gevallen te zijn waarbij het carcinoom zo klein was dat een proefexcisie curatief was.

Patiënt R 23:

Een jaar en 9 maanden na een proefexcisie, geclassificeerd als I werd op een nieuwe biopsie de diagnose carcinoom gesteld. Patiënt had het advies gekregen om spraakles te nemen. Controle vond waarschijnlijk niet plaats.

COMMENTAAR:

Door ontbreken van controle is het interval tussen beide biopsieën te groot geweest.

Patiënt R 25:

Met intervallen van 3 en 4 maanden werden 3 biopsieën verricht. De eerste en de tweede werden oorspronkelijk beoordeeld als polymorf epitheel en als leukoplakie en door ons geclassificeerd als III. De microscopische preparaten van de derde biopsie konden niet gereviseerd worden. Deze was oorspronkelijk beoordeeld als "zeer atypisch epitheel". 1 jaar en 3 maanden na de derde biopsie werd een proefexcisie verricht, welke wederom als III werd geclassificeerd. Een half jaar later vond zonder voorafgaande biopsie een larynxexstirpatie plaats. De histologische diagnose van het exstirpatiepreparaat luidde: carcinoom.

COMMENTAAR:

Het interval tussen de derde en vierde biopsie is te groot geweest. Mogelijk is de waardering van de pathologisch anatomische beoordelingen te laag geweest. Men kan zich afvragen of de vierde biopsie voldoende representatief geweest is. Na de eerste als III geclassificeerde biopsie had een behandeling moeten volgen.

Patiënt R 28:

Twee jaar en twee maanden na een als II geclassificeerde biopsie werd op een proefexcisie de diagnose carcinoom gesteld. De oorspronkelijke pathologisch-anatomische beoordeling van de eerste biopsie luidde: onregelmatig epitheel. Patiënt werd voor therapie naar Dijkzigt verwezen.

COMMENTAAR:

Het interval is te lang geweest. Mogelijk is de pathologisch-anatomische omschrijving voor de klinicus onvoldoende alarmerend geweest.

Patiënt R 31:

Twee jaar en 2 maanden na een als II geclassificeerde biopsie werd op een proefexcisie de diagnose carcinoom gesteld. De eerste biopsie is door de patholoog-anatoom als poliep geduid.

COMMENTAAR:

Het interval tussen de biopsieën is te lang geweest; de oorspronkelijke pathologisch-anatomische diagnose is te licht geweest.

Patiënt R 45:

Na 2 biopsieën met een interval van 1 maand welke beide als III geclassificeerd zijn, werd patiënt bestraald. Acht maanden later werd een nieuwe proefexcisie beschreven als: "breed epitheel met plaatselijke atypie; cave!" Deze is geclassificeerd als II. Er vond geen therapie plaats. Een jaar en negen maanden later werd op een nieuwe biopsie de diagnose: "carcinoma in situ" gesteld. (Classificatie III). Patiënt weigerde een noodzakelijke larynxexstirpatie. Een half jaar later werd op een nieuwe biopsie de diagnose gesteld: sarcomatoid carcinoom. Toen volgde een larynxexstirpatie.

COMMENTAAR:

De ontwikkeling van een invasief carcinoom had wellicht niet plaatsgevonden als patiënt na de diagnose carcinoma in situ de aangewezen therapie niet geweigerd had. Het interval tussen de 3e en 4e proefexcisie is onzes inziens te lang geweest. De 4e biopsie is mogelijk niet representatief geweest.

Patiënt R 46:

Een jaar en negen maanden na een als II geclassificeerde laesie werd een nieuwe biopsie geclassificeerd als I. Vier maanden nadien werd op het materiaal verkregen door streppen van de stemband de diagnose carcinoom gesteld. Acht jaar later werd een nieuwe biopsie verricht. De microscopische preparaten hiervan konden wij niet reviseren.

COMMENTAAR:

Het interval tussen de 1e en 2e biopsie is onzes inziens te lang geweest. De 2e biopsie is mogelijk onvoldoende representatief geweest.

Patiënt R 49:

Ongeveer 6 jaar nadat een wratje van de stemband was verwijderd en waarvan geen pathologisch-anatomisch onderzoek verricht werd, vond een biopsie plaats. Deze werd geclassificeerd als II. Patiënt kwam niet meer terug op de polikliniek. Twee jaar en 11 maanden nadien werd op een nieuwe biopsie de diagnose carcinoom gesteld.

COMMENTAAR:

De intervallen zijn te lang geweest, daar patiënt zich aan controle onttrok. Ook het "wratje" had pathologisch-anatomisch onderzocht moeten worden.

Patiënt R 54:

Twee jaar na een biopsie als I geclassificeerd, werd op een nieuwe biopsie de diagnose carcinoom gesteld. Het proces werd via een laryngofissuur geëxciideerd, waarna werd gecoaguleerd. In het excisiepreparaat werd geen tumor meer gevonden.

COMMENTAAR:

Het interval tussen beide biopsieën is te lang geweest. Dit carcinoom lijkt gecureerd door middel van nacoagulatie.

SAMENVATTING.

Van de 16 keren dat zich een invasief carcinoom ontwikkelde bij een patiënt, bij wie vroeger op een proefexcisie een plaveiselcellige hyperplasie werd gediagnosticeerd, is dit slechts bij één patiënt (A 8) niet te voorkomen geweest.

Contraïndicaties waren redenen, dat een als III geclassificeerde laesie - ontstaan als een recidief na een bestraling - niet adequaat behandeld kon worden.

Viermaal lag de oorzaak dat een patiënt onvoldoende gecontroleerd en/of behandeld werd, bij de patiënten zelf (R 15 - 19 - 45 - 49).

Vijfmaal werd een laesie door de patholoog-anatoom onder gediagnosticeerd of werd door de behandelende klinicus de pathologisch-anatomische beschrijving onvoldoende gewaardeerd (R 3 - 14 - 25 - 28 - 31).

Vijftien maal werd een patiënt door de behandelende klinicus onvoldoende gecontroleerd, doordat de intervallen tussen de opeenvolgende controles, dan wel bij regelmatige controle tussen de opeenvolgende biopsieën, te groot waren.

Dit gold driemaal een laesie geclassificeerd als I (R 17 - 23 - 54), acht maal een als II geclassificeerde laesie (A 8 - 9; R 3 - 17 - 20 - 28 - 31 - 46) en vier maal een als III geclassificeerde laesie (A 9; R 14 (2x) - R 25).

CONCLUSIES

Het is mogelijk de plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel op eenvoudige wijze in drie klassen in te delen die een verschil tonen in de kans op het later ontstaan van een invasief carcinoom (Tabellen I en VI).

Er is een duidelijk verschil in de frequentie, waarin een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel voorkomt bij mannen en vrouwen (pag. 17).

Patiënten met een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel hebben een significant lagere leeftijd dan patiënten met een invasief carcinoom van de larynx, waarbij tevoren geen plaveiselcellige hyperplasie werd gevonden. Het lijkt daarom waarschijnlijk, dat een plaveiselcellige hyperplasie een voorstadium kan zijn in de ontwikkeling van een invasief carcinoom van de larynx (pag. 17).

Bij patiënten bij wie een biopsie van het larynxslijmvlies als I geclassificeerd is kan zich later een laesie voordoen die in een hogere klasse ingedeeld moet worden. Ook kan zich bij deze patiënten later een invasief carcinoom ontwikkelen (pag. 18)

Patiënten bij wie een biopsie van het larynxslijmvlies als I geclassificeerd is, dienen regelmatig gecontroleerd te worden. Deze controle dient minstens gedurende drie jaar plaats te vinden (pag. 32).

Bij patiënten bij wie een biopsie van het larynxslijmvlies als II geclassificeerd is kan zich later een laesie voordoen, die als III geclassificeerd moet worden. Ook kan later een invasief carcinoom ontstaan (pag. 21).

Patiënten bij wie een biopsie van het larynxslijmvlies als II geclassificeerd is dienen regelmatig gecontroleerd te worden. Deze controle moet minstens gedurende 2 jaar en 6 maanden plaatsvinden (pag. 33).

Patiënten bij wie een biopsie van het larynxslijmvlies als III geclassificeerd is, dienen behandeld te worden als betrof het een invasief carcinoom, op grond van de grote kans op het ontstaan van een invasief carcinoom (pag. 33).

De prognose van een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel ontstaan na een voorafgaande bestraling is mogelijk gunstiger dan een plaveiselcellige hyperplasie zonder voorafgaande bestraling. Onze getallen (tabel VII) zijn echter te klein om een zekere uitspraak hierover te rechtvaardigen.

SUMMARY.

In 1883 R. Virchow described a lesion of the laryngeal mucosa which he called: 'Pachydermia laryngis'. He wanted to characterize a lesion following a chronic inflammation, which he considered analogous to certain lesions of the skin. He described pachydermia as a hyperplastic process based on proliferation of squamous epithelium. Virchow's publications (1887) in connection with the illness and death of the emperor Frederic III first directed the attention to this clinical and morphological picture. There followed several descriptions of different hyperplastic lesions of the laryngeal epithelium under different names. A great confusion arose because some pathologists used the terms: keratosis, hyperkeratosis and leukoplakia synonymous, while others employed these terms for separate lesions (Clerf 1946, Kleinsasser 1959; 1963) tried to break this confusion by using the term: 'squamous cell hyperplasia'. We too have chosen to use the term: squamous cell hyperplasia of the laryngeal epithelium, because hyperplasia is the essential feature.

The significance of this hyperplastic lesions is the possible relation to the development of cancer of the larynx. The possibility of malignant degeneration of benign processes of the epithelium of the laryngeal mucosa has already been suggested by Lennox Browne in 1875.

Fränkel (1903) described the transition of a pachydermia into an invasive carcinoma on the basis of serial slides of an excised vocal cord. Chevalier Jackson (1923) was the first to wonder if a carcinoma of the larynx is preceded by a recognizable precancerous condition. Benjamins (1928) thought that in most cases of cancer of the larynx a precancerous condition would have existed. He compared this condition with the precarcinoma of the experimental tar cancers. Snitman (1945) found next to an invasive cancer a lesion that showed all the characteristics of a carcinoma without the invasive growth. He called this lesion: carcinoma in situ of the larynx. During the last twenty-five years many cases of transition from hyperkeratosis and similar lesions into an invasive carcinoma have been described. Cases of non-invasive carcinomas have also been reported as Morbus Bowen and Carcinoma in situ. Opinions about the precancerous nature of these lesions varied considerably. In certain cases the histologic picture does not make it possible to predict whether an invasive carcinoma will develop or not.

However it is certain: in a larynx, in which once a hyperplastic lesion of the epithelium is diagnosed, later an invasive carcinoma can develop.

Kleinsasser (1959; 1963) has analysed the case histories of 150 patients in whom a hyperplastic lesion of the laryngeal epithelium was diagnosed on a biopsy. On the basis of this study he drew up the following classification.

I Simple squamous cell hyperplasia.

II Squamous cell hyperplasia with localized cellatypia.

III Precancerous epithelium.

The characteristic morphological feature of class I is a broadening of the squamous epithelium. This shows a regular structure. There is no atypia.

Class III shows polymorfism and atypia. The picture is that of a carcinoma without invasive growth.

Class II was created by Kleinsasser to allow the classification of those lesions which show to little atypia for class III and to much for class I.

The term 'precancerous' is not a morphological description while squamous cell hyperplasia is; and furthermore not all the lesions classified as III will be followed by the development of an invasive carcinoma and in patients with a lesion classified as I or II an invasive carcinoma can develop later. For these reasons we have searched for an other term. Because the histological picture is that of a non-invasive carcinoma, we prefer the term: 'carcinoma in situ'. In order to draw sharp lines between the different classes and to express this in the nomenclature, we have named the second class: squamous cell hyperplasia with atypia.

Following the morphological criteria described by Kleinsasser we propose the next classification:

I Simple squamous cell hyperplasia.

II Squamous cell hyperplasia with atypia.

III Carcinoma in situ.

We are aware that it is impossible to really draw sharp lines between the classes II en III and that there always will be a subjective element in the diagnosis of a pathologist.

Pathologists and laryngologists should realize that the diagnosis of a pathologist can only be based on the pictures of the slides from the biopsy have been send to him.
A close cooperation between the pathologist and the laryngologist is a prerequisite in the treatment of a patient with a hyperplastic lesion of the epithelium of the laryngeal mucosa.

Our own study concerned 99 patients treated at the Netherlands Cancer Institute (Antoni van Leeuwenhoek-Huis) or at the oto-rhino-laryngological department of the Academical Hospital of Rotterdam (Dijkzigt, formerly Coolsingel Ziekenhuis).

When necessary the patients from Rotterdam were irradiated at the Rotterdams Radio Therapeutisch Instituut (R.R.T.I.). The microscopical slides of the biopsies and surgical specimens were reviewed. On the basis of the clinical histories the course of the disease in the different patients was analysed. Our findings are shown in the next table.

Total number of patients	99
Total number of biopsies and excisions	200
Sex ratio: men	91
women	8

Age ratio					
	1-40	41-50	51-60	61-70	71 and older
at the moment of the first biopsy	3	17	41	30	8
all biopsies and excisions together	4	29	73	77	17

Classification

Class	I	II	III
first biopsy	28	33	38
all biopsies and excisions	51	66	83

There were no statistically significant differences between the Amsterdam and Rotterdam series with regard to the number of patients, sex and age distribution and classification.

Therefore we could take them together.

The cases were analysed as follows:

I Analysis per class.

A Primary: classification on the basis of the first biopsy.

B Secondary: classification after previous biopsy or excision.

C After previous irradiation.

Previous history (only in secondary and previously irradiated cases).

Treatment.

new biopsy within four months.

excision with or without coagulation.

irradiation.

none treatment.

Course of the disease per type of treatment.

classification of a new biopsy or excision within four months.

recurrence and classification of a new biopsy or excision.

no recurrence.

development of an invasive carcinoma.

local state of the patient at the last check up or at death.

II Analysis of previously irradiated cases.

interval between irradiation and the first classified biopsy.
reason for irradiation.
distribution over the classes.
further course of the disease.

III Analysis of the cases in which a carcinoma developed. previous history.

classification of the first biopsy.
interval between the first biopsy and the carcinoma.
interval between the last classified biopsy and the carcinoma.

treatment and further course of the disease after the diagnosis carcinoma was made.
comparison of patients who are alive and who died.
review of the case histories with the intention of answering the question: could the development of a carcinoma have been prevented?

To answer the question as to whether a squamous cell hyperplasia can be followed by the development of a carcinoma we searched for the frequency of this development in patients with nontreated squamous* cell hyperplasia. Our findings are presented in the next table: 'Malignant degeneration' of a non-treated squamous cell hyperplasia.

Classes	total number	malign. degen.	ratio mal. deg. cases: total	ratio numbers mal. deg. cases: tot.
I primary	16	3	3/16	12.5
secondary	4	0	0/4	0
total	20	3	3/20	15
II primary	10	3	3/10	30
secondary	16	3	3/16	12.5
total	26	6	6/26	23
III primary	2	0	0/2	0
secondary	6	4	4/6	66.6
total	8	4	4/8	50

Comparing the ratio numbers 15-23-50 there seems to be a trend towards some correlation between the classification of a biopsy as class I, II and III and the change of 'malignant degeneration'. However the total number of cases analysed was too small for a meaningful statistical evaluation.

To answer the question as to whether the prognosis of a squamous cell hyperplasia after previous irradiation differs from that of a primary hyperplastic lesion, we compared the findings of both groups of patients (next table).

*The term 'malignant degeneration' is used here instead of the correct extended description: patients in whom an invasive carcinoma developed in the course of the disease: squamous cell hyperplasia. 'Malignant degeneration' in cases of non-treated squamous cell hyperplasia after previous irradiation.

Class	total	malignant degenerated cases	ratio mal. deg. cases/total numbers	ratio numbers mal. deg. cases/total
I	5	0	0/5	0
II	7	1	1/7	14.3
III	5	1	1/5	20

Here also the numbers are too small to show a statistical significance. It is not possible to answer the question with certainty.

Analysis of the case histories of patients in whom a carcinoma developed to answer the question: could this development have been prevented? learned us:

Contraindications prevented a necessary laryngectomy	1
Insufficient follow up of the patient	19
Caused by fault of the patient	4
Caused by fault of the laryngologist	15
Lesion underestimated by the pathologist or laryngologist	5

On the basis of this study we think that we can make the following conclusions:

Conclusions:

It is possible to draw up a simple classification of the hyperplastic lesions of the laryngeal epithelium. There seems to be a correlation between the different classes and the chance that an invasive carcinoma will develop. The number of non-treated patients in our series was too small to make it possible to prove a statistical significance.

A clear difference in frequency exists between men and women.

Patients with a hyperplastic lesion of the laryngeal epithelium are younger than patients with an invasive carcinoma without a previous hyperplastic lesion. Therefore it seems probably that a hyperplastic lesion can be a precancerous condition. In patients in whom a biopsy is classified as class I, a lesion that has to be classified as II or III can later develop. Also an invasive cancer can develop.

Patients whose lesion have been classified as class I have to be taken up in a follow-up system for a minimum of three years.

Patients in whom a biopsy is classified as class II can develop a lesion later, that has to be classified III or as an invasive carcinoma. Follow-up is required at least during two and a half years. When a lesion is classified as class III, the patient has to be treated as if he has an invasive carcinoma, because there is a definite possibility that an invasive carcinoma will develop.

The prognosis of a hyperplastic lesion classified as class III, developed after irradiation seems to be better, than the prognosis of a lesion of the same class without previous irradiation.

LITERATUUR

- BARWELL, H. Precancerous conditions of the larynx. *Proc. Royal Soc. Med.* 24 (1931) 307.
- BENJAMINS, C. E. Aandoeningen van de stembanden in verband met de herkomst van het epitheel, tevens bijdrage tot de kennis van het praecarcinoom. *Ned. T. Geneesk.* 72 (1928) 5059-5064.
- BENJAMINS, C.E. Le precancer du Larynx. *Rev. Laryng.* (Bordeaux) 49 (1928) 612-619.
- BENJAMINS, C.E. Precancerous conditions of the Larynx. *Proc. Royal Soc. Med.* 24 (1931) 302.
- BENJAMINS, C.E. Sur l'origine multicentrale du cancer de la corde vocale. *Rev. Laryng.* (Bordeaux) 54 (1933) 272-284.
- BERGENGRÜN, Geciteerd naar Stamm, K. (1926).
- BLUMENFELD, Geciteerd naar Finder, G. (1928).
- BORST, M. Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Hirzel Leipzig (1924).
- BRAUN-FALCO, F. Über die Basalmembran normaler und chronisch entzündlicher Larynxschleimhaut. *Z. Laryng. Rhinol. Otol.* 39 (1960) 719-725.
- BRAUN-FALCO, F. Beitrag zum Verhalten der Basalmembran bei benignen und malignen epithelialen Larynx-tumoren. *Z. Laryng. Rhinol. Otol.* 39 (1960) 789-795.
- BRAUN-FALCO, F. Zum Verhalten der Grundsubstanz bei malignen epithelialen Larynx-tumoren. *Z. Laryng. Rhinol. Otol.* 40 (1961) 36-40.
- BRAUN-FALCO, F. Studien am geschichteten Plattenepithel des Hypopharynx und Larynx unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Z. Laryng. Rhinol. Otol.* 40 (1961) 591-596.
- BRIGHTON, G.R.; FR. ALTMANN Bowens disease and superficial mucosal epithelioma of upper respiratory and alimentary tracts. *Arch. Otolaryng.* 36 (1942) 354-371.
- BRUNS (1865) Geciteerd naar Speiser, F. (1932).
- CADIAT, Geciteerd naar Posner (1889).
- CHEVALIER JACKSON, Cancer of the larynx; is it preceded by a recognizable precancerous condition. *Ann. Surg.* 77 (1923) 1-14.
- CHEVALIER JACKSON, Precancerous Conditions of the larynx. *Proc. Roy. Soc. Med.* 24-(1931) 301.
- CHIARI (1895) Geciteerd naar Stamm (1926).
- CHORONSKITZY (1903) Geciteerd naar Stamm (1926).
- CHRISTOPHERSON, W.M.; J. E. PARKER Carcinoma in situ. In *Dysplasia, carcinoma in situ and micro-invasive carcinoma of the cervix uteri*. Charles C. Thomas (1964) 309-342.
- CLAIR THOMSON, ST. Precancerous conditions of the larynx. *Proc. Roy. Soc. Med.* 24 (1931) 302.
- CLERF, L.H. Cancer of the larynx. *Ann. Otol.* 53 (1944) 335-338.
- CLERF, L.H. Keratosis of the larynx. *J.A.M.A.* 132 (1946) 823-826.
- COLLEDGE, L. Precancerous conditions of the larynx. *Proc. Roy. Soc. Med.* 24 (1931) 302.
- DAVIS (1877) Geciteerd door Heymann, R. (1889).
- DAVIS, B.F. The pathology of keratosis of the larynx. *Proc. Roy. Soc. Med.* 47 (1954) 249-251.
- DEELMAN, H.T. Die Entstehung des experimentellen Teerkrebses und die Bedeutung der Zellenregeneration. *Z. f. Krebsforsch.* 21 (1924) 220-226.
- DEELMAN, H.T. De beteekenis van de prikkelsommatie voor het ontstaan van kanker. *Ned. T. Geneesk.* 68 (1924) 489-494.
- DELEMARRE, J.F.M. Praecarcinoom van de larynx. Voordracht+. Wordt gepubliceerd in het *Ned. Jaarb. v. Kankerbestr.* 20 (1970)
- DEROUT, J; J. DE BRUX, J. LEROUX-ROBERT. Etude histologique et statistique des dysplasies du larynx et leurs rapports avec les cancers. *Ann. Otolaryng.* 81 (1964) 789-800.
- FAUVEL (1876) Geciteerd naar Sturmann (1894).
- FEIN (1903) Geciteerd naar Stamm, K. (1926).
- FINDER, G. (1923) Geciteerd naar Stamm, K. (1926).
- FINDER, G. Ueber einige seltene Formen von pathologischen Verhornungsprozessen in bereich der oberen Luftwegen. *Z. Hals usw. Heilk.* 19 (1928) 523-536.

- FÖRSTER (1873) Geciteerd naar Hünemann (1881).
- FRÄNKEL, B. Der Kehlkopfkrebs, seine Diagnose und Behandlung. Deutsch. Med. Wschr. 15 (1889) 1-4, 28-31.
- FRÄNKEL, B. Pachydermia und Carcinom nebst Bemerkungen über die Entwicklung und die microscopische Diagnose des Carcinoms. Arch. Laryng. Rhinol. 13 (1903) 1-27.
- FRENI, S.C. Cytofotometrische DNA-bepalingen in pleura- en ascitesvocht. Proefschrift Amsterdam 1969.
- GALENUS Geciteerd naar Heyman, R. (1889).
- GERLINGS, P.G. Stralen trauma van pharynx en larynx. Ned. T. Geneesk. 113 (1969) 1045-1050.
- GORE, H.; A.T. HERTIG Definitions. In Dysplasia, Carcinoma in situ and micro-invasive carcinoma of the cervix-uteri. Charles C. Thomas (1964) 83-109.
- HAJEK, N. (1925) Geciteerd naar Waldapfel. (1940).
- HAM, A.W. Histology 2nd. ed. (1953) 166-174 J.. Lippincott Company.
- HAMPE, J.F. Persoonlijke mededeling.
- HENLE, J. (1841) Geciteerd naar Heymann, R. (1889).
- HEYMAN R. Beitrag zur Kenntniss des Epithels und der Drüsen des menschlichen Kehlkopfes im gesunden und im kranken Zustande. Virch. Arch. 118 (1889) 320-348.
- HOED, D. DEN Kehlkopfkrebs nach Strahlenbehandlung. Acta Radiol. 27 (1946) 20-22.
- HOFER, (1926) Geciteerd naar Stamm, K. (1926).
- HOLINGER, P.H.; W.F. RABBETT Late development of laryngeal and pharyngeal carcinoma in previously irradiated areas. Laryngoscope 63 (1953) 105-112.
- HOPP, E.S. The development of the epithelium of the larynx. Laryngoscope 65 (1955) 475-499.
- HÜNNERMANN, R. Ueber Pachydermia und Geschwürsbildung auf den Stimmbändern. Inaug. Diss. Berlin (1881).
- JACKSON, CH.; CH.L. JACKSON The larynx and his diseases. W.B. Saunders Company, Philadelphia and London (1937).
- JUFTINGER (1891) Geciteerd naar Stamm, K. (1926).
- JURASZ (1886) Geciteerd naar Sturmman (1894).
- KANTHACK, A.A. Studien über die Histologie der Larynxschleimhaut. Virch. Arch. 118 (1889) 137-147.
- KLEBS (1838) Geciteerd naar Sturmman (1894).
- KLEINSASSER, O. Ueber die gut- und bösartigen Formen der Kehlkopfpapillome und deren histologisches und klinisches Bild. Arch. Ohr-Nas -Kehlk.heilk. 174 (1959) 44-69.
- KLEINSASSER O.; K.H. HECK Ueber das sogenannte Carcinoma in situ des Kehlkopfes. Arch. Ohr-Nas-Kehlk. Heilk. 174 (1959) 210-242.
- KLEINSASSER, O. Ueber die verschiedenen Formen der platten Epithelhyperplasien im Kehlkopf und ihre Beziehungen zum Carcinom. Arch. Ohr-Nas -Kehlk. Heilk. 174 (1959) 290-313.
- KLEINSASSER, O. Eine Analyse der Vorgeschichte von Kehlkopfkreskranken. Z. Laryng. Rhinol. Otol. 42 (1963) 14.
- KLEINSASSER, O. Die Klassifikation und Differentialdiagnose des Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut auf Grund histomorphologischer Merkmale. Z. Laryng. Rhinol. Otol. 42 (1963) 339-362.
- KLEINSASSER, O. Ueber die Histogenese und das Wachstum junger Kehlkopfkrebse. Z. Laryng. Rhinol. Otol. 42 (1963) 499-520.
- KLEINSASSER, O. Ueber den Krankheitsverlauf bei Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut und die Entstehung von Karzinomen. Z. Laryng. Rhinol. Otol. 42 (1963) 541-558.
- KLESTADT, W. Beitrag zur Frage hyperkeratotischer und präkanzeröser Bildungen im Kehlkopf. Z. Hals-Nas -Ohren Heilk. 19 (1928) 500.
- KLESTADT, W. Zur Frage der Pachydermia laryngis als Vorerkrankung des Karzinoms. Z. Laryng. Rhinol. Otol. 20 (1931) 30-33.
- KUTTNER, A. Ueber die Beziehung des Carcinoms und Pachydermia. Virch. Arch. 121 (1890) 378-382.
- LAGUESSE (1885) Geciteerd naar Posner (1889).
- LAURENS, Geciteerd naar Speiser, F. (1932).
- LENNOX BROWN (1875) Geciteerd naar Semon, F. (1888).
- LEPAGE, G. Hyperplasie et états précancéreux du larynx. Acta Otorhinolaryng. Belg. 19 (1965) 1-208.

MAXIMOW, A.A.; W. BLOOM A textbook of histology (1957) 38-40 W.B. Saunders Company.

MOLL, A.C.H. Traitement de la Pachydermie diffuse des cordes vocales. Rev. Laryng. 13 (1893) 588-592.

MOST, A. Geciteerd naar Waldapfel (1940).

NAUMANN (1851) Geciteerd naar Heyman R. (1889).

NEW, G.B.; J.B. ERICH Benign Tumors of the larynx. Arch. Otolaryng. 28 (1938) 841-910.

NORRIS, CH.H.; A.R. PEALE Keratosis of the larynx. J. Laryng. 77 (1963) 635-647.

NOVOTNY, Geciteerd naar Speiser, F. (1932).

PIERCE, N.H. Leucoplakia laryngis. Ann. Otol. 29 (1920) 131-136.

PORTER (1909) Geciteerd naar Stamm, K. (1926).

POSNER, C. Untersuchungen über Schleimhautverhornung (Pachydermia mucosae). Virch. Arch. 118 (1889) 391-413.

REMAK Geciteerd naar Posner (1889).

REINKE, F. (1895) Geciteerd naar Waldapfel (1940).

RHEINER, H. (1852) Geciteerd naar Heyman, R. (1889).

ROELS H.; P. KLUYSKENS Kwantitatief cytologisch onderzoek in enkele aandoeningen van het larynxepitheel Ned. T. Geneesk. 105 (1961) 2052.

ROBIN, Geciteerd naar Posner (1889).

ROKITANSKY, Geciteerd naar Sturmman (1894).

ROUGET, Geciteerd naar Speiser, F. (1932).

ROSENBERG, Geciteerd naar Speiser, F. (1932).

RUCKES, J.; A. CAUSE Ueber Ausdehnung und Vorkommen von Plattenepithel am menschlichen Taschenband. Z. Laryng. Rhinol. Otol. 43 (1964) 197-206.

RÜEDI, L. Some observations on the histology and function of the larynx. J. Laryng. 73 (1959) 1-20.

SEMON, F. Die Frage des Ueberganges gutartiger Kehlkopf Geschwülste in bösartige, speciell nach intra laryngealen Operationen. Sammelforschung Zbl. Laryng. 5-6 (1888-1890).

SNITMAN, M.F. Carcinoma of the larynx. Significance of histopathologic study of serial sections. Arch. Otolaryngol. 42 (1945) 168-185.

STAMM, K. Hyperkeratosis circumscripta laryngis. Z. Hals-Nase-Ohrenheilk. 13 (1926) 129-137.

SPEISER, F. Zur krebsigen Entartung der Pachydermia laryngis. Z. Hals-Nase-Ohrenheilk. 30 (1932) 391-409.

STEIN, VON (1894) Geciteerd naar Speiser (1932).

STRUBEN, W.H. Over de behandeling van het larynx-carcinoom. Proefschrift Amsterdam 1961.

STURMANN, W. Klinische Geschichte der Pachydermia Laryngis. Berlin, Verlag von S. Karger (1894).

TILLEY, H. Precancerous conditions of the larynx. Proc. Roy. Soc. Med. 24 (1931) 307.

TOBOLD, Geciteerd naar Sturmman (1894).

TUCKER, G. Cancer of the larynx. Surg. Gynec. Obstet. 46 (1928) 303-308.

TÜRCK, Geciteerd naar Sturmman (1894).

VIRCHOW, R. Ueber Pachydermia laryngis. Deutsch. Med. Wschr. 13 (1887) 694-695.

VIRCHOW, R. Ueber Pachydermia laryngis. Berl. Klin. Wschr. 24 (1887) 585-589.

VIRCHOW, R. Mittheilungen des Prof. Dr. Rudolf Virchow über die von ihm ertheilte Gutachten, betreffend die von Sir Morell Mackenzie aus dem Kehlkopf Seiner K. und K. Hoheit des Kronprinzen entfernten krankhaften Stellen. Berl. Klin. Wschr. 24 (1887) 877-880.

WALDAPFEL, R. Pathology of the subepithelial (Reinke's) Layer of the Vocal cords. Ann. Otol. 49 (1940) 647-659.

WEILAND, (1935) Geciteerd naar Derout e.a. (1964).

ZWILLINGER, H. Ueber die Hyperkeratose des Kehlkopfes und ihre klinische Bedeutung. Int. Zbl. Laryng. 25 (1909) 553.

ZWILLINGER, H. Ueber Hyperkeratose des Kehlkopfes und ihre klinische Bedeutung. Mschr. Ohrenheilk. (1910) 612.

SAMENVATTING

Onder de naam "pachydermia laryngis" beschreef R. Virchow (1883) veranderingen van het larynxslimvlies die optraden in het beloop van chronische ontstekingsprocessen. Hij wilde daarmee processen, analoog aan die van de huid, op gelijke wijze kenschetsen. Hij beschreef de pachydermie als een hyperplastisch proces, dat berust op een woekering van plaveiselepitheel. Eerst na Virchows publikaties naar aanleiding van de tragische afloop van het ziekteproces van keizer Frederik de Derde werd dit ziektebeeld goed bekend en volgden ook beschrijvingen van andere hyperplastische processen van het larynx-epitheel onder velerlei namen. Een grote naams- en begripsverwarring ontstond doordat sommige patholoog-anatomen de termen keratosis, hyperkeratosis en leukoplakie als synoniemen beschouwden, terwijl anderen deze voor afzonderlijke processen gebruikten (Clerf 1946). Kleinsasser (1959; 1963) heeft getracht de verwarring te doorbreken met de term: "plaveiselcellige hyperplasie". Omdat de hyperplasie de wezenlijke verandering is hebben ook wij gekozen voor de term: plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel.

Het belang van het herkennen van de hyperplastische veranderingen van het larynx-epitheel is gelegen in de mogelijke verhouding van deze afwijkingen tot het ontstaan van kanker van het strottenhoofd.

De mogelijkheid van een kwaadaardige ontaarding van goedaardige processen van het epitheel van het larynxslimvlies is reeds vroeg verondersteld (Lennox Browne 1875). Fränkel (1903) beschreef aan de hand van seriecoupes van een verwijderde stemband de overgang van een pachydermie in een invasief carcinoom. Chevalier Jackson (1923) vroeg zich als eerste af of het carcinoom van de larynx vooraf wordt gegaan door een herkenbare praecancereuze toestand. De Groningse hoogleraar Benjamins (1928) meende dat in de meeste gevallen van kanker van de larynx een praecarcinomeuze toestand zou hebben bestaan. Hij vergeleek deze met die van het praecarcinoom bij experimentele teerkankers. Snitman (1945) vond bij onderzoek door middel van seriecoupes, grenzend aan een invasief carcinoom, een laesie met alle kenmerken van een carcinoom met uitzondering van de invasieve groei en noemde dit een carcinoma in situ van de larynx. In de laatste vijftig jaar zijn vele gevallen beschreven van overgangen van hyperkeratose en soortgelijke afwijkingen in een carcinoom. Ook zijn niet invasieve carcinoomen beschreven onder de benaming M. Bowen en carcinoma in situ. De opvattingen over het wezen van deze afwijkingen en wel of zij als praecarcinomeus opgevat moeten worden varieerden. In afzonderlijke gevallen zou het niet mogelijk zijn op grond van het histologisch beeld te voorspellen of een invasief carcinoom zal ontstaan of niet.

Vast staat dat bij patiënten bij wie eenmaal een hyperplastische laesie van het larynx-epitheel is vastgesteld later een invasief carcinoom kan ontstaan. Kleinsasser (1959; 1963) heeft het ziektebeloop van 150 patiënten bij wie een hyperplasie van het larynx-epitheel door middel van een biopsie was gediagnostiseerd geanalyseerd. Op grond van zijn onderzoekingen heeft hij de volgende indeling opgesteld:

I Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie.

II Plaveiselcellige hyperplasie met plaatselijk celatypieën.

III Praecancereus epitheel.

Het morfologische kenmerk van klasse I is een verbreding van het plaveiselepitheel, dat verder regelmatig gebouwd is en geen atypie toont.

Klasse III toont, wat polymorfie en atypie betreft, het beeld van een carcinoom, waarbij alleen de invasieve groei ontbreekt.

Klasse II is door hem gecreëerd als uitwijkmogelijkheid voor de patholoog-anatoom, wanneer deze een bepaalde laesie niet ernstig genoeg vindt om in klasse III te plaatsen, maar klasse I een onderwaardering acht.

Daar de term "praecancereus" in tegenstelling tot "plaveiselcellige hyperplasie" geen morfologische omschrijving is; niet alle laesies van klasse III gevolgd worden door een invasief carcinoom en ook na laesies uit de klasse I en II een invasief carcinoom kan ontstaan, hebben wij deze term niet overgenomen. Het histologische beeld is dat van een niet-invasief carcinoom. Wij noemen daarom klasse III "carcinoma in situ".

Daar klasse II bedoeld is als uitwijkmogelijkheid bij de keuze tussen I en III hebben wij; mede om ook in de naamgeving tussen de verschillende klassen zo scherp mogelijke grenzen te trekken voor klasse II de omschrijving "plaveiselcellige hyperplasie met atypie" gekozen.

De morfologische criteria van Kleinsasser aanhoudend, stellen wij de volgende indeling voor:

- I Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie.
- II Plaveiselcellige hyperplasie met atypie.
- III Carcinoma in situ.

Wij zijn er ons van bewust dat een scherpe grens tussen klasse II en III niet is te trekken en dat een classificatie nooit geheel vrij zal zijn van een subjectieve beoordeling door de patholoog-anatoom. Patholoog-anatoom en laryngoloog moeten er zich steeds van bewust zijn, dat het oordeel van de patholoog-anatoom alleen kan berusten op wat hij ziet in de coupes van het hem toegezonden materiaal. Een nauwe samenwerking tussen beiden is daarom een eerste vereiste bij de behandeling van patiënten met een hyperplasie van het larynxepitheel.

Het eigen onderzoek betrof 99 patiënten, die primair dan wel na verwijzing behandeld werden in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis of op de afdeling keel- neus- en oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis te Rotterdam (Coolsingel ziekenhuis, later Dijkzigt). De Rotterdamse patiënten werden zonodig bestraald in het Rotterdams Radio Therapeutische Instituut (R.R.T.I.).

De microscopische preparaten van de biopsieën en excisies bij deze patiënten verricht, werden gereviseerd. Aan de hand van de ziektegeschiedenissen werd het ziektebeloop geanalyseerd. De bevindingen zijn weergegeven in het volgende overzicht:

Totaal aantal patiënten	99
Totaal aantal (proef-)excisies	200
Geslachtsverdeling: mannen	91
vrouwen	8

Leeftijdverdeling:	1-40	41-50	51-60	61-70	71 en ouder
op moment v.d.					
eerste biopsie	3	17	41	30	8
van alle biopsieën	4	29	73	77	17
Classificatie	I	II	III		
eerste biopsie	28	33	38		
alle (proef-)excisies	51	66	83		

De analyse van het ziektebeloop vond op de volgende wijze plaats:

ANALYSE PER KLASSE

- Primair (classificatie op grond van de eerste biopsie).
- Secundair (na voorafgaande (proef-)excisie(s)).
- Na voorafgaande bestraling.

VOORGESCHIEDENIS (alleen bij de secundaire en bestraalde gevallen).

BEHANDELING: nieuwe biopsie op korte termijn.
excisie al of niet met nacoagulatie.
bestraling.
geen.

BELOOP PER BEHANDELINGSTYPE gevolgd:

- classificatie van de nieuwe biopsie/excisie.
- recidief met classificatie van de latere (proef-)excisie.
- geen recidief.
- ontwikkeling van een carcinoom
- toestand bij laatste controle of overlijden.

ANALYSE VAN TEVOREN BESTRAALDE PATIËNTEN

- interval tussen bestraling en de eerste geclassificeerde biopsie.
- reden van bestraling.
- verdeling over de klassen.
- verder beloop.

ANALYSE VAN DE MALIGNE ONTAARDE GEVALLEN

voorgeschiedenis.

classificatie van eerste biopsie.

interval eerste biopsie-carcinoom

interval laatste biopsie-carcinoom.

therapie en verder beloop na het stellen van de diagnose carcinoom.

vergelijking overleden patiënten met de overlevenden.

analyse van de ziektegeschiedenissen ter beantwoording van de vraag

of de ontwikkeling van een carcinoom voorkomen had kunnen worden.

Voor de vraagstelling in hoeverre een plaveiselcellige hyperplasie gevolgd kan worden door de ontwikkeling van een invasief carcinoom is van belang de frequentie, waarin een invasief carcinoom gevonden werd bij patiënten, bij wie een hyperplastische laesie niet behandeld was. De bevindingen omtrent deze groep patiënten zijn weergegeven in tabel VI

"Maligne degeneratie" van een niet behandelde plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel verdeeld over de klassen I, II en III.

klasse	totaal	aantal gevallen met 'maligne degeneratie'	verhouding 'mal. degen.'/ totaal	verhoudingsgetallen 'mal. degen.' totaal
I prim.	16	3	3/16	12,5
sec.	4	0	0/4	0
totaal	20	3	3/20	15
II prim.	10	3	3/10	30
sec.	16	3	3/16	12,5
totaal	26	6	6/26	23
III prim.	2	0	0/2	0
sec.	6	4	4/6	66,6
totaal	8	4	4/8	50

De getallen zijn te klein gebleken om een statistisch significant verschil aan te tonen tussen de klassen wat betreft de kans, dat zich later een invasief carcinoom zal ontwikkelen ($P > 0,005$).

Dit in tegenstelling tot de getallen van Kleinsasser (1963), waarbij tussen klasse I en III een statistisch significant verschil aangetoond kan worden ($P < 0,0001$).

Wij hebben geen antwoord kunnen geven op de vraag of de prognose van een plaveiselcellige hyperplasie ontstaan na een voorafgaande bestraling anders is dan een plaveiselcellige hyperplasie zonder voorafgaande bestraling. Ook daarvoor zijn onze getallen waarschijnlijk te klein.

TABEL VII

"Maligne degeneratie" van een niet behandelde plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel ontstaan na voorafgaande bestraling verdeeld over de klassen I, II en III.

Klasse	totaal aantal patiënten	aantal pat. met 'mal. degen.'	verhouding aantal pat. met 'mal. degen.' t.o.v. totaal	verhoudingsgetallen aantal pat. met 'mal. degen.' t.o.v. totaal
I	5	0	0/5	0
II	7	1	1/7	14,3
III	5	1	1/5	20

Een analyse van het ziektebeloop van de patiënten bij wie zich een invasief carcinoom ontwikkelde om na te gaan of deze ontwikkeling wellicht te voorkomen zou zijn geweest, leerde ons het volgende:

Contraindicaties belette een laryngectomie	1
Onvoldoende controle:	
oorzaak gelegen bij patiënt	4
oorzaak gelegen bij laryngoloog	15
Laesie ondergewaardeerd door	
patholoog-anatoom of	
laryngoloog	5

Op grond van ons onderzoek komen wij tot de conclusies:

CONCLUSIES

Het is mogelijk de plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel op eenvoudige wijze in drie klassen in te delen, die een verschil tonen in de kans op het later ontstaan van een invasief carcinoom (Tabellen I en VI).

Er is een duidelijk verschil in de frequentie, waarin een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel voorkomt bij mannen en vrouwen (pag. 17).

Patiënten met een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel hebben een significant lagere leeftijd dan patiënten met een invasief carcinoom van de larynx, waarbij tevoren geen plaveiselcellige hyperplasie werd gevonden. Het lijkt daarom waarschijnlijk, dat een plaveiselcellige hyperplasie een voorstadium kan zijn in de ontwikkeling van een invasief carcinoom van de larynx (pag. 17).

Bij patiënten bij wie een biopsie van het larynxslijmvlies als I geëvalueerd is kan zich later een laesie voordoen die in een hogere klasse ingedeeld moet worden. Ook kan zich bij deze patiënten later een invasief carcinoom ontwikkelen (pag. 18).

Patiënten bij wie een biopsie van het larynxslijmvlies als I geëvalueerd is, dienen regelmatig gecontroleerd te worden. Deze controle dient minstens gedurende drie jaar plaats te vinden (pag. 32).

Bij patiënten bij wie een biopsie van het larynxslijmvlies als II geëvalueerd is kan zich later een laesie voordoen, die als III geëvalueerd moet worden. Ook kan later een invasief carcinoom ontstaan (pag. 21).

Patiënten bij wie een biopsie van het larynxslijmvlies als II geëvalueerd is dienen regelmatig gecontroleerd te worden. Deze controle moet minstens gedurende 2 jaar en 6 maanden plaatsvinden (pag. 33).

Patiënten bij wie een biopsie van het larynxslijmvlies als III geëvalueerd is, dienen behandeld te worden als betrof het een invasief carcinoom, op grond van de grote kans op het ontstaan van een invasief carcinoom (pag. 33).

De prognose van een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel ontstaan na een voorafgaande bestraling is mogelijk gunstiger dan een plaveiselcellige hyperplasie zonder voorafgaande bestraling. Onze getallen (tabel VII) zijn echter te klein om een zekere uitspraak hierover te rechtvaardigen.

UITTREKSELS VAN DE ZIEKTEGESCHIEDENISSEN VAN DE PATIËNTEN.*
AMSTERDAM

- A 1 Man geboren 27-10-1901. Klin. nr. 12401
22-12-1943. Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie: I.
5-2-1944. Excisie en diathermische coagulatie van de gehele laesie. Classificatie: I
Patiënt werd niet gecontroleerd.
18-6-1955. Volgens de gegevens van het Academisch Ziekenhuis te Leiden geen klachten vanwege de larynx.
27-8-1965. Patiënt thuis overleden. Over zijn laatste ziekte-toestand zijn geen gegevens bekend.
- A 2 Man geboren 9-8-1913. Klin. nr. 61/898
September 1961. Proefexcisie uit een laesie in het voorste een derde deel der stembanden. Classificatie III. Patiënt werd voor bestraling verwezen naar het Antoni van Leeuwenhoek-Huis.
Maart 1967. Bij laatste controle geen afwijkingen gevonden.
- A 3 Man geboren 5-2-1904. Klin. nr. 51/1747
27-9-1951. Proefexcisie uit linker stemband. Classificatie II. De laesie werd diathermisch gecoaguleerd.
12-8-1958. Proefexcisie uit rechter stemband. Classificatie I. Er volgde geen verdere therapie.
11-11-1964. Bij controle een kleine leukoplakie op de rechter stemband gevonden. Dit bleef bij de volgende controles onveranderd.
9-6-1969: laatste controle.
- N.B.: Daar er tussen de laesies links en rechts een interval van 7 jaar bestaat, zijn deze als afzonderlijke laesies beschouwd en is de patiënt tweemaal in de serie opgenomen.
- A 4 Man geboren 4-10-1907. Klin. nr. 53/1172
1953. Bestraling wegens een carcinoom van de linker stemband.
12-2-1955. Proefexcisie wegens vermeend recidief.
Classificatie III. Er volgde een larynxexstirpatie, daar het klinische beeld dat van een carcinoom was. In de verwijderde larynx werd geen carcinoom gevonden.
1-12-1962. Patiënt overleed zonder verschijnselen van lokaal recidief of metastasering.
- A 5 Man geboren 18-5-1921. Klin. nr. 61/171
11-2-1961. Proefexcisie uit linker stemband. Classificatie III. Patiënt werd voor bestraling verwezen naar het A.v.L.
23-9-1968. Bij de laatste controle werden geen afwijkingen gevonden.
- A 6 Man geboren 18-3-1916. Klin. nr. 62/991
Juni 1962 bestraling wegens een supraglottisch carcinoom.
9-2-1963 Proefexcisie rechts supraglottisch. Classificatie: II.
5-7-1963 nieuwe proefexcisie. Classificatie I.
7-3-1969 werd rechts supraglottisch een onverdachte gladde zwelling gezien.
- A 7 Man geboren 18-9-1889. Klin. nr. 18065
30-3-1949. Diathermische excisie van laesie van de rechter stemband. Classificatie II.
1951 Plaveiselcelcarcinoom van de processus alveolaris. Dit werd bestraald. De larynx toonde geen bijzonderheden.
1955 Plaveiselcelcarcinoom van de rechter sinus piriformis en tongbasis met

* Voetnoot

"Excisie elders" wil zeggen dat vermelde excisie niet in het Antoni van Leeuwenhoek-Huis of in Dijkzigt verricht is. De vermelde classificatie is die, waarin de laesie door ons is ingedeeld na revisie van de microscopische preparaten. Carcinoom, dan wel plaveiselcarcinoom wil zeggen: invasief carcinoom c.q. invasief plaveiselcarcinoom tenzij "in situ" is toegevoegd.

halskliermetastase. Stembanden zonder afwijkingen.

23-12-1956. Patiënt overleden t.g.v. haematogene uitzaaiing van het carcinoom van de sinus piriformis.

- A 8 Man geboren 30-12-1887. Klin. nr. 57/1280
7-11-1952. Proefexcisie. Deze werd elders verricht. De juiste localisatie is onbekend. Classificatie II. Geen therapie.
14-11-1957. Proefexcisie uit rechter stmband. Classificatie II. Patiënt werd verwezen naar het A.v.L.
26-11-1957. Nieuwe proefexcisie op advies van de patholoog-anatoom. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
10-11-1959. Proefexcisie uit rechter stmband. Classificatie III. Geen therapie.
21-2-1961. Proefexcisie uit voorste commissuur. Classificatie III. Geen therapie.
5-9-1961. Excisie van laesie uit voorste commissuur, voorste deel van de linker stmband en het voorste tweederde deel van de rechter stmband ("zoveel mogelijk weggeplukt"). Histologische diagnose: plaveiselcelcarcinoom. Wegens de slechte toestand van hart en nieren kon geen larynxexstirpatie plaatsvinden.
20-7-1962. Bij controle weer tumor gevonden.
29-10-1962 overleed patiënt ten gevolge van de tumor.
- A 9 Man geboren 28-9-1869. Klin. nr. 6120
Februari 1931. Elders proefexcisie uit rechter stmband. Classificatie II. Geen therapie.
April 1933. Elders proefexcisie uit rechter stmband. Classificatie III.
Mei 1934. Elders proefexcisie uit rechter stmband. Classificatie: III.
Oktober 1934. Patiënt verwezen naar het A.v.L. Hij werd bestraald daar de algemene toestand van patiënt geen larynxexstirpatie toeliet. Deze was geïndiceerd daar het klinische beeld dat van een carcinoom was. Patiënt werd regelmatig gecontroleerd.
Februari 1941. Proefexcisie uit tumor die bijna de gehele larynx beslaat. Histologische diagnose: plaveiselcelcarcinoom, van een ander celtipe dan in 1934.
19 oktober 1941 overleed de patiënt.
- A 10 Man geboren 4-5-1901. Klin. nr. 61/1101
7-11-1962. Proefexcisie uit linker stmband. Classificatie II. Geen therapie.
26-5-1964. Proefexcisie over gehele linker stmband. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
23-11-1966. Bij controle geen klachten. Larynx bij inspectie goed.
6-9-1967 Patiënt overleden ten gevolge van een carcinoom van de linker hoofdbronchus.
- A 11 Man geboren 26-6-1900. Klin. nr. 14113
Augustus 1961. Elders proefexcisie verricht uit rechter stmband. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar het A.v.L.
19-9-1961. Rechter stmband geëxstirpeerd waarna coagulatie. Classificatie III.
16-1-1962. Excisie van polypeuze massa in de voorste commissuur. Histologische diagnose: granulatieweefsel.
24-3-1969. Bij laatste controle geen afwijkingen.
- A 12 Vrouw geboren 5-11-1900. Klin. nr. 24521
7-12-1948. Diathermische coagulatie gevolgd door röntgencontactbestraling, wegens een plaveiselcelcarcinoom van de linker stmband.
21-12-1948. Halsklierresectie wegens één metastase.
16-5-1951. Proefexcisie uit linker stmband waarna diathermische coagulatie. Classificatie III.
7-7-1958. Patiënte uit controle ontslagen.
24-8-1967. Volgens inlichtingen van de huisarts verkeert patiënte in goede conditie.
- A 13 Man geboren 22-11-1892. Klin. nr. 60/1026
28-9-1960. Proefexcisies uit linker stmband en voorste commissuur. Classificatie II. Patiënt werd voor bestraling verwezen naar het A.v.L.

12-9-1967. Bij laatste controle werd een normaal beeld gezien.

A 14 Vrouw geboren 6-10-1888. klin. nr. 51/1323

24-7-1951 Proefexcisie uit linker stemband. Classificatie II.

7-8-1951. Proefexcisies uit de onderkant van de epiglottis en onder de linker stemband. Classificatie II. Geen verdere therapie.

18-9-1956. Bij laatste controle geen afwijkingen.

17-12-1967. Volgens bericht van de huisarts niets bijzonders te melden.

A 15 Man geboren 9-7-1909. Klin. nr. 61/965

Begin 1961 elders proefexcisie uit linker stemband. Classificatie II.

29-3-1961 Proefexcisie uit voorste commissuur. Classificatie II.

4-4-1961. Nieuwe biopsieën links en recht. Classificatie II.

19-6-1961. Zoveel mogelijk geëxideerd van een papillomateuze laesie van het voorste eenderde deel van de linker stemband. Classificatie II.

9-10-1961. Proefexcisie uit het voorste tweederde deel van de linker stemband. Classificatie II. Patiënt werd verwezen naar het A.v.L. en aldaar bestraald.

7-8-1962. Proefexcisie uit de voorste commissuur.

Classificatie III.

29-3-1963. Excisie van laesie in de voorste commissuur ("geplukt"). Classificatie III.

13-7-1965. Proefexcisie onder linker stemband.

Classificatie III.

31-8-1967. Excisie uit een links subglottisch gelegen laesie ("geplukt"). Classificatie II. Patiënt wordt iedere twee maanden gecontroleerd.

28-3-1969. Klein leukoplakisch haardje midden op linker en rechter stemband dat sinds 20-10-1967 onveranderd is gebleven.

A 16 Man geboren 29-4-1897. Klin. nr. 62/236

2-4-1962. Voorste eenderde deel van de linker stemband gestript. Classificatie III. Geen therapie maar nauwkeurige controle.

4-10-1962. Proefexcisie uit linker stemband. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.

8-11-1968. Bij laatste controle geen afwijkingen gevonden.

A 17 Man geboren; 21-5-1893. Klin. nr. 11027

Januari 1941 verwezen naar A.v.L. wegens een carcinoom van de rechter plica aryepiglottica. Dit werd bestraald.

11-12-1946. Proefexcisie uit linker rand van de epiglottis. Classificatie I. Geen therapie.

6-10-1953. Proefexcisie uit tumor aan de binnenzijde van de epiglottis. Classificatie I. Geen therapie.

12-10-1955. Proefexcisies uit epiglottis en rechter valse stemband. Classificatie I.

4-3-1955; Bij controle; alles rustig.

8-10-1959 overleden. Geen gegevens over laatste ziekteproces verkregen.

A 18 Man geboren 23-5-1898. Klin. nr. 11279

8-9-1942. Elders proefexcisie uit epiglottis. Classificatie II.

16-9-1942. Nieuwe biopsie. Classificatie II. Patiënt werd verwezen naar het A.v.L.

23-9-1942. Nieuwe biopsie. Classificatie III. Daar bestraling voor patiënt een grote ingreep betekende en de diagnose: "niet zeker maligne" luidde, werd geen therapie toegepast.

19-1-1943. Bij laatste controle was patiënt goed en werd geen nieuwe biopsie verricht.

19-9-1943 overleed de patiënt. De doodsoorzaak kon niet achterhaald worden.

A 19 Man geboren 9-6-1901. Klin. nr. 61/682

16-1-1962. Zoveel mogelijk papillomateus tumorweefsel weggeplukt uit linker larynxhelft, zich uitbreidend van supra- tot subglottisch. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.

26-4-1962: Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III. Geen therapie.

- Patiënt werd streng gecontroleerd.
 10-7-1962. Nieuwe proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III. Patiënt bleef onder controle.
 2-4-1963. Papillair weefsel van de linker stemband geplukt. Classificatie III. Patiënt bleef onder controle.
 14-1-1964. Na laryngofissuur werd de linker stemband verwijderd. Classificatie III. Radicale excisie was alleen mogelijk door middel van een laryngectomie. Patiënt weigerde deze ingreep en bleef onder controle.
 14-3-1969. Bij de laatste controle: geen tumor, geen lymfklieren.
- A 20 Man geboren 21-2-1896. Klin. nr. 56/740
 11-6-1956. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II. Geen therapie.
 6-8-1956. Elders nieuwe proefexcisie na laryngofissuur. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar het A.v.L. en aldaar bestraald.
 13-4-1966. Geen klachten.
- A 21 Man geboren 3-3-1897. Klin. nr. 62/888
 29-8-1962. Elders proefexcisie uit de rechterstemband. Histologische diagnose: plaveiselcelcarcinoom. Patiënt werd voor bestraling verwezen naar het A.v.L.
 29-11-1962. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie I.
 17-1-1969. Bij laatste controle: alles goed.
- A 22 Man geboren 13-11-1892. Klin. nr. 9229
 1937-1938. Elders proefexcisie en exstirpatie van de linker stemband. De microscopische preparaten zijn verloren gegaan. Uit de copieën van de histologische beoordelingen blijkt dat het een hyperplasie met atypie betrof en een niet invasief carcinoom (III).
 19-10-1939. In het A.v.L. proefexcisies verricht uit de voorste commissuur, de rechter stemband en uit het midden van de linker stemband. Classificatie resp. III; III; I. Patiënt werd bestraald.
 12-5-1944. Laatste controle voor patiënt naar het buitenland vertrok. Alles goed. Nadien ontbreken verdere bevindingen.
 N.B.: Daar van de eerste proefexcisie de microscopische preparaten niet gereviseerd konden worden, is alleen de serie proefexcisies van 1939 in onze serie opgenomen.
- A 23 Man geboren 3-5-1881. Klin. nr. 56/779
 10-8-1956. Proefexcisie uit de epiglottis. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
 27-2-1962. Bij laatste controle: alles rustig.
 21-3-1961 overleed patiënt plotseling, waarschijnlijk ten gevolge van een hartinfarct.
- A 24 Man geboren 2-8-1904. Klin. nr. 61/743
 Juli 1961. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III.
 22-8-1961. Proefexcisie uit de rechter stemband via een laryngofissuur. Classificatie II. Geen verdere therapie.
 19-9-1968. Bij laatste controle: alles goed.
- A 25 Man geboren 19-5-1894. Klin. nr. 7453
 10-8-1937. Diathermische excisie en nacoagulatie van de wondbodem van een laesie van de rechter stemband. Classificatie III. Patiënt werd nabestraald.
 1943. Uit controle ontslagen.
- A 26 Man geboren 16-6-1912. Klin. nr. 61/1092
 6-10-1961. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III.
 13-11-1961. Elders nieuwe proefexcisie. Classificatie III. Patiënt werd voor bestraling verwezen naar het A.v.L.
 18-8-1968. Bij laatste controle: alles goed.

- A 27 Man geboren 9-7-1903, Klin. nr. 58/900
2-9-1958. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie I. Geen therapie.
9-12-1968. Bij laatste controle: alles goed.
- A 28 Man geboren 14-7-1891, Klin. nr. 54/525
April 1954. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
1955. Elders bestraling wegens recidief. Van deze laesie zagen wij geen microscopische preparaten.
11-3-1956. Proefexcisie uit rechter stemband. Classificatie II. Geen verdere therapie.
23-10-1959. Volgens inlichtingen van elders: alles goed.
- A 29 Man geboren 3-6-1892, Klin. nr. 59/336
2-4-1959. Proefexcisie onder de rechter stemband. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
3-5-1961. Bij laatste controle: alles goed.
21-8-1961. Patiënt overleden ten gevolge van een pancreatitis. Geen verschijnselen van een larynxtumor.
- A 30 Man geboren 2-4-1908, Klin. nr. 52/1036
30-5-1952. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Histologische diagnose: niet verhoornend plaveiselcelcarcinoom. Patiënt werd voor bestraling verwezen naar het A.v.L.
14-10-1952. Proefexcisie uit de linker valse stemband. Classificatie I.
24-10-1952. Nieuwe proefexcisie via laryngofissuur met naooagulatie. Classificatie I.
17-7-1958. Proefexcisies uit beide stembanden. Classificatie II. Geen therapie.
22-5-1969. Bij laatste controle: alles goed.
- A 31 Man geboren 9-10-1892, Klin. nr. 61/43
Januari 1961. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III. Patiënt werd voor bestraling verwezen naar het A.v.L.
6-8-1965. Volgens inlichtingen van elders larynx waarschijnlijk zonder bijzonderheden.
11-5-1966. Overleden. Geen gegevens over larynx ontvangen.
N.B.: In 1952 heeft patiënt 13 maanden in een sanatorium doorgebracht. Volgens de inlichtingen van 6-8-1965 waren er bronchitische infiltraties. Patiënt ging langzaam achteruit.
- A 32 Man geboren 30-4-1889, Klin. nr. 56/599
12-6-1956. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II.
Patiënt werd verwezen naar het A.v.L.
19-6-1956. Nieuwe proefexcisie. Classificatie II.
12-7-1956. Nieuwe proefexcisie. Classificatie II.
6-4-1959. Bij laatste controle: geen tumor.
11-5-1959. Patiënt overleden ten gevolge van een apoplexie.
- A 33 Man geboren 20-12-1870, Klin. nr. 7224
November 1936. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III. Patiënt werd voor bestraling verwezen naar het A.v.L.
Januari 1939. Bij controle lokaal goed. Algemene toestand matig ten gevolge van een tabes dorsalis.
December 1939. Patient overleden. Geen gegevens verkregen over het laatste ziektebeeld.
- A 34 Man geboren 8-11-1887, Klin. nr. 58/941
9-9-1958. Proefexcisie. Juiste localisatie is niet vermeld. Klinisch een proces in de voorste commissuur, onder en boven beide stembanden. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
24-2-1969. Bij de laatste controle: alles goed.
- A 35 Vrouw geboren 30-1-1894, Klin. nr. 55/1262
26-8-1955. Elders proefexcisie uit de achterste commissuur. Classificatie II.

- 31-8-1955. Nieuwe proefexcisie. Classificatie III.
 Patiënte werd verwezen naar het A.v.L. en werd bestraald.
 12-9-1963. Proefexcisie uit de achterste commissuur. Classificatie II. Geen therapie.
 26-10-1965. Proefexcisie uit de achterste commissuur. Classificatie I. Geen therapie.
 12-11-1965. Bij laatste controle; alles rustig.
 14-1-1966. Patiënte overleden ten gevolge van een hersenbloeding.
- A 36 Vrouw geboren 21-9-1909. Klin. nr. 60/1123
 28-9-1960. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III. Patiënte werd verwezen naar het A.v.L. en bestraald.
 10-5-1962. Proefexcisie uit de achterste commissuur. Classificatie II. Geen therapie.
 24-3-1969. Bij de laatste controle: alles goed.
- A 37 Man geboren 4-4-1881. Klin. nr. 58/604
 17-6-1958. Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie: II.
 24-6-1958 Nieuwe proefexcisie. Classificatie: III.
 12-8-1958 Nieuwe proefexcisie. Classificatie: II.
 Het wondbed van de excisie werd endolaryngeaal gecoaguleerd.
 4-7-1960. Uit controle ontslagen wegens verhuizing en leeftijd van patient.
 1-6-1966. Patient overleden onder het beeld van marasmus en arteriosclerose. Geen tekenen van locale tumor, noch van metastasen.
- A 38 Man geboren 6-6-1919. Klin. nr. 60/1151
 Juni 1960. Elders proefexcisie uit linker supraglottische gebied. Histologische diagnose: plaveiselcelcarcinoom. Patiënt werd voor bestraling verwezen naar het A.v.L.
 16-11-1961. Proefexcisie uit de linker sinus Morgagni. Classificatie II. Geen therapie.
 13-5-1966. Bij controle toonde de larynx geen bijzonderheden. Patiënt doorstond het laatste jaar tweemaal een hartinfarct.
 5-10-1966. Elders bij onderzoek een sterk vernauwde bovenkwabsbronchus gevonden. Proefexcisie en sputum waren negatief.
 13-10-1966. Patiënt overleden.
- A 39 Man geboren 23-4-1898. Klin. nr. 60/427
 April 1960. Elders proefexcisie, uit een supraglottisch gelegen tumor en linker valse stemband. Histologische diagnose: plaveiselcelcarcinoom. Patiënt werd verwezen naar het A.v.L. en bestraald.
 7-2-1961. Proefexcisie uit linker valse stemband. Classificatie I. Geen therapie.
 4-9-1968. Bij laatste controle: goed.
- A 40 Man geboren 28-10-1904. Klin. nr. 61/1120
 27-11-1961. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar het A.v.L. en daar bestraald.
 Februari 1966. Laatste controle: alles goed.
 29-11-1966. Patiënt overleden wegens bloeding uit een ulcus duodeni.
- A 41 Man geboren 30-12-1905. Klin. nr. 61/129
 9-2-1961. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie I. Geen therapie.
 18-6-1962. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie I.
 November 1964. Elders proefexcisie. Classificatie I. Geen therapie.
 12-8-1965. Bij controle een geringe leukoplakie van de rechter stemband. Geen proefexcisie. Geen therapie. Patiënt werd in Dijkzigt gecontroleerd en verder behandeld.
 Oktober 1967. Via een laryngofissuur de ? stemband gestript. Classificatie ? Geen verdere therapie.

November 1968. Bij laatste controle: alles goed.

- A 42 Man geboren 28-5-1903. Klin. nr. 53/1380
Oktober 1953. Bestraald wegens een plaveiselcelcarcinoom van de rechter stemband. De microscopische preparaten konden niet gereviseerd worden.
5-1-1956. Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie I.
17-10-1966. Bij laatste controle: alles goed.
- A 43 Man geboren 26-8-1902. Klin. nr. 61/557
1958. Elders proefexcisie. Classificatie I.
1961. Elders proefexcisie. Classificatie II.
1961. Elders nieuwe proefexcisie. Classificatie III.
Patiënt werd verwezen naar het A.v.L.
20-6-1961. Excisie van laesie op de linker stemband. Classificatie III. Het wondbed werd nagecoaguleerd.
16-6-1969. Bij de laatste controle: alles goed.
- A 44 Man geboren 1-2-1898. Klin. nr. 56/740
16-7-1952. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar het A.v.L. en bestraald. Bij alle controles bleek de larynx steeds goed te zijn.
In 1965 werd een longcarcinoom gevonden.
Maart 1969 bij laatste controle door longarts elders: waarschijnlijk hersenmetastasen.

ROTTERDAM

- R 1 Man geboren 23-11-1887. Klin. nr. 24538 *
 3-7-1959. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar het A.v.L.
 27-7-1959. Excisie van de laesie via een laryngofissuur. Classificatie III.
 23-8-1962. In Dijkzigt proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III.
 27-8-1962. Laryngofissuur. De rechter stemband werd diathermisch geëxcideerd. Pathologisch-anatomisch onderzoek werd niet verricht.
 20-8-1964. Bij controle: alles goed.
 Februari 1965 overleed patiënt. Er waren toen volgens een bericht van de huisarts polyneuralgische klachten.
- R 2 Man geboren 13-9-1909. Klin. nr. 36216
 Mei 1963. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie I. Geen therapie. Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt.
 21-8-1963. Excisie van de laesie met nacoagulatie via een laryngofissuur. Classificatie II.
 December 1965 bij controle alles rustig. Nadien niets meer van patiënt gehoord.
- R 3 Man geboren 2-1-1908. Klin. nr. 22175
 28-6-1960. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II.
 24-3-1961. Elders nieuwe proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II.
 23-5-1961. Elders weer een nieuwe proefexcisie bij de voorste commissuur. Classificatie III. Geen therapie.
 Patiënt werd regelmatig gecontroleerd en eind 1961 naar Dijkzigt verwezen, daar de stemband toen stilstond.
 12 januari 1962. Proefexcisie uit de rechter stemband. Histologische diagnose: plaveiselcelcarcinoom. Er werd een larynxextirpatie verricht.
 19-6-1962. Halsklierresectie. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werd hierin tumor gevonden.
 24-9-1963. Overleed patiënt. Obductie werd niet verricht.
 Tussen 19-6-1962 en het overlijden vond geen controle plaats.
- R 4 Man geboren 9-6-1904. Klin. nr. RRTI 62/564
 18 februari 1963. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie I. Geen therapie.
 22-4-1968. Bij laatste controle: geen bijzonderheden.
- R 5 Man geboren 23-5-1898. Klin. nr. 47010
 Mei 1963. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III. Geen therapie.
 April 1964. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt. Via een laryngofissuur werd de laesie geëxcideerd en nagecoaguleerd. Classificatie III.
 Juli 1969. Bij laatste controle: alles goed.
- R 6 Vrouw geboren 30-7-1916. Klin. nr. 38049
 September 1962. Proefexcisie uit beide stembanden. De microscopische preparaten konden niet gereviseerd worden. Geen therapie.
 17-10-1963. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie I.
 24-10-1963. Excisie van de rechter stemband. Classificatie II. Patiënte werd niet gecontroleerd.
 November 1966. Patiënt werd op ons verzoek opgeroepen. Bij onderzoek van de larynx was alles rustig.
 Maart 1969. Bij laatste controle: alles goed.

* Als Klin. nr. is steeds vermeld het nummer van de laatste status van Dijkzigt dan wel van het R.R.T.I.

- R 7 Man geboren 25-6-1902. Klin. nr. 56889
 1955. Poliep verwijderd. Hiervan vond geen pathologisch-anatomisch onderzoek plaats.
 Juli 1962. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II. Geen therapie.
 Juni 1963. Proefexcisie en strippen van de rechter stemband. Classificatie II. Geen verdere therapie.
 Juli 1964. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II. Geen therapie.
 21-5-1965. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II.
 28-5-1965. Nieuwe proefexcisie. Classificatie I. Geen therapie.
 30-9-1965. Proefexcisies uit de rechter stemband en de sinus Morgagni. Classificatie II.
 11-10-1965. Voorste drievierde deel van de rechter stemband verwijderd. Classificatie I. Geen verdere therapie.
 April 1969. Bij laatste controle: alles goed.
- R 8 Man geboren 11-9-1906. Klin. nr. 38519
 23-10-1963. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie I. Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt.
 1-11-1963. Rechter stemband verwijderd. Classificatie I. Geen verdere therapie.
 September 1969. Bij laatste controle: alles goed.
- R 9 Man geboren 24-12-1897. Klin. nr. RRTI 51/37878
 11-5-1951. Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II. Patiënt werd bestraald.
 6-6-1968. Bij laatste controle: alles goed.
- R 10 Man geboren 16-1-1896. Klin. nr. RRTI 47/22004
 Juni 1947. Elders proefexcisie. Localisatie onbekend. Classificatie II. Patiënt werd verwezen naar het R.R.T.I. Hier werd een laesie gezien van de linker stemband. Patiënt werd bestraald.
 11-7-1966. Bij laatste controle: alles goed.
 17-1-1967. Patiënt overleden. Gegevens over het laatste ziektebeeld zijn niet bekend.
- R 11 Man geboren 2-11-1892. Klin. nr. 16547 (RRTI 61/3344)
 26-9-1961. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II.
 16-10-1961. Elders proefexcisie uit de voorste commissuur. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt.
 5-12-1961. Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III.
 8-12-1961. Nieuwe proefexcisie uit de sinus Morgagni. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
 Januari 1964. Bij laatste controle: larynx rustig.
 April 1964. Patiënt overleden ten gevolge van een prostaat-carcinoom.
- R 12 Man geboren 25-11-1900. Klin. nr. 59346
 Januari 1962. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie I. Geen therapie.
 April 1962. Proefexcisie van de linker stemband. Classificatie I. Geen therapie.
 Januari 1963. Patiënt verwezen naar Dijkzigt.
 1-2-1963. Excisie van de linker stemband en van een deel van de rechter stemband. Classificatie I. Patiënt werd regelmatig gecontroleerd.
 6-8-1965. Rechter stemband gestript. Classificatie I.
 November 1968. Bij laatste controle: alles goed.
- R 13 Man geboren 25-8-1899. Klin. nr. 16396 (RRTI 61/3406)
 14-12-1961. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
 8-10-1965. Bij controle: alles goed.
 10-10-1969. Volgens inlichtingen van de huisarts: geen bijzonderheden.

- R 14 Man geboren 3-3-1918. Klin. nr. 16396 (RRTI 63/2767)
 26-4-1961. Elders proefexcisie. Localisatie onbekend. Classificatie III. Geen therapie.
 2-11-1961. Elders proefexcisie. Localisatie onbekend. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt.
 23-11-1961. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III. Geen therapie. Patiënt werd weer terug verwezen naar de eerste K.N.O.-arts.
 25-10-1963. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Histologische diagnose: het zal wel carcinoom zijn. Invasieve groei lijkt aanwezig. Patiënt werd bestraald.
 5-2-1969. Bij laatste controle: geen bijzonderheden.
- R 15 Man geboren 27-9-1911. Klin. nr. 16857 (RRTI 61/3338)
 Oktober 1960. Elders proefexcisie. Localisatie onbekend. Classificatie I. Geen therapie. Geen controle.
 December 1961. Proefexcisie uit de rechter stemband. Histologische diagnose: carcinoom. Patiënt werd bestraald.
 Mei 1969. Bij laatste controle alles goed.
- R 16 Man geboren 8-8-1904. Klin. nr. 14345
 1-9-1961. Elders proefexcisie. Localisatie onbekend. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt.
 13-9-1961. Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II.
 22-9-1961. Nieuwe proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II.
 29-9-1961. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II. Patiënt onttrok zich aan controle.
 1962. Patiënt overleden. Volgens inlichtingen van elders waarschijnlijk ten gevolge van een hersenbloeding. Buiten stridor en hoesten geen klachten bekend.
- R 17 Man geboren 14-3-1899. Klin. nr. 32149 (RRTI 63/879)
 Juni 1956. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie I. Geen therapie. Patiënt werd regelmatig gecontroleerd.
 April 1957. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II. Patiënt werd regelmatig gecontroleerd.
 1959. Bij controle elders: stemband rustig en gaaf. Patiënt werd regelmatig gecontroleerd. De stembanden waren gaaf.
 14 maart 1963. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Histologische diagnose: carcinoom. Patiënt werd naar Dijkzigt verwezen, en bestraald.
 2-12-1966. Bij controle: alles goed.
 10-12-1969. Larynxextirpatie wegens een recidief.
- R 18 Man geboren 15-3-1902. Poliklin. nr. 5659 RRTI 46/2720
 Oktober 1964. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
 24-11-1969. Bij laatste controle: alles goed.
- R 19 Man geboren 7-3-1892. Klin. nr. 60362
 Sinds 1959 bij K.N.O.-arts bekend wegens klachten van de kant van de larynx. Januari 1961. Elders proefexcisie. De microscopische preparaten konden niet gereviseerd worden.
 19-3-1963. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II. Patiënt onttrok zich aan advies om een nieuwe proefexcisie te nemen en aan controle.
 1965. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Histologische diagnose: carcinoom. Patiënt werd naar Dijkzigt verwezen. De larynx werd geëxstirpeerd.
 In september 1965 volgde een halsklierresectie. Hierin werd tumor gevonden.
 November 1965. Bij controle: alles goed.
 Februari 1966. Bij controle tumor naast het stoma gevonden.
 Juni 1966. Bij opname werd een tracheo-oesophagale fistel aangetoond. Patiënt ging snel achteruit.
 Oktober 1966. Patiënt overleden.
- R 20 Man geboren 1-4-1900. Klin. nr. 36193
 Maart 1961. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II. Geen

therapie. Patiënt werd regelmatig gecontroleerd.

Januari 1963. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II. Geen therapie.

Mei 1963. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Histologische diagnose: carcinoom. Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt. Geen directe therapie.

21-8-1963. Rechter stemband gestript en geocoaguleerd. Classificatie I. Geen verdere therapie.

September 1967. Bij controle: stemband goed. Patiënt heeft een carcinoom van de rechter hoofdbronchus waarvan de prognose op korte termijn als infaust wordt beschreven.

R 21 Man geboren 30-4-1899. Klin. nr. 44609

6-5-1964. Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II.

14-5-1964. Linker stemband gestript en nagecoaguleerd. Classificatie III.

April 1969. Bij laatste controle: alles goed.

R 22 Man geboren 25-10-1907. Klin. nr. 19483

1949. Elders proefexcisie. Localisatie onbekend. De microscopische preparaten konden niet gereviseerd worden.

5-3-1962. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II. Geen therapie. Patiënt werd regelmatig gecontroleerd.

4-5-1966. Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II. Geen therapie. Februari 1968. Bij laatste controle: alles goed.

R 23 Man geboren 26-11-1881. Klin. nr. 32636

Mei 1960. Elders proefexcisie. Localisatie onbekend. Classificatie I. Geen therapie.

Februari 1962. Proefexcisie uit de linker stemband. Histologische diagnose: carcinoom. Er werd een tracheotomie verricht. In verband met de hoge leeftijd en algemene toestand werd geen laryngectomie verricht.

31-5-1963. Patiënt plotseling overleden.

R 24 Man geboren 21-2-1891. Klin. nr. 30808 (RRTI 63/721)

13-3-1963. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III.

21-3-1963. Nieuwe proefexcisie. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.

27-1-1969. Bij laatste controle: alles goed.

R 25 Man geboren 19-12-1907. Klin. nr. 36350 (RRTI 63/1482)

26-7-1961. Proefexcisie. Localisatie onbekend. Classificatie III. Geen therapie.

19-10-1961. Nieuwe proefexcisie van de linker stemband. Classificatie III.

Februari 1962. Nieuwe proefexcisie. De microscopische preparaten konden niet gereviseerd worden. De oorspronkelijke beoordeling luidde: "Zeër atypisch epitheel". Patiënt werd regelmatig gecontroleerd.

Mei 1963. Proefexcisie, waarschijnlijk rechts. Classificatie III.

September 1963. Larynxexstirpatie, daar het klinische beeld dat van een carcinoom was. Histologische diagnose: carcinoom.

September 1965. Halsklierexstirpatie. In het preparaat werden geen metastasen gevonden.

22-4-1969. Bij laatste controle: alles goed.

R 26 Man geboren 14-2-1875. Klin. nr. RRTI 43/13508

Augustus 1943. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II. Patiënt werd bestraald.

10-12-1951. Bij laatste controle: larynx goed.

8-7-1952. Patiënt overleden. Gegevens over het laatste ziektebeeld ontbreken.

R 27 Man geboren 19-2-1899. Poliklin. nr. 2439

1-10-1962. Elders proefexcisie uit de achterste commissuur. Classificatie I.

Februari 1967: geen bijzonderheden.

R 28 Man geboren 18-2-1907. Klin. nr. 76494

Oktober 1964. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II. Geen

- therapie. Patiënt werd niet gecontroleerd.
6-1-1967. Proefexcisie. Histologische diagnose: carcinoom. Patiënt werd bestraald.
24-10-1969. Bij laatste controle: alles goed.
- R 29 Man geboren 10-9-1889. Klin. nr. RRTI 61/742
20-2-1961. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III.
Patiënt werd bestraald.
20-3-1970. Bij laatste controle: alles goed.
- R 30 Man geboren 26-4-1915. Klin. nr. 26541
29-10-1962. Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie I. Geen therapie.
13-8-1969. Bij laatste controle: alles goed.
- R 31 Man geboren 1-6-1904. Klin. nr. 65080 (RRTI 66/291)
1-11-1963. Proefexcisie uit poliep en leukoplakie links en rechts van de voorste commissuur. Classificatie II. Geen therapie. Patiënt werd regelmatig gecontroleerd.
18-1-1966. Proefexcisie waarschijnlijk uit linker stemband wegens leukoplakie.
Histologische diagnose: carcinoom. Patiënt werd bestraald.
Januari 1969. Bij laatste controle: alles goed.
- R 32 Man geboren 21-9-1912. Klin. nr. 16721
8-11-1961. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie I.
22-11-1961. Elders nieuwe proefexcisie. Classificatie II. Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt.
8-12-1961. Nieuwe proefexcisie. Classificatie II. Geen therapie.
Patiënt werd nadien ondanks herhaalde oproep niet meer gezien.
1967. Volgens inlichtingen van het bevolkingsregister is patiënt nog in leven.
- R 33 Vrouw geboren 25-10-1909. Klin. nr. 43242
13-2-1963. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. De microscopische preparaten konden niet gereviseerd worden. Vroegere beoordeling: leukoplakie. Patiënt kreeg globenicol.
25-10-1963. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. De microscopische preparaten konden niet gereviseerd worden. Vroegere beoordeling: atypisch epitheel. Patiënt kreeg globenicol en prednison.
15-1-1964. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III.
28-1-1964. Rechter stemband gestript en nagecoaguleerd. Classificatie III.
2-12-1969. Bij laatste controle: alles goed.
- R 34 Man geboren 31-1-1902. Klin. nr. 31430
3-1-1962. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. De microscopische preparaten konden niet gereviseerd worden. Oude beoordeling: sterke verhoorning.
26-4-1962. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Niet te classificeren. Het materiaal bestaat uit detritus.
5-3-1963. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt.
27-3-1963. Rechter stemband gestript. Classificatie II.
6-8-1965. Bij laatste controle: alles goed.
- R 35 Man geboren 5-11-1896. Klin. nr. 16577
1-12-1961. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II. Geen therapie.
April 1962. Bij controle: alles goed. Patiënt werd nadien niet meer teruggezien.
Bij informatie in juni 1967 bleek patiënt overleden te zijn ten gevolge van een longcarcinoom.
- R 36 Man geboren 1-10-1910. Klin. nr. 22029
8-6-1962. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie I. Geen therapie.
April 1968. Bij laatste controle: alles goed.
- R 37 Man geboren 17-3-1911. Klin. nr. 33781

28-1-1963. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III. Geen therapie.
 18-4-1963. Elders nieuwe proefexcisie. Classificatie III.
 Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt.
 10-5-1963. Nieuwe proefexcisie. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
 Mei 1969. Bij laatste controle: alles goed.
 Oktober 1969. Volgens inlichtingen van het bevolkingsregister in leven.

- R 38 Man geboren 31-1-1911. Klin. nr. 41330
 4-2-1964. Proefexcisie uit de achterste commissuur. Classificatie I. Geen therapie. Controle vond niet plaats.
 16-6-1967. Bij onderzoek, nadat patiënt door ons was opgeroepen werden aan de larynx geen afwijkingen gevonden. Nadien geen controle meer.
- R 39 Man geboren 14-8-1904. Klin. nr. 23162
 1944. Larynx bestraald. Klinische gegevens ontbreken.
 23-6-1960. Elders proefexcisies uit beide stembanden. Classificatie I. Geen therapie. Patiënt werd niet gecontroleerd.
 29-5-1962. Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie I.
 25-6-1962. Nieuwe proefexcisie. Classificatie I.
 17-7-1962. Excisie van de laesie. De microscopische preparaten konden niet gereviseerd worden. De oorspronkelijke beoordeling luidde: papilloom.
 28-10-1969. Bij laatste controle: alles goed.
- R 40 Man geboren 31-3-1902. Klin. nr. RRTI 61/2371
 4-9-1961. Elders proefexcisie uit de voorste commissuur. Classificatie I. Geen therapie. Patiënt werd regelmatig gecontroleerd.
 22-6-1964. In het RRTI proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie II. Geen therapie.
 16-9-1965. De stemband toont bij controle een "keratose". Geen proefexcisie; geen therapie.
 Maart 1967. Het voorste 2/3 deel van de rechter stemband toont "keratose". Geen proefexcisie. Geen therapie.
 18-12-1969. "Hyperkeratose" van de voorste helft van de rechter stemband. De microscopische preparaten werden niet gereviseerd.
- R 41 Man geboren 17-6-1891. Klin. nr. 42315
 Augustus 1963. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie I. Geen therapie.
 28-2-1964. Linker stemband gestript en nagecoaguleerd. Classificatie III. Geen verdere therapie.
 Maart 1968. Volgens opgave van elders g.b.
- R 42 Man geboren 27-3-1907. Klin. nr. RRTI 60/1665
 Mei 1960. Elders proefexcisies uit de voorste commissuur en de rechter stemband. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
 22-6-1961. Bij controle: larynx fraai.
 17-11-1961. Patiënt overleden vermoedelijk ten gevolge van een longcarcinoom.
- R 43 Vrouw geboren 27-6-1905. Klin. nr. RRTI 45/17391
 2-10-1945. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II. Er vond een contactbestraling plaats.
 27-12-1945. Proefexcisie. Classificatie II.
 1960. Volgens inlichtingen van het bevolkingsregister: patiënt nog in leven.
- R 44 Man geboren 13-10-1893. Klin. nr. 51071
 17-9-1964. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II.
 15-10-1964. Elders nieuwe proefexcisie. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt en bestraald.
 9-9-1966. Bij controle: alles rustig.

3-3-1968. Grootste deel van de rechter en linker stemband verdikt. Geen proefexcisie.
18-6-1969. Larynxexstirpatie (Na afsluiten van deze studie).

- R 45 Man geboren 18-4-1895. Klin. nr. RRTI 60/4
7-11-1959. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III.
10-12-1959. Elders nieuwe proefexcisie. Classificatie III. Patiënt werd bestraald.
26-8-1960. Proefexcisie uit de voorste commissuur. Classificatie II. Geen therapie. Patiënt werd regelmatig gecontroleerd.
November 1962. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III. Patiënt weigerde therapie.
Mei 1963. Proefexcisie uit de rechter stemband. Histologische diagnose: sarcomatoid carcinoom. Patiënt weigerde een larynxexstirpatie.
2-7-1963. De larynx werd geëxstirpeerd.
September 1963. Palliatieve halsklierresectie. Patiënt had longmetastasen.
1-11-1963. Patiënt overleden.
- R 46 Man geboren 13-4-1899. Klin. nr. 15543
Oktober 1958. Proefexcisie waarschijnlijk uit de rechter stemband. Classificatie II. Geen therapie.
Juli 1960. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie I. Geen therapie.
November 1960. Rechter stemband gestript. Histologische diagnose: carcinoom. Patiënt werd regelmatig gecontroleerd.

Maart 1968. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie onbekend. De microscopische preparaten konden niet gereviseerd worden.
14-7-1969. Bij laatste controle: alles goed.
- R 47 Man geboren 1-7-1892. Klin. nr. RRTI 47/23611
2-12-1947. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie II. Patiënt werd bestraald. Er vond regelmatig controle plaats.
8-1-1957. Proefexcisie uit de voorste commissuur. Classificatie III. Geen therapie.
11-12-1964. Bij controle geen bijzonderheden.
29-1-1970. Bij hernieuwde controle een leukoplakisch randje op het voorste deel van de rechter stemband. Geen proefexcisie.
- R 48 Man geboren 6-2-1930. Klin. nr. 58574
5-3-1965. Proefexcisie uit de achterste commissuur. Classificatie I. Geen therapie.
Januari 1968. Bij controle: alles goed.
- R 49 Man geboren 31-1-1898. Klin. nr. 82996
In 1958 werd elders een wratje van een der stembanden verwijderd. Hiervan geen pathologisch-anatomisch onderzoek verricht. Geen therapie.
Augustus 1964. Proefexcisie. Juiste localisatie onbekend. Classificatie II. Geen therapie.
Februari 1965. Beiderzijds leukoplakie. Patiënt weigerde een proefexcisie en kwam niet meer terug op de polikliniek.
12-7-1967. Proefexcisie uit de rechter stemband. Histologische diagnose: carcinoom.
27-7-1967. Larynxexstirpatie.
23-5-1968. Patiënt overleden ten gevolge van een carcinoom van de bovenkwab van de rechter long. Obductie werd niet verricht.
- R 50 Man geboren 18-8-1913. Klin. nr. 56217
Februari 1965. Elders proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie III.
Februari 1965. Elders proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III. Patiënt werd verwezen naar Dijkzigt.
4-5-1965. Via een laryngofissuur werd het voorste tweede deel van de rechter stemband verwijderd. Classificatie I. Geen therapie.
Juni 1966. Proefexcisie uit de linker stemband. Classificatie I. Geen therapie.
3-7-1969. Volgens bericht van de huisarts: alles goed.

- R 51 Man geboren 19-8-1910. Klin. nr. 17108
 19-12-1961. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie III. Patiënt werd voor bestraling verwezen naar het A.v.L.
 5-2-1963. Proefexcisie uit de rechter stemband. Classificatie I. Geen therapie.
 2-5-1967. Bij laatste controle: alles goed.
- R 52 Man geboren 29-7-1898. Klin. nr. RRTI 57/1024
 4-2-1957. Elders excisie van gehele laesie uit de linker stemband. Classificatie III. Geen verdere therapie.
 Juli 1960. Bij controle: alles goed. Nadien is patiënt niet meer op de polikliniek gezien.
- R 53 Man geboren 21-11-1867. Klin. nr. RRTI 44/15402
 1914. Elders in de keel gebrand. Geen proefexcisie.
 1919. Elders in de keel gebrand. Geen proefexcisie.
 September 1944. Elders proefexcisie. Localisatie niet bekend. Classificatie II. Patiënt werd bestraald.
 12-5-1953. Bij laatste controle: alles goed.
 8-9-1954. Patiënt overleden ten gevolge van een apoplexie. Geen obductie verricht.
- R 54 Vrouw geboren 10-3-1902. Klin. nr. 46676
 4-6-1962. Elders proefexcisie van de rechter stemband. Classificatie I. Geen therapie. Geen controle.
 10-7-1964. Proefexcisie van de rechter stemband. Histologische diagnose: carcinoom.
 16-7-1964. Excisie van de rechter stemband met nacoagulatie via een laryngofissuur. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek geen tumor meer gevonden.
 9-12-1969. Bij laatste controle: alles goed.

Alle bij de voorafgaande analyses verwerkte getallen zijn in het volgende overzicht samengevat.

ANALYSE KLASSE I

A prim. 21 pat.
B sec. 10 pat. 15 exc.
C tevoren bestr. 7 pat.

I A PRIM. 21 patiënten.
n.b. 3 → I 2
→ II 1
exc. 2 → I 1
→ II 1
geen ther. 16 1
rec. 5 → I 1
→ II 3
→ III 1

carc. 3
geen rec. 8

I B SEC. 10 pat./15 exc.

VOORGESCHIEDENIS

onbekend 1/1
I 5/8
II 3/4
III 1/1
carc. 1/1 (in mat. bij strippen geen carc. meer gevonden)

VERDER BELOOP

n.b. 1/1 → II 1/1
exc. 9/10 (2x exc. + gecoag.)
→ I 7/8 (het waren exc. geen proefexc.)
→ II 1/1
→ carc. 1/1 (pr. exc. wrschl. niet representatief)
geen ther. 3/4
rec. 3/3 → geen
classif. 1/1
mI → 2/2
geen rec. 1/1

I C TEVOREN BESTR. 7 patiënten.

REDEN BESTR.: onbekend 1
III 1
carc. 5

VERDER BELOOP

n.b. 1 → I (coag.) → II geen therapie geen recidief
geen ther. 6
exc. → ? geen recidief
rec. 2 → I 2 → 1 geen ther. → I geen ther. † g.a. aan de larynx
geen rec. 4

ANALYSE KLASSE II

A prim. 28 pat.
B sec. 22 pat./32 exc.
C tevoren bestr. 9 pat.

II A PRIM. 28 patiënten.

n.b. 9
 → II 4
 → III 5
 exc. 3 → II 2 (geen pr. exc. maar exc.)
 → III 1
 bestr. 6 recidief 2 → II 1 geen ther. geen rec. (14 jr.)
 → III 1 geen ther. bleef goed (8 jr.)
 geen rec. 4
 geen ther. 10
 recidief 7 → I 1 na 4 mnd. carc.
 → II 4
 → III 2
 carc. 2
 geen rec. 1

II B SEC. 22 pat./32 exc.

VOORGESCHIEDENIS

Onbekend 5/5

I 6/6

II 10/17

III 4/4

VERDER BELOOP

n.b. 10/12 → I 1/1
 → II 4/6
 → III 4/4
 → carc. 1/1 (na 4 bij strippen na 3 mnd. geen tumor meer gevonden)
 exc. 3/3 → I 1/1
 → II 2/2 (1x exc. i.p.v. pr.exc.)
 coag. 2/2
 bestr. 2/2 geen rec. 2/2
 geen ther. 14/16
 recid. 4/5 → onbekend 1/1 (1 pat. wel rec. maar geen proefexc.)
 → II 3/4
 carc. 3/3
 geen rec. 7/7
 geen follow up 1/1 (N.B. pat. R 22 komt in 2 categorieën voor daarom lijkt er 1 pat. te veel bij optellen)

II C TEVOREN BESTR. 7 patiënten.

REDEN BESTR.

II 1

III 4

carc. 2

VERDER BELOOP

geen ther. 7
 rec. 3 → I 2 geen ther. † geen rec. 1
 i.c. overl. 1
 → III 1 geen ther. → carcinoom 1
 geen rec. 4

ANALYSE KLASSE III

A prim. 32 pat.

B sec. 27 pat./37 (proef-)exc.

C tevoren bestr. 7 pat./14 (proef-)exc.

ANALYSE TEVOREN BESTRAALDE PATIËNTEN 20 pat.

CLASSIFICATIE

I 7
II 7
III 6

REDEN VAN BESTR.

carc. 9
III 7
II 3
onbekend 1

BELOOP

I geen progressie 6
progressie 1 → II verder geen progressie.
II geen progressie 6
progressie 1 → III → carc. (binnen 6 mnd.)
III lar. exst. 1 bleef verder goed.
geen ther. 5
geen progressie 4
progressie 1 → carc.
carc. 2

ANALYSE VAN HET ZIEKTEBELOOP VAN DE PATIËNTEN BIJ WIE ZICH LATER EEN INVASIEF CARCINOOM ONTWIKKELDE 16 patiënten (tabel VIII)

VOORGESCHIEDENIS

Classificatie van de eerste biopsie

Onbekend 2
I 4
II 7
III 3

interval eerste biopsie-carcinoom.

minimaal 1 jaar 7 maanden
maximaal 10 jaar

interval laatste biopsie-carcinoom.

minimaal 4 maanden
maximaal 5 jaar 11 maanden.

BELOOP NA STELLEN VAN DE DIAGNOSE CARCINOOM

therapie

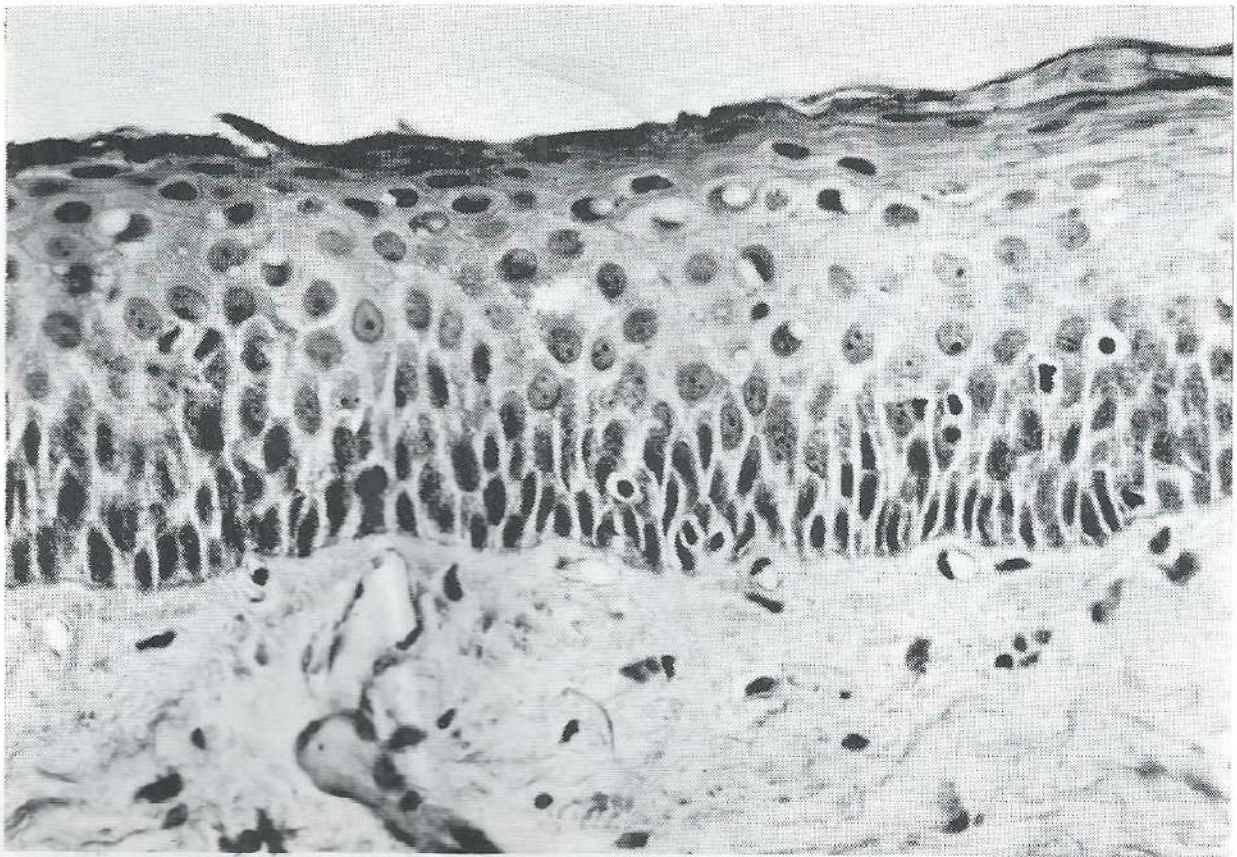
geen therapie	3
strippen met coagulatie	2
excisie met coagulatie	1
larynxexstirpatie	5
halsklierresectie na de larynxexstirpatie	4
bestraling	5 (één patiënt kreeg een recidief, waarna larynxexstirpatie plaatsvond).

BELOOP NA BEHANDELING VAN HET CARCINOOM

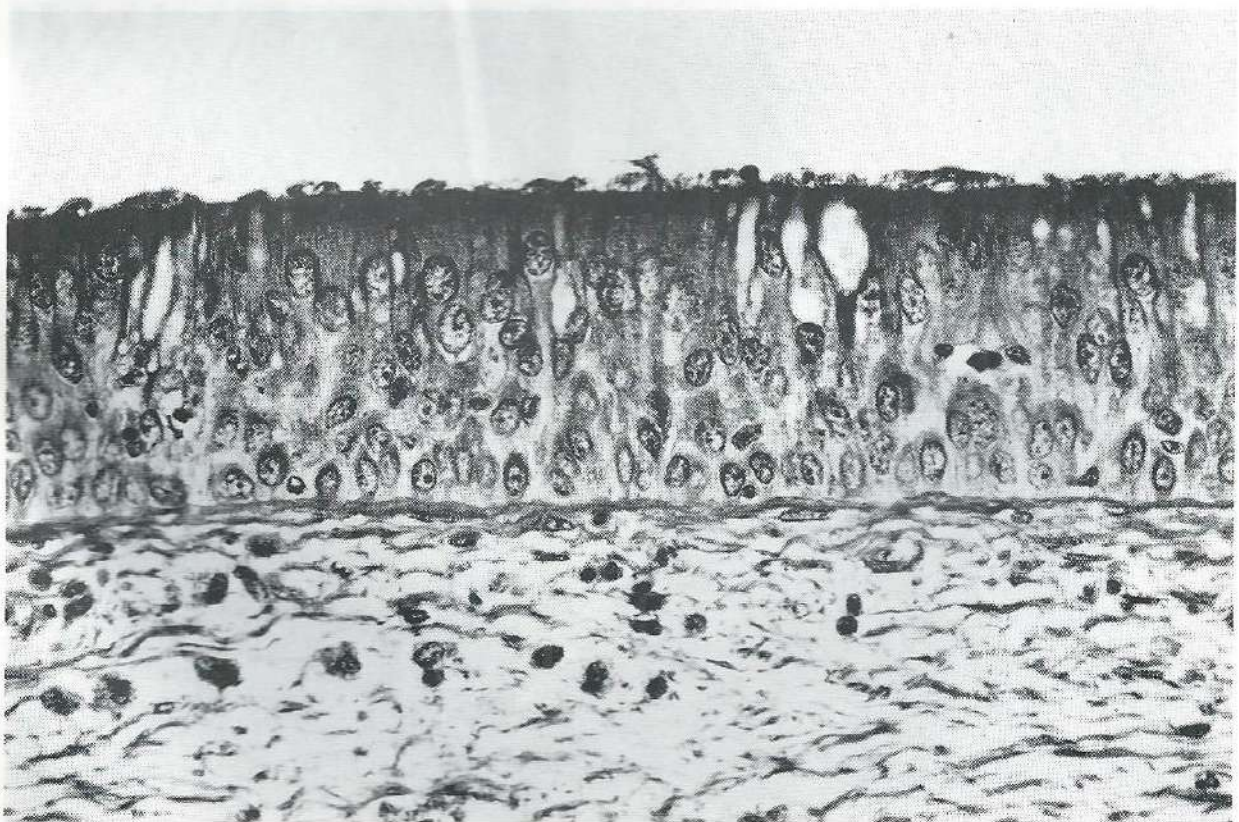
overleden	7 (een patiënt intercurrent)
hiervan zonder therapie	3
na larynxexstirpatie	4
in leven	9
hiervan na strippen of excisie met nacoagulatie	3
na larynxexstirpatie	1
na bestraling	5 (bij één patiënt later larynxexstirpatie wegens recidief)

ANALYSE DER ZIEKTEGESCHIEDENISSEN TER BEANTWOORDING VAN DE VRAAG
OF DE ONTWIKKELING VAN EEN INVASIEF CARCINOOM VOORKOMEN HAD KUNNEN
WORDEN

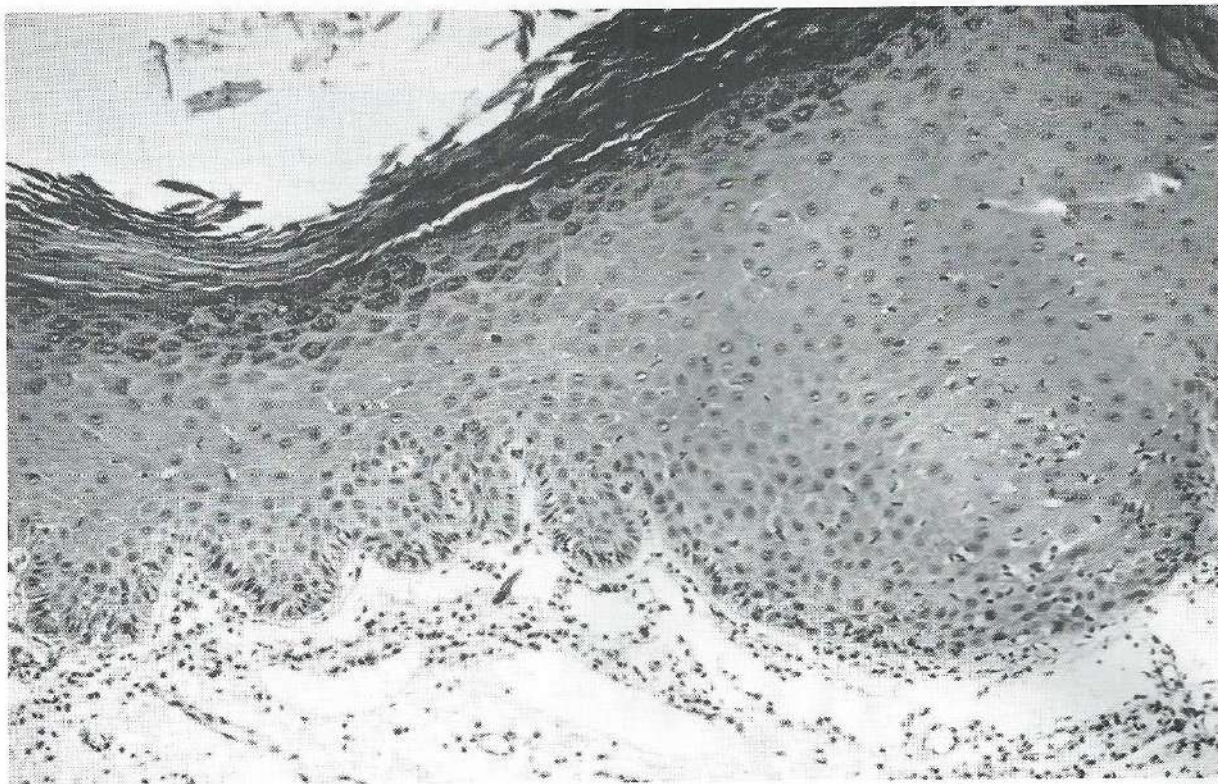
contraindicaties beletten een laryngectomie	1
onvoldoende controle	
oorzaak gelegen bij patiënt	4
laryngoloog	15
laesie ondergewaardeerd door	
patholoog-anatoom of laryngoloog	5



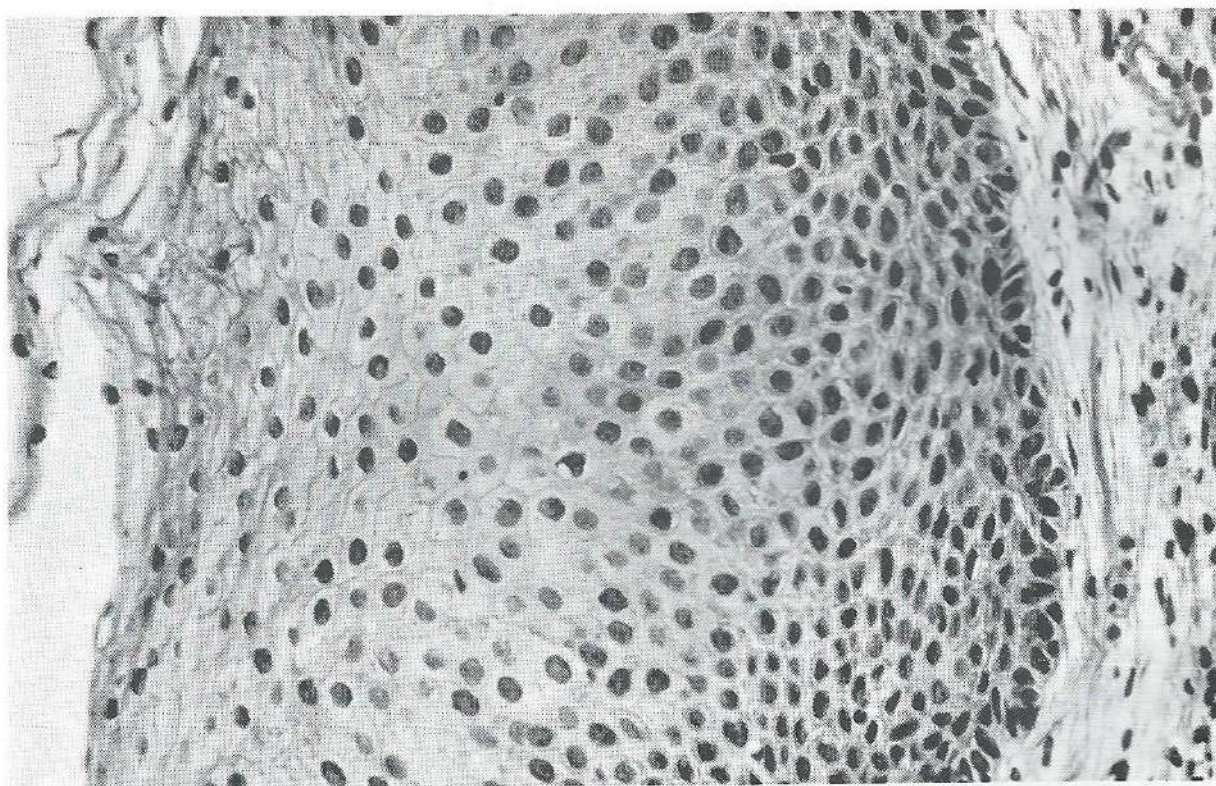
I Normaal meerlagig plaveiselepitheel (enige hyperactiviteit der basalcellen)
Vergroting 320 x.



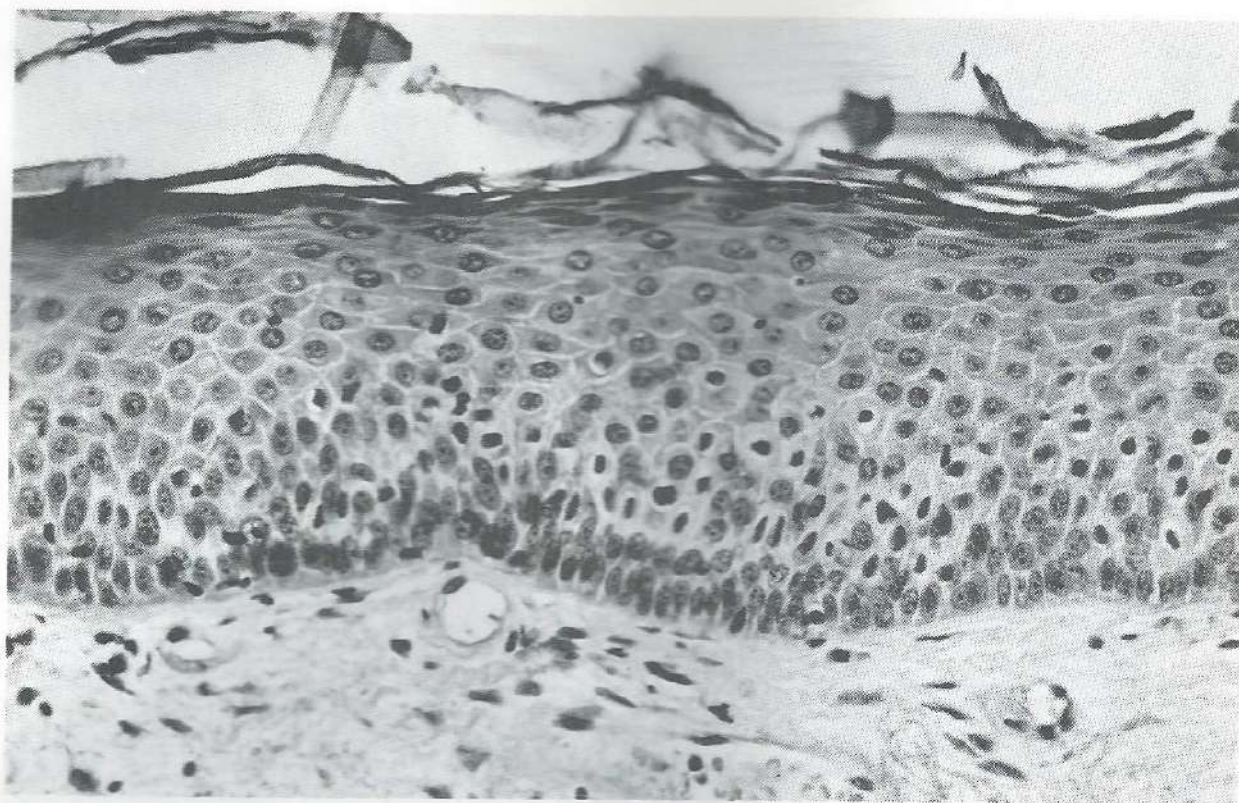
II Normaal meerrijig trilhaardragend cylinderepitheel
Vergroting 320 x



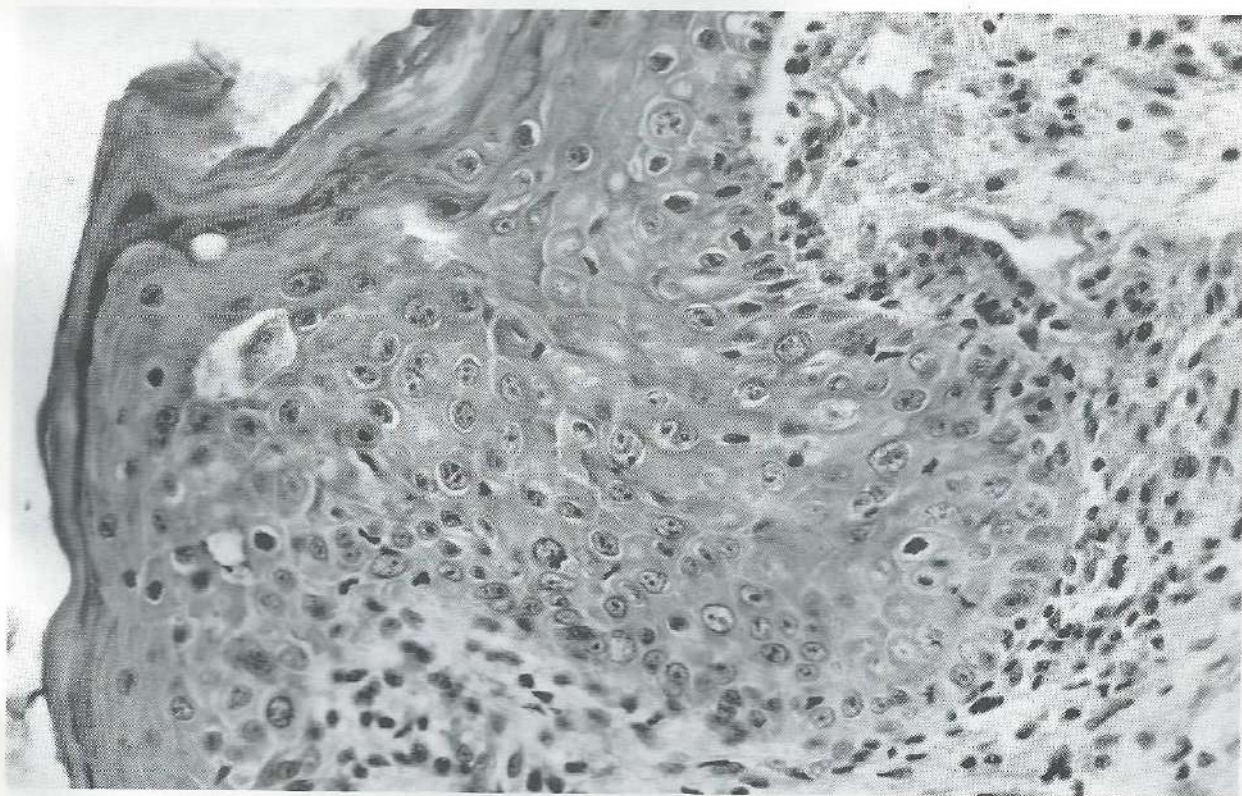
III Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie (I)
 Vergroting 100 x.
 Patient R 12 3e biopsie.



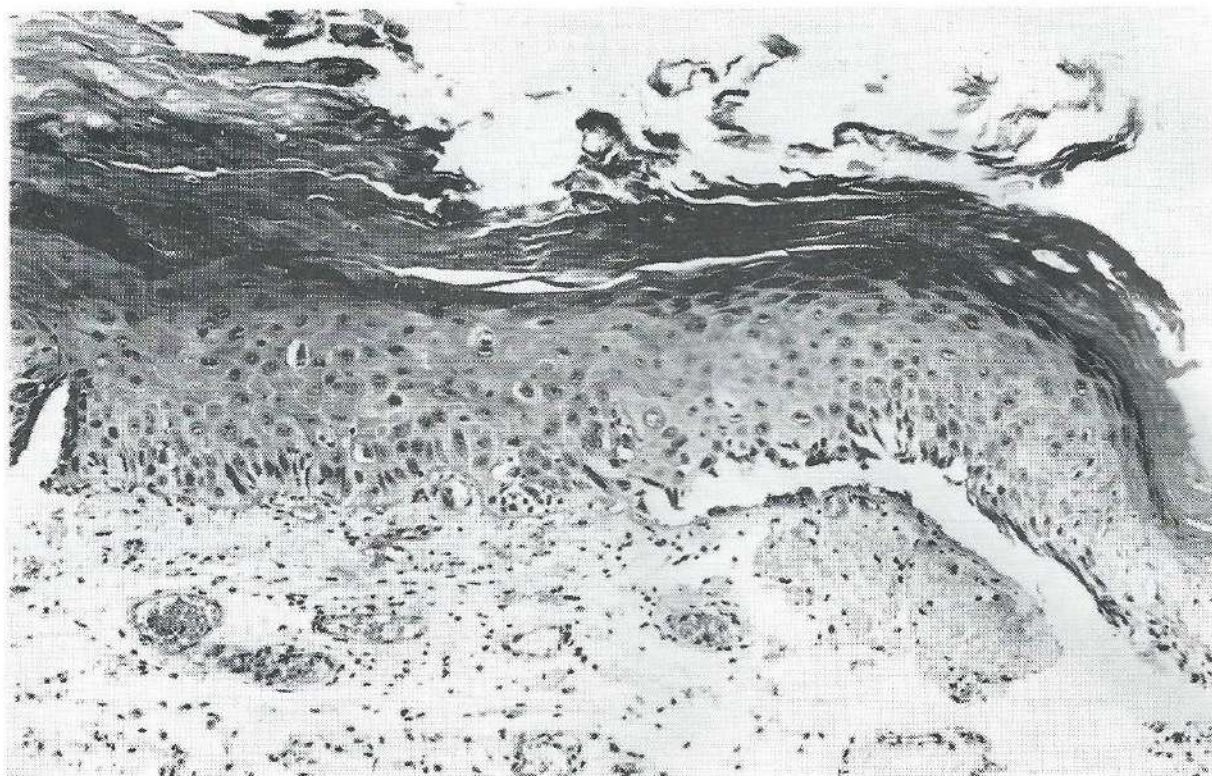
IV Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie (I)
 Vergroting 250 x.
 Patient R 6 1ste geclassificeerde biopsie.



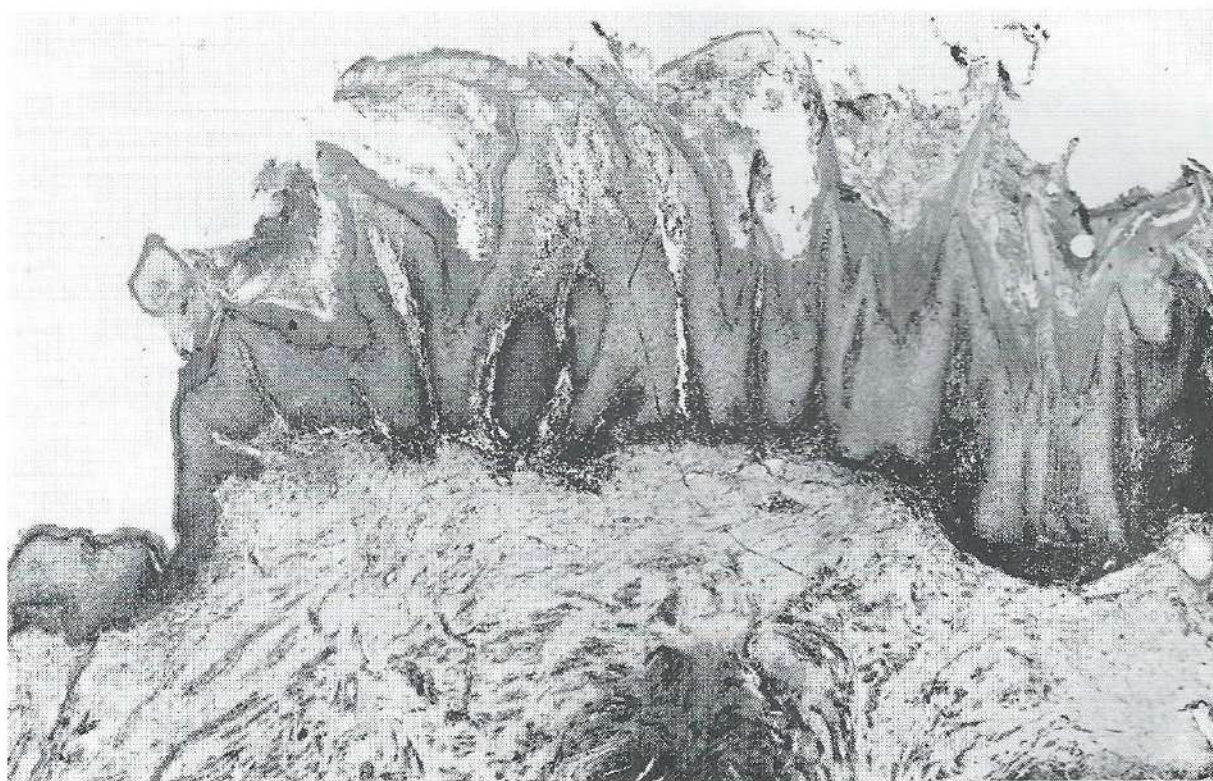
V Eenvoudige plaveiselcellige hyperplasie (I)
 Vergroting 250 x.
 Patient A 3 2e biopsie.



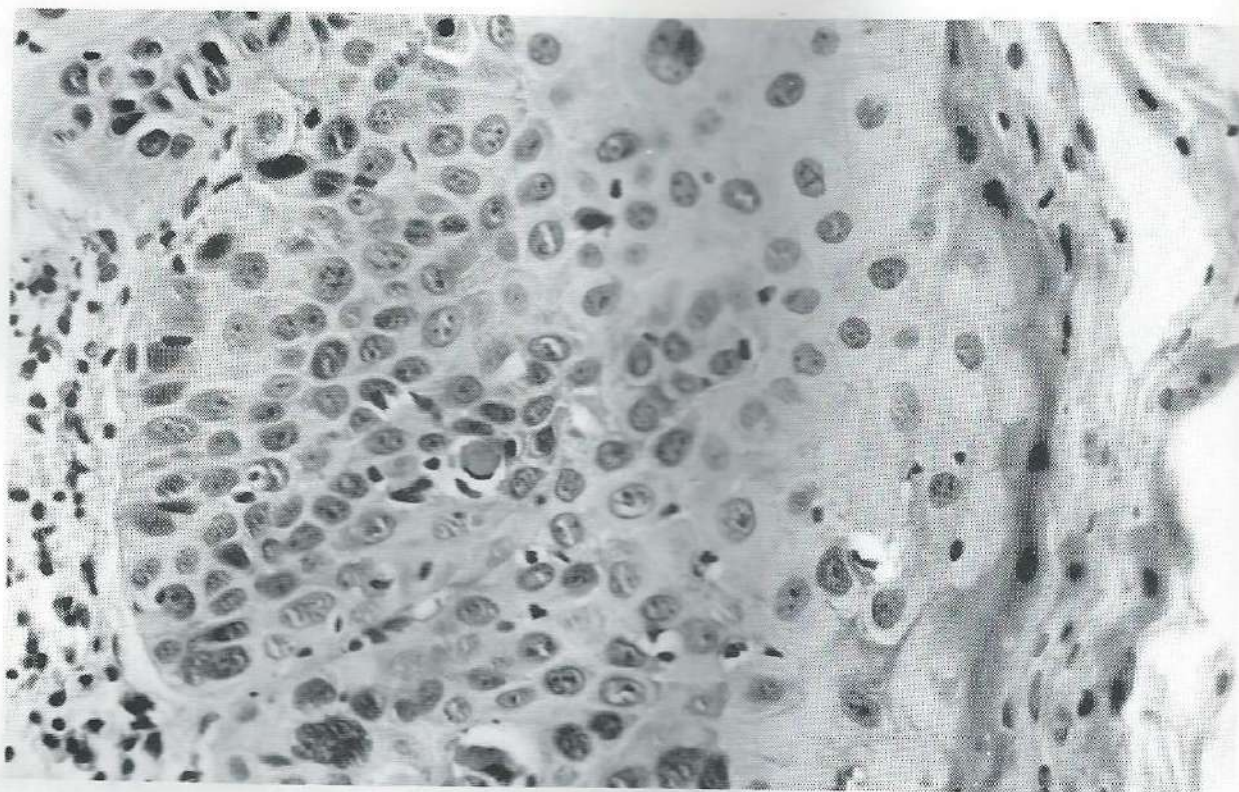
VI Plaveiselcellige hyperplasie met atypie (II)
 Vergroting 250 x.
 Patient A 10 1ste biopsie.



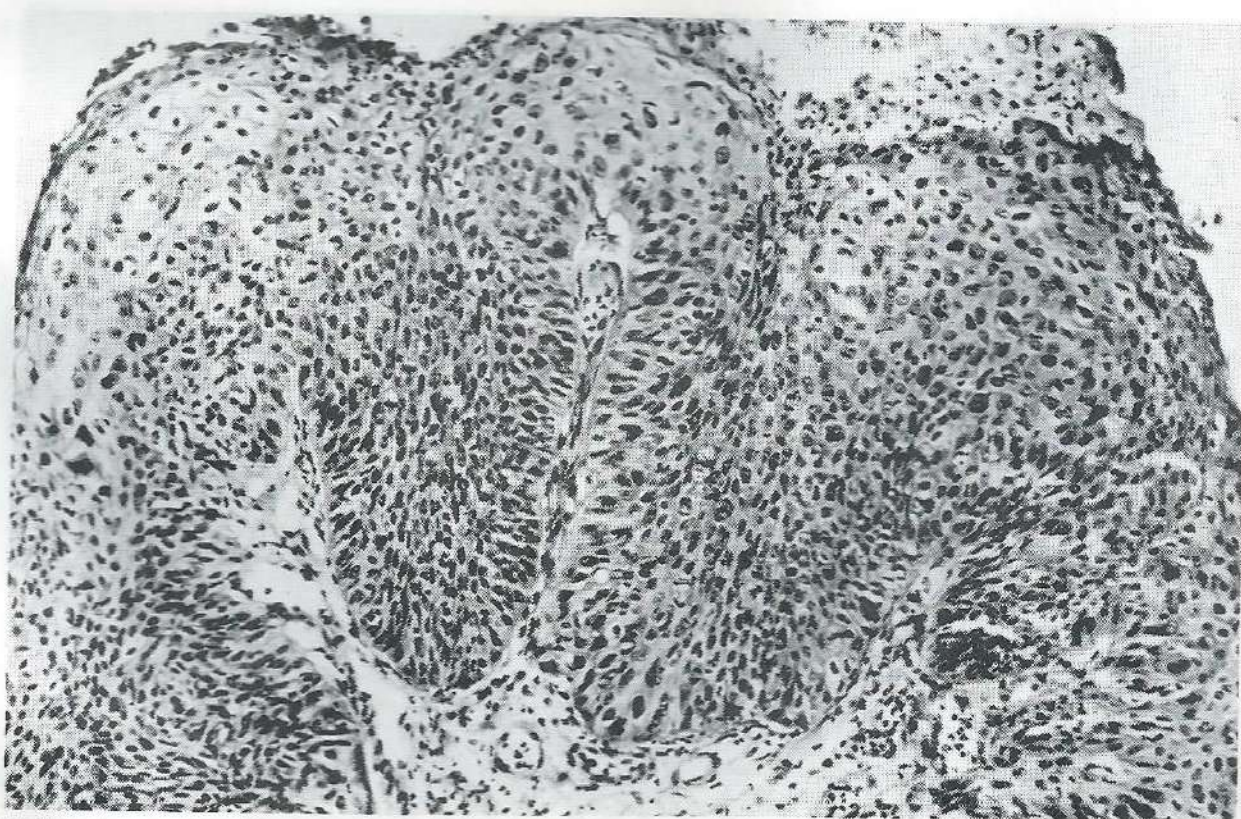
VII Plaveiselcellige hyperplasie met atypie (II)
 Vergroting 100 x.
 Patient A 7.



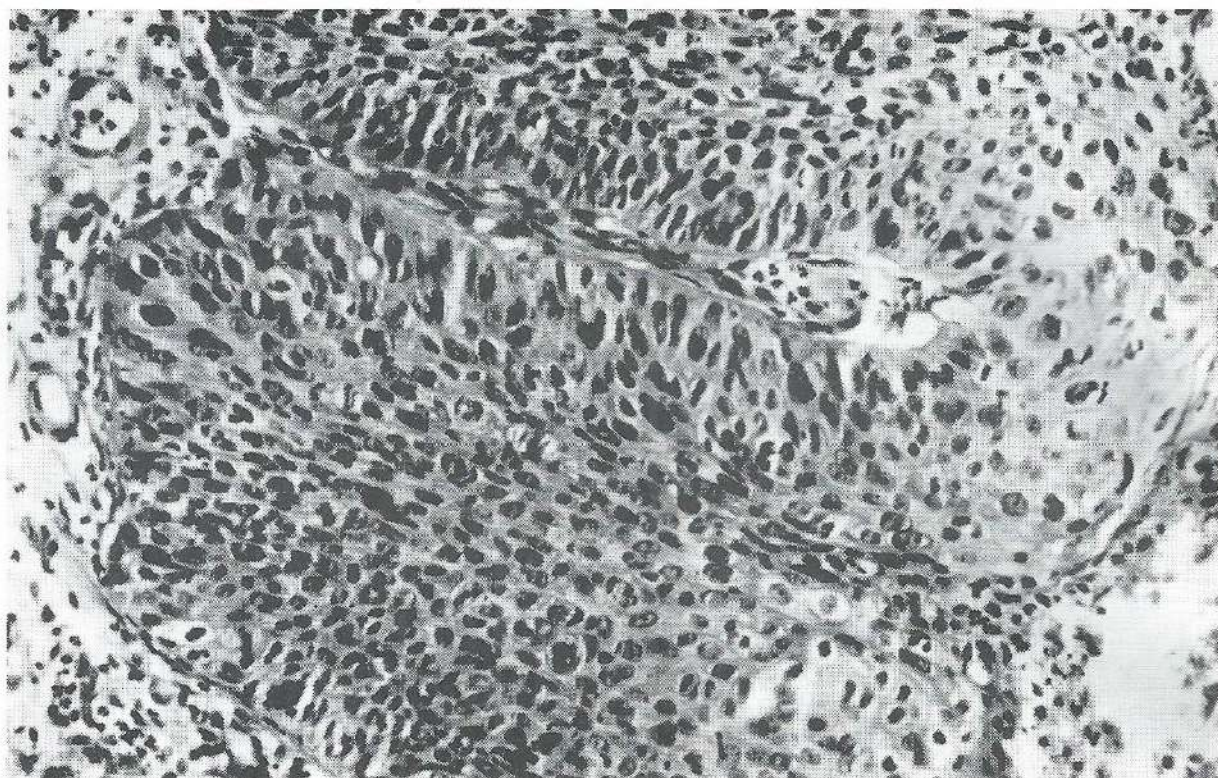
VIII Plaveiselcellige hyperplasie met atypie (II) Cornu laryngeum
 Vergroting 20 x.
 Patient A 3 1ste biopsie.



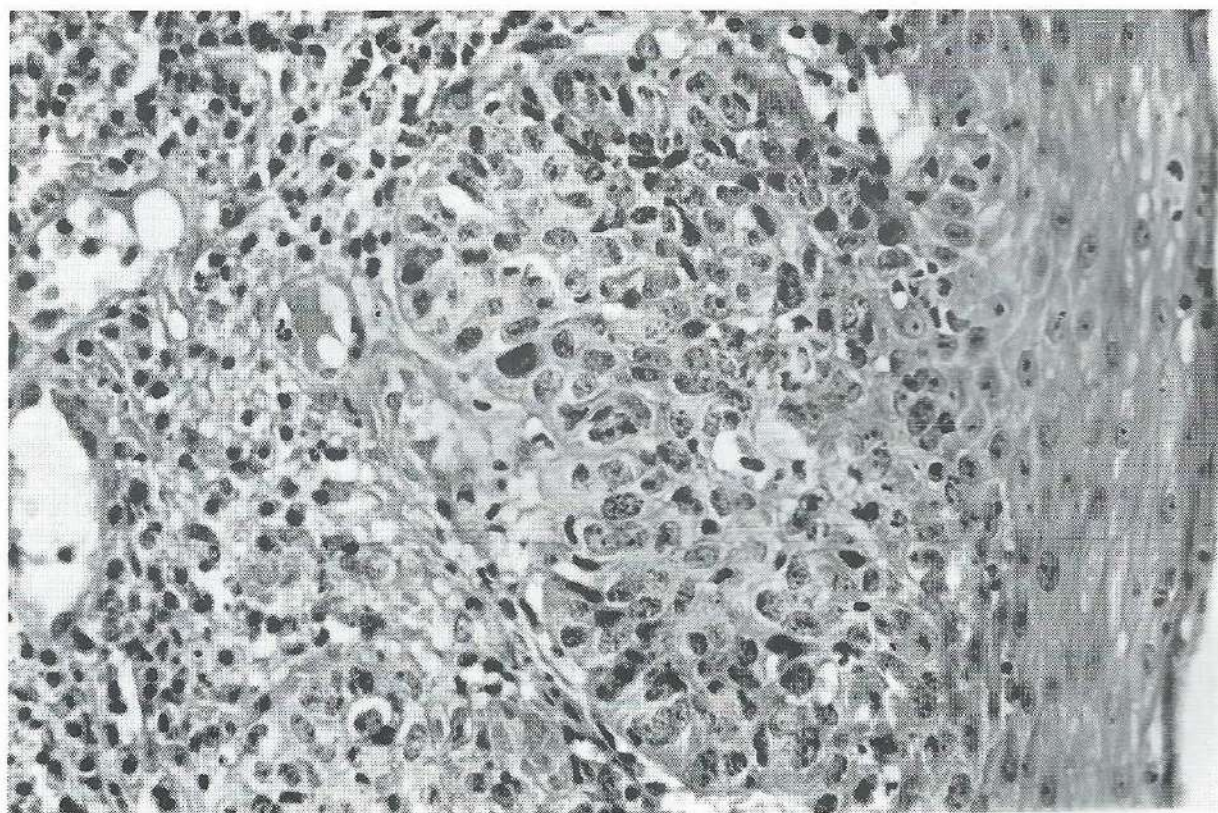
IX Carcinoma in situ (III)
 Vergroting 250 x.
 Patiënt A 11 2e biopsie.



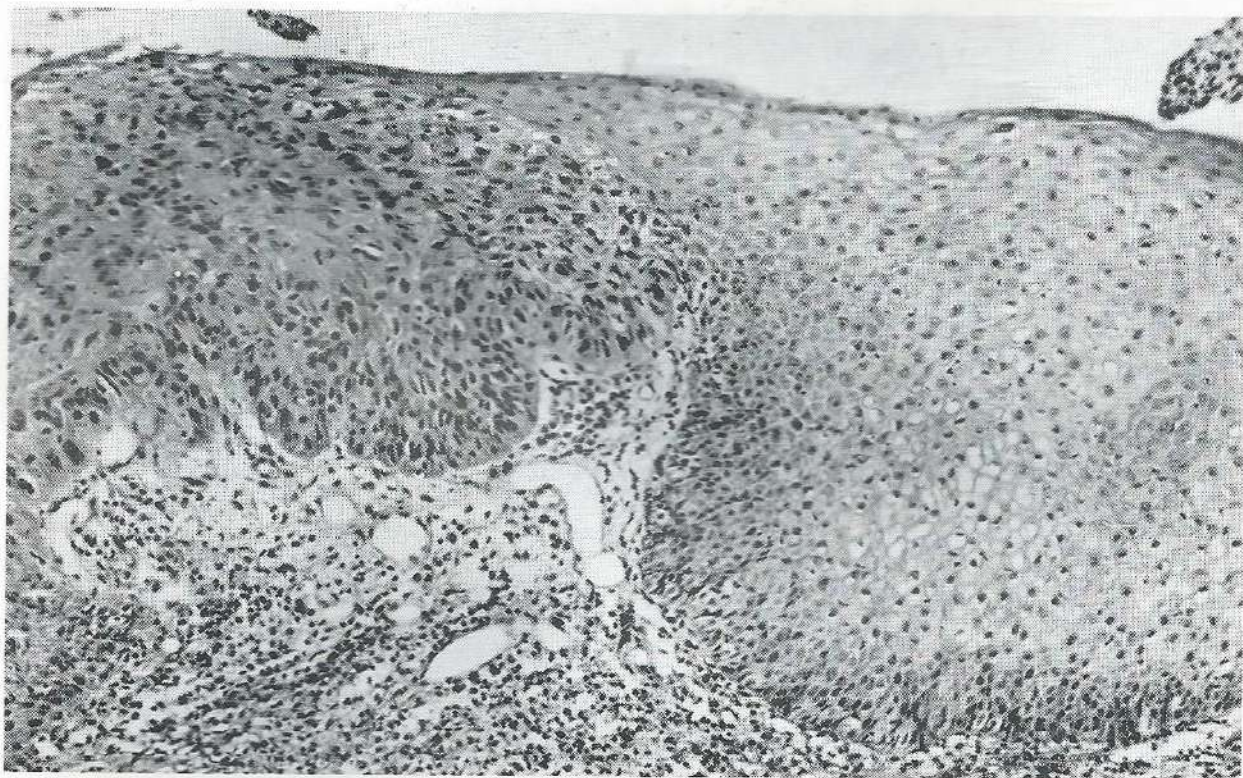
X Carcinoma in situ (III)
 Vergroting 125 x.
 Patiënt A 12 biopsie 2 1/2 jr. na diathermische excisie en nabestraling wegens een
 carcinoom.



XI Carcinoma in situ (III)
 Vergroting 200 x.
 Als X.



XII Carcinoma in situ (III)
 Vergroting 250 x.
 Patient A 2.

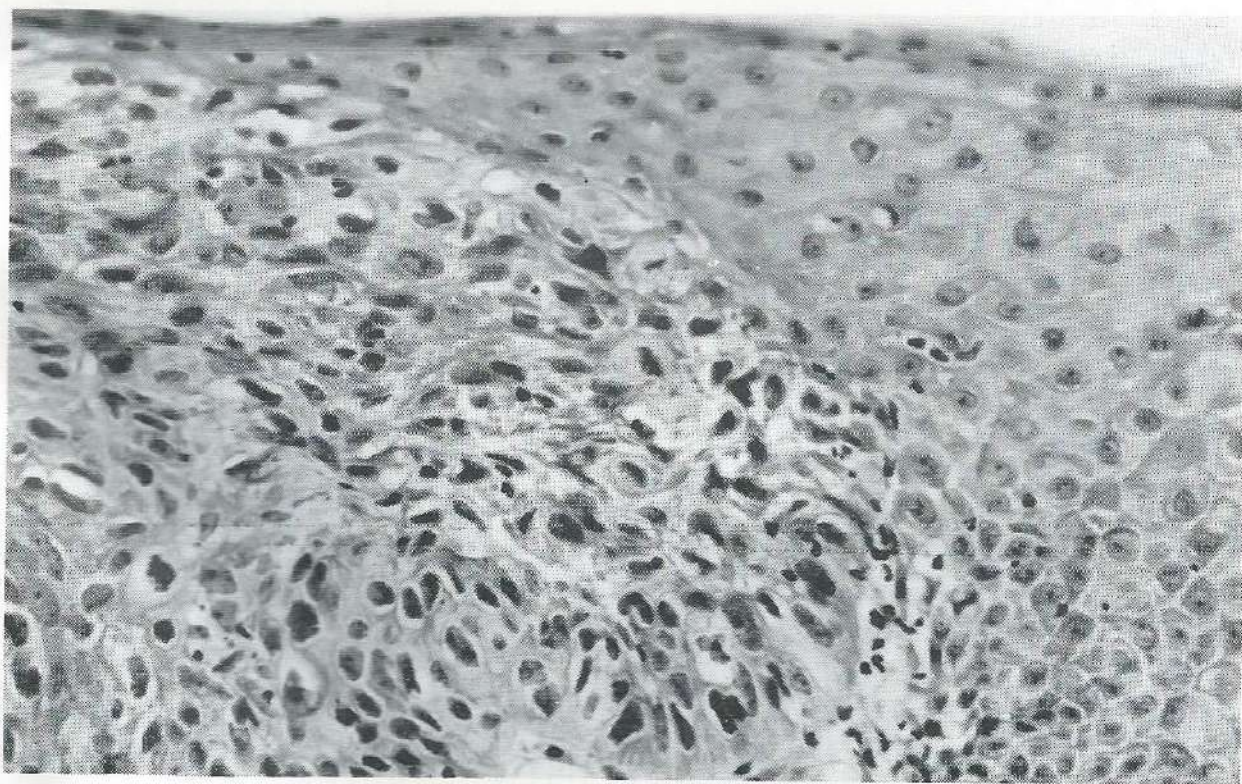


XIII Carcinoma in situ (III)

Opmerkelijk is de scherpe schuin verlopende grens tussen het carcinoma in situ en het aangrenzende epitheel.

Vergroting 100 x.

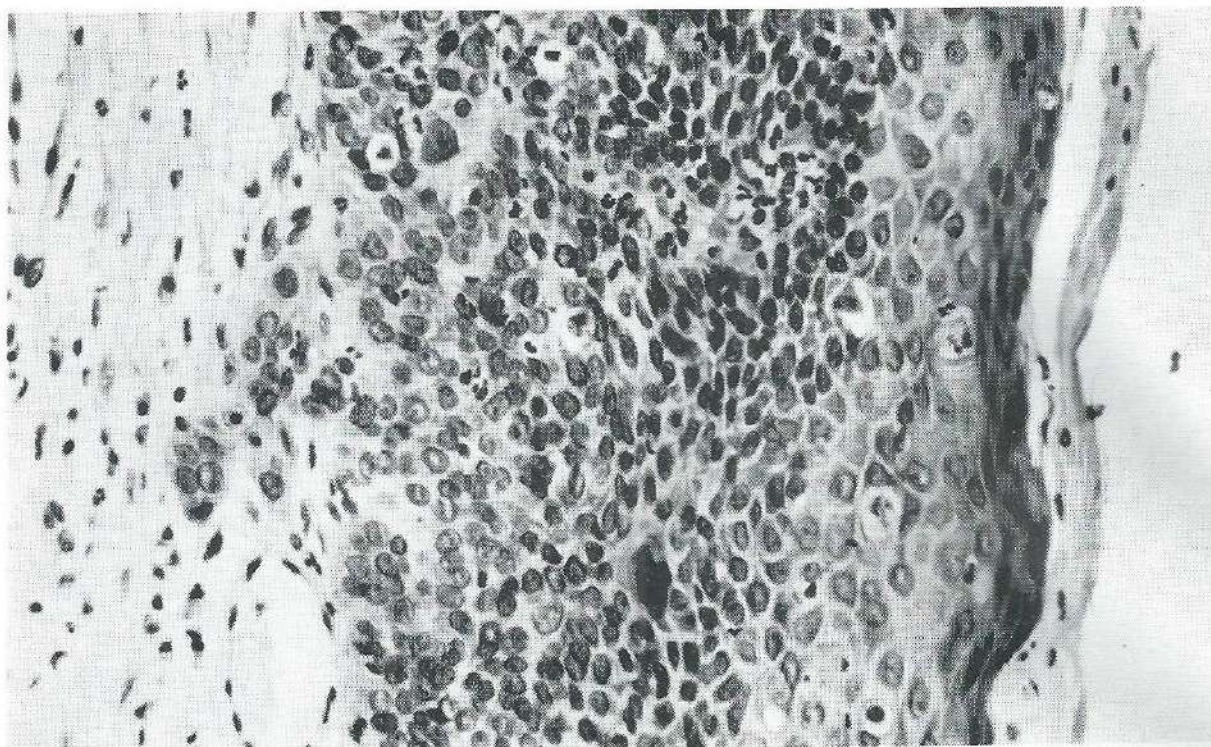
Patient A 2.



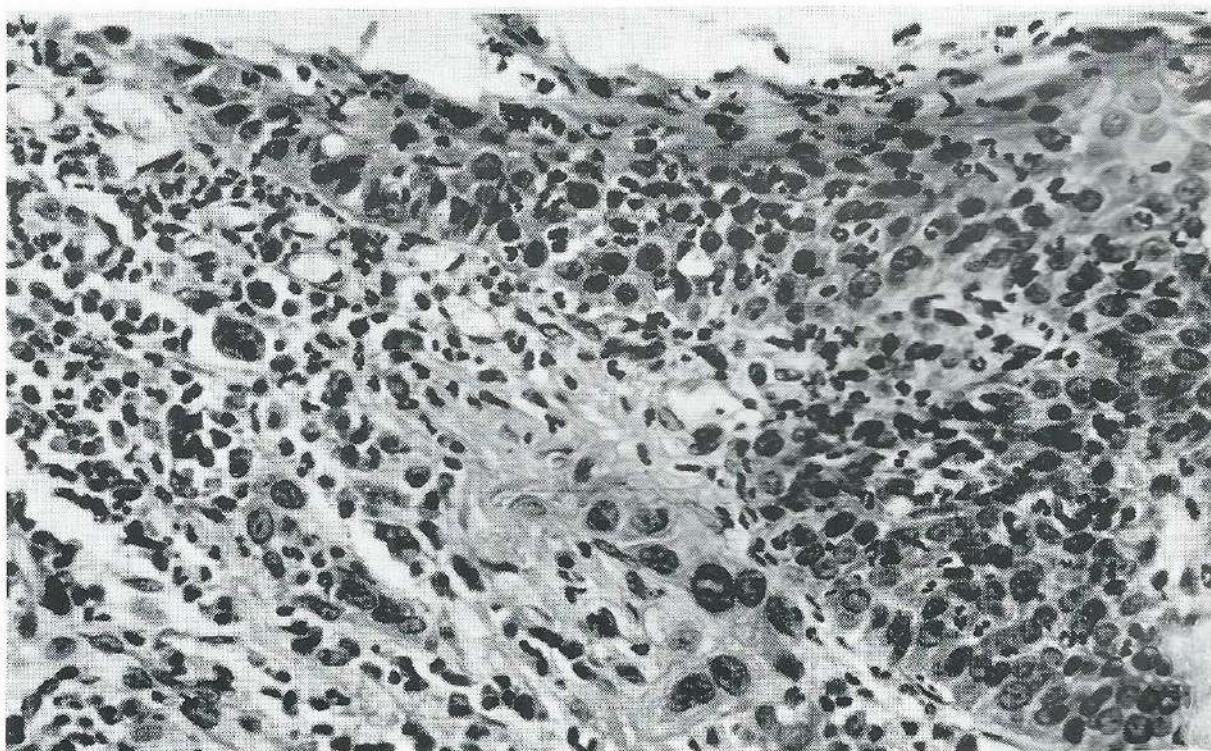
XIV Carcinoma in situ (III)

Vergroting 250 x.

Patient A 2 als XIII.



XV Invasief carcinoom.
 Knopvorming aan de basis, volgens Kleinsasser een kenmerk van een micro-invasief carcinoom.
 Vergroting 250 x.
 Patiënt niet in onze serie opgenomen.



XVI Invasief carcinoom
 Klein celnest losliggend in de onderlaag.
 Vergroting 250 x.
 Zelfde patiënt als XV.

STELLINGEN

J. F. M. DELEMARRE

11-6-1970

I

Het leeftijdsverschil tussen patiënten met een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel en patiënten met een carcinoom van de larynx geeft steun aan de opvatting, dat een plaveiselcellige hyperplasie van het larynxepitheel als een praecarcinoom beschouwd kan worden.

II

Patiënten, bij wie op grond van een proefexcisie uit het larynxslimvlies een plaveiselcellige hyperplasie klasse I of II gediagnostiseerd is, dienen tenminste drie jaar regelmatig gecontroleerd te worden.

III

Wanneer een arts meent, dat een patiënt gecontroleerd moet worden, is hij verplicht van zijn kant al het mogelijke te doen, opdat deze controle plaatsvindt.

IV

Als basis voor de behandeling van een patiënt met een Wilms' tumor verdient de indeling van Garcia, Douglass en Schlosser de voorkeur boven die van Hardwick en Stowens en van White en Bodian.

V

De nomenclatuur van de hormoonproducerende tumoren van het ovarium dient te berusten op morfologie en functie.

VI

Morbus Paget van het ooglid is een klinisch-pathologische eenheid.

VII

In afwachting van de resultaten van een noodzakelijk onderzoek naar de componenten, die een rol spelen bij het ontstaan van het, bij bewerkers van hard hout voorkomende, adenocarcinoom van de neus, dienen de hard hout verwerkende industrieën bijzondere veiligheidsmaatregelen te treffen.

VIII

Als oorzaak van een onbegrepen ziekte bij ouden van dagen dient naast een maligne tumor ook tuberculose overwogen te worden.

IX

De ontdekking van de coccidiënnaat van toxoplasma (Overdulse) doet vermoeden, dat de door Box beschreven activering van een aanwezige Lankesterella infectie bij vogels tengevolge van een superinfectie met Isospora verklaard zou kunnen worden door ook hier aan te nemen, dat het in feite een vegetatief stadium van een Isospora betreft.

E. D. Box

Parasitologie 53 (1967) 1140-1147

J. P. Overdulse

Proc. Kon. Ned. Acad. Wetensch. (Amst.)
series C 73 (1970) 119-151

X

De betekenis van Niels Stensen voor de geneeskunde gaat ver uit boven het vinden van de afvoergang van de oorspeekselklier.

XI

Het toenemende aantal patiënten, die wegens psychosomatische aandoeningen in ziekenhuizen wordt opgenomen maakt, meer nog dan vroeger, zowel in confessionele als niet-confessionele ziekenhuizen, een aan de integrale zorg van de zieke mens deelnemende interconfessionele pastorale dienst noodzakelijk.

XII

Lourdes is primair een plaats van gebed en vertroosting.

XIII

De kreet: „Baas in eigen buik" getuigt van een conservatieve gedachte.