

HET PLAVEISELCELCARCINOOM VAN HET SLIJMVLIES
VAN MONDBODEM EN ONDERKAAK

H. H. VERKERK

**HET PLAVEISELCEL CARCINOOM VAN HET SLIJMVLIES
VAN MONDBODEM EN ONDERKAAK**

literatuurstudie en eigen onderzoek

HET PLAVEISELCEL CARCINOOM VAN HET SLIJMVESSEL
VAN MONDBODEM EN ONDERKAAK

literatuurstudie en eigen onderzoek

Promotor: Prof. Dr. E. A. van Slooten
Co-promotor: Dr. J. F. M. Delemarre
Co-referent: Prof. Dr. G. J. Kusen

Ter nagedachtenis aan mijn ouders

VOORWOORD

Bij de totstandkoming van dit proefschrift is het mij helaas niet mogelijk allen te danken die daarbij betrokken geweest zijn. Met grote waardering denk ik allereerst aan mijn ouders. Mijn leermeesters, vrienden en jaargenoten hebben eveneens veel voor mij betekend. Zonder de steun van de verschillende medewerkers van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis en het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam was het niet mogelijk geweest dit onderzoek uit te voeren.

Hooggeleerde van Slooten, ik dank u voor alle gedane moeite. U hebt o.a. al veel tijd besteed aan het bespreken van de ziektegeschiedenissen, waarbij ik kon profiteren van uw grote kennis en ervaring. Ik stel het erg op prijs bij u als man van grote gaven van hoofd, hart en handen — als eerste — te kunnen promoveren.

Zeergeleerde Delemarre, u hebt mij het microscopische beeld van het plaveiselcelcarcinoom in haar talrijke facetten getoond. Ik weet nu hoe belangrijk het pathologisch-anatomische onderzoek is, vooral ook voor de therapie.

Hooggeleerde Kusen, ik dank u voor uw aanvullingen op het onderzoek. Daarnaast wil ik uw steun en medeleven nog duidelijk onderstrepen.

Gestrenge Hart, veel tijd hebt u gegeven aan de statistische bewerking van dit onderzoek, die u met grote toewijding en accuratesse hebt uitgevoerd. U nam een onmisbare plaats in!

Hooggeleerde Jongkees, uw correcties en aanwijzingen zijn van groot belang geweest.

Hooggeleerde Breur, uw opbouwende kritiek was voor dit onderzoek onontbeerlijk.

Hooggeleerde van Peperzeel, bij uw vertrek naar Utrecht maakte u toch nog tijd vrij om 'adequate' berekeningen over de radiotherapie uit te voeren.

Zeergeleerde Becker, geleerde van Heerde en geleerde Bartelink, voor uw specialistische adviezen ben ik u erkentelijk.

Geachte Bakker, al vroeg vervaardigde u voor mij fraaie foto's en grafieken. U en uw medewerkers dank ik voor de grote mate van medewerking.

Geachte Dijkstra, uw afdeling verzorgde met grote nauwkeurigheid de ponskaarten als voorbereiding tot het statistische onderzoek.

De medewerkers van de afdelingen Medische Registratie, Röntgenologie en Pathologie van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis wil ik graag mijn dank brengen voor het opzoeken van de talrijke statussen, röntgenfoto's en preparaten.

Zeergeleerde Swaan en Mevrouw Swaan, veel dank voor uw destijds geboden 'studie-onderdak'.

Alle collegae die mij de afgelopen jaren hebben ontzien om dit onderzoek

mogelijk te maken ben ik erkentelijk voor hun begrip en collegialiteit.

Mijn echtgenote zou ik graag als dank voor haar grote hulp en toewijding laten 'meepromoveren'.

INHOUD

INLEIDING		15
HOOFDSTUK 1	HISTORISCHE GEGEVENS OVER DE ONCOLOGIE	17
1.1	Algemeen	17
1.2	Etiologie	17
1.3	Therapie	18
1.3.1	Primaire tumor	18
1.3.2	Regionaire lymfekliermetastasen	19
HOOFDSTUK 2	EPIDEMIOLOGIE	21
2.1	Frequentie van het plaveiselcelcarcinoom van het mondslijmvlies	21
2.2	Frequentie van het plaveiselcelcarcinoom van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak	23
2.3	Dubbeltumoren	24
HOOFDSTUK 3	ETIOLOGIE VAN HET PLAVEISELCEL-CAR-CINOOM VAN HET MONDSLIJMVLIES	27
3.1	Algemeen	27
3.2	Exogene factoren: tabak en alcohol	27
3.2.1	Tabak	27
3.2.1.1	Tabaksgebruik in het algemeen	27
3.2.1.2	Pruimen	28
3.2.1.3	Roken	29
3.2.1.4	Relatief tabaksverbruik	29
3.2.2	Alcohol	31
3.2.2.1	Algemeen	31
3.2.2.2	Carcinogene invloed van alcohol	32
3.2.2.3	Relatief alcoholverbruik	32
3.2.2.4	Soorten drank	34
3.2.3	Tabak en alcohol	34
3.3	Endogene factoren	35
3.3.1	Levercirrose	35
3.3.2	Syfilis	35
3.3.3	Plummer-Vinson syndroom	36
3.3.4	Andere factoren	36

HOOFDSTUK 4	DIAGNOSTIEK VAN HET PLAVEISELCEL- CARCINOOM VAN HET MONDSLIJMVLIES	37
4.1	Algemeen	37
4.2	Diagnostische hulpmiddelen	38
4.2.1	Anamnese	38
4.2.2	Inspectie en palpatie	40
4.2.3	Röntgenonderzoek	40
4.2.4	Weefselonderzoek	41
4.2.5	Celonderzoek	47
4.2.6	Vitale kleuringen	48
4.3	Premaligne afwijkingen	49
4.3.1	Leukoplakie	49
4.3.2	Erytroplakie	52
4.3.3	Submukeuze fibrose	52

HOOFDSTUK 5	THERAPIE VAN PLAVEISELCELCARCINO- MEN VAN HET SLIJMVLIES VAN MOND- BODEM EN ONDERKAAK IN HET ANTONI VAN LEEUWENHOEK ZIEKENHUIS	53
5.1	Algemeen	53
5.2	Curatief opgezette behandeling primaire tumor	54
5.2.1	Radiotherapie	54
5.2.2	Chirurgische therapie	58
5.2.3	Chemotherapie	58
5.2.4	Combinatietherapieën	61
5.2.4.1	Combinatie van chirurgische therapie met radio- therapie	61
5.2.4.2	Combinatie van chemotherapie met radiothera- pie en/of chirurgische therapie	63
5.3	Curatief opgezette behandeling onderkaak	64
5.3.1	Algemeen	64
5.3.2	Geen botresectie	64
5.3.3	Botresectie	64
5.4	Curatief opgezette behandeling regionale lymfe- klieren	68
5.4.1	Algemeen	68
5.4.2	Diagnostiek van lymfekliermetastasen	69
5.4.3	Geen behandeling	70
5.4.4	Chirurgische therapie	70
5.4.4.1	Suprahyoïdale lymfeklieren	70
5.4.4.2	Halslymfeklieren	71
5.4.5	Radiotherapie	73
5.4.6	Chemotherapie	75
5.4.7	Combinatie van chirurgische therapie met radio- therapie	76

5.5	En bloc behandeling van primaire tumor, onder- kaak en regionale lymfekliermetastasen	78
5.6	Palliatieve therapie	79
HOOFDSTUK 6	ONDERZOEK EIGEN PATIENTEN	81
6.1	Oorspronkelijk materiaal	81
6.2	Redenen voor eliminatie	81
6.3	Bewerking van het overgebleven materiaal	82
6.4	Algemene gegevens over 130 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak uit het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis gedurende de periode 1955-'71	82
6.4.1	Periode, geslacht en leeftijd	82
6.4.2	Algemene gezondheid	83
6.4.3	Duur van de klachten	83
6.4.4	Vroeger in het gebied van mondbodem en onder- kaak bestraald	84
6.4.5	Behandeling elders	84
6.4.6	Intoxicatie	85
6.4.7	Interne afwijkingen	86
6.4.8	Andere mucosa-afwijkingen	87
6.4.9	Toestand van het gebit	87
6.5	Klinische en röntgenologische gegevens over 130 plaveiselcelcarcinomen van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak	87
6.5.1	Uitbreiding in horizontale richting	87
6.5.2	Uitbreiding in transversale en sagittale richting	88
6.5.3	Relatie tumor/gebit	90
6.5.4	Aspect en invasie	90
6.5.5	Mate van infiltratie	91
6.5.6	Groeisnelheid	91
6.5.7	Relatie tumor/onderkaak	92
6.5.8	TNM-indeling	92
6.5.8.1	Primaire tumor	92
6.5.8.2	Regionaire lymfeklieren	93
6.5.8.3	Metastasen op afstand	94
6.5.9	Röntgenologisch aantoonbare botdestructie van de onderkaak	95
6.6	Pathologisch-anatomische gegevens over 128 pla- veiselcelcarcinomen van het slijmvlies van mond- bodem en onderkaak	96
6.6.1	Algemeen	96
6.6.2	Differentiatiegraad	98
6.6.3	Groeiwijze	98

6.6.4	Wijze van infiltratie	102
6.6.5	Cel- en kernpolymorfie	103
6.6.6	Aantal mitosen	105
HOOFDSTUK 7	THERAPIE	107
7.1	Inleiding	107
7.2	Beoordeling curabiliteit	107
7.3	Therapeutische verrichtingen	108
7.3.1	Algemeen	108
7.3.2	Therapie primaire tumor	108
7.3.3	Therapie lymfekliermetastasen	109
7.4	Pathologisch-anatomisch onderzoek van de operatiepreparaten	110
7.4.1	Algemeen	110
7.4.2	Verband mate van radicaliteit/frequentie lokaal recidief	110
7.4.3	Voorkomen van tumorcellen in het bot	111
7.4.4	Voorkomen van tumorcellen in de regionale lymfeklieren	111
7.5	Reconstructie onderkaak	115
7.6	Reactie van de primaire tumor op de eerste therapie	117
7.7	Complicaties na therapie	117
7.7.1	Chirurgische therapie	118
7.7.2	Radiotherapie	118
7.7.3	Chemotherapie	119
7.7.4	Combinatietherapie	120
HOOFDSTUK 8	VERLOOP VAN DE ZIEKTEGESCHIEDENISSEN	121
8.1	Overleving	121
8.2	Lokaal recidief	122
8.3	Regionair recidief en nieuwe kliermetastasen	123
8.4	Metastasen op afstand	123
8.5	Dubbeltumoren	123
8.6	Aantal behandelingen na de eerste therapie	124
8.7	Obductie	124
HOOFDSTUK 9	STATISTISCHE UITKOMSTEN	127
9.1	Inleiding	127
9.2	Onderlinge verbanden	127
9.2.1	Betrekkingen gegevens van de patiënt en de primaire tumor	128
9.2.2	Lymfekliermetastasen	135
9.2.3	N-stadium	136

9.2.4	M-stadium	136
9.2.5	Mate van curabiliteit	136
9.2.6	Chirurgische therapie	137
9.2.7	Coagulatie	138
9.2.8	Radiotherapie	139
9.3	Prognostische factoren	139
9.4	Rol van radiotherapie en chemotherapie	143
9.5	Onderlinge vergelijking van de perioden 1955-'65 en 1966-'71	144
HOOFDSTUK 10	ALGEMENE RICHTLIJNEN VOOR DE BEHANDELING VAN PLAVEISELCELCARCINOMEN UITGAANDE VAN HET SLIJMVLIES VAN MONDBODEM EN ONDERKAAK	153
10.1	Algemeen	153
10.2	Primaire tumor	153
10.3	Onderkaak	154
10.4	Regionaire lymfeklieren	154
CHAPTER 10	GENERAL GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMAS ORIGINATING FROM THE MUCOUS MEMBRANE OF THE FLOOR OF THE MOUTH AND MANDIBLE	159
10.1	General	159
10.2	Primary tumour	159
10.3	Mandible	160
10.4	Regional lymph nodes	160
SAMENVATTING		165
SUMMARY		171
LITERATUURLIJST		177
BIJLAGEN 1	Onderzoekschema voor verzameling en rangschikking van de gegevens over maligne neoplasma's in het gebied van mondbodem en onderkaak	187
2	Schema om de gegevens over maligne neoplasma's in het gebied van mondbodem en onderkaak in code vast te leggen	197
3	Codering van de gegevens om op ponskaarten overgebracht te worden	198
4	Statistische bewerking (Ir. A. A. M. Hart)	199

INLEIDING

Deze studie betreft een na-onderzoek over alle patiënten die gedurende de periode 1955-'71 naar de polikliniek van het AvL (Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam) verwezen werden wegens een maligne tumor in het gebied van mondbodem en onderkaak. De verschillende gegevens over patiënt, tumor, therapie en ziekteverloop werden verkregen door bestudering van de ziektegeschiedenis en revisie van de pathologisch-anatomische preparaten, waarna ze werden vastgelegd volgens een daarvoor ontworpen schema (bijlage 1). Bij de statistische bewerking werd nagegaan welke gegevens een onderling verband hadden, terwijl daarnaast getracht werd factoren te vinden die voor het ziekteverloop van belang waren (prognostische factoren). Verder was het de bedoeling, op basis van de verkregen gegevens en met behulp van literatuurstudie, nadere richtlijnen aan te geven voor de behandeling van respectievelijk primaire tumor, onderkaak en regionale lymfeklieren. De hoop werd gekoesterd hierdoor in de toekomst tot een scherpere indicatiestelling en een verbetering van de prognose te komen.

Doordat het onderzoek in het begin van 1975 werd afgesloten, was de follow-up bij de patiënten uit 1970 en '71 korter dan 5 jaar. In ieder geval kon wel aan de eis van een controle van tenminste 3 jaar voldaan worden; de overige patiënten (periode 1955-'69) hadden een follow-up van minimaal 5 jaar. Na selectie bleven 130 patiënten voor wetenschappelijke bewerking over, allen met een histologisch aangetoond plaveiselcelcarcinoom uitgaande van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak.

HISTORISCHE GEGEVENS OVER DE ONCOLOGIE*

1.1 Algemeen

In de Oudheid was men reeds op de hoogte van het bestaan van gezwellen. In de papyrusrollen Ebers en Smith (ca. 1500 v.C.) worden in totaal 9 tumoren beschreven. Hippocrates deed ca. 400 v.C. een poging ze in te delen, waarbij de klinische verschijnselen zo nauwkeurig mogelijk beschreven werden. Hij gebruikte als eerste het woord carcinoom (Grieks *karkinos* = kreeft) om daarmee een progressief verlopende zwelling, vergezeld gaande van weefseldestructie, aan te duiden. Celsus sprak ca. 25 n.C. al over kanker in de mond.

Gedurende de volgende eeuwen kwam men niet verder dan het beschrijven van de klinische verschijnselen. Pas in 1830 werden de eerste tekeningen van het microscopische beeld van tumorweefsel gepubliceerd (Home); een tweede serie met een histologische indeling verscheen in 1838 (Müller). Holland, Remak en Waldeyer (ca. 1850) veronderstelden dat carcinomen van epitheliale herkomst waren, hoewel o.a. Virchow (1858) meende dat elke tumor uit het bindweefsel zou ontstaan.

Küss (1847) wees op de noodzaak van proefexcisie, hoewel ruim 50 jaar daarna o.a. Mackenzie (1900) nog beweerde dat de ingreep fataal zou zijn voor het ziekteverloop.

1.2 Etiologie

Voor zover bekend, gaf Galenus rond 170 n.C. naast indelingen ook beschouwingen over het ontstaan van tumoren. Als aanhanger van de humorale pathologie zocht hij de oorzaak in een stoornis van één der vier lichaamssappen, namelijk de 'zwarte gal'. Voor de therapie had deze opvatting verregaande consequenties omdat de tumoren nu als interne afwijkingen behandeld werden. Als gevolg van Galenus' grote invloed konden zijn theorieën zich eeuwenlang, tot zelfs in de Renaissance, handhaven.

Le Dran wees er in 1757 op dat tumoren lokale afwijkingen waren die zich via de lymfebanen konden uitbreiden en neiging tot recidief vertoonden. Boerhaave had 50 jaar daarvoor vermeld dat lokale irritatie van belang was voor hun ontstaan. Sennert en Lusitanus, evenals een aantal andere onderzoekers uit de 18e en 19e eeuw, meenden met een infectieus proces te doen te hebben. Als

*Een deel van de geraadpleegde publikaties over de historie van de oncologie wordt apart vermeld aan het begin van de literatuurlijst.

gevolg hiervan werden de patiënten in speciaal daarvoor ingerichte ziekenhuizen geïsoleerd.

Sömmering (1794) constateerde dat in Hongarije lipcarinomen het meest bij pijprokers voorkwamen, waarbij hij de carcinogene eigenschappen van tabak onderkende. Niblock (1902) weet de hoge frequentie van het mondholtecarcinoom in India aan het gebruik van de betelpruim. Lamy (1910) legde als eerste verband tussen het gebruik van alcohol en het ontstaan van carcinomen. Hij vond dat het veelvuldig voorkomen van oesophaguscarinomen in Frankrijk verband hield met het overmatig drinken van absinthe, een drank die 75% alcohol bevat.

1.3 Therapie

1.3.1 Primaire tumor

De Egyptenaren pasten naast excisie, cauterisatie toe met behulp van zalven die voornamelijk uit arseen en azijn bestonden. Uit India is bekend dat daar gezwellen met een gloeiend ijzer werden uitgebrand (Ramajana, ca. 2000 v.C.). Galenus, menend dat het een interne afwijking betrof, schreef diëten en medicijnen (voornamelijk laxantia) voor. Over de behandeling in de volgende eeuwen zijn weinig bijzonderheden bekend.

Wat de mondholte betreft, in 1812 vond de eerste onderkaaksresectie plaats in verband met extirpatie van een tumor (Dupuytren, Frankrijk). In die tijd en zelfs nog een eeuw daarna bleef aan chirurgische therapie het grote nadeel van hoge mortaliteit verbonden, o.a. veroorzaakt door postoperatieve bloedingen en infecties. De introductie van röntgenstralen in de kankertherapie (Despeignes, 1896) leek dan ook een grote aanwinst. Doyen (1902) paste als eerste elektrocoagulatie bij de behandeling van maligne tumoren toe; deze therapie werd veel in Scandinavië en Frankrijk gebruikt. Schürch (1937) beschreef de methode in combinatie met daarop volgend excisie. Deze wijze van behandeling wordt in het AvL toegepast.

London en Goldberg (1903) gebruikten voor het eerst radium, zij het voor palliatieve doeleinden. Gedurende de eerste decennia van deze eeuw werd vooral in West-Europa radiotherapie toegepast. Men vreesde bij chirurgische behandeling nog steeds de postoperatieve complicaties en mutilaties. Het werd langzamerhand duidelijk dat ook de radiotherapie nadelen had, namelijk de na de bestraling optredende necrose van omliggende weefsels en het matig curatieve effect. Daarom neigde men, vooral in de V.S., in de jaren dertig weer meer naar de operatieve behandeling (par. 1.3.2).

Het stikstofmosterdgas, dat in 1942 voor het eerst bij de behandeling van leukemieën werd gebruikt, vormde het begin van de ontwikkeling van de cytostatica. Zij bleken vooral bij de gecombineerde behandelingsmethoden van belang te zijn. Klopp e.a. (1950) publiceerden als eersten over de intra-arteriële toediening van deze stoffen.

Meyers (1948) beschreef de toepassing van radioactief kobalt; telekobaltbestraling werd in 1961 in het AvL geïntroduceerd. De uit het materiaal afkomstige hoogenergetische stralen (> 1 MeV) bleken een groter doordringingsvermogen te hebben dan die uit de orthovoltapparatuur (250-300 kV). Curatieve radiotherapie van diep gelegen tumoren en hun metastasen werd nu mogelijk. Mede nog door de geringere zijdelingse strooiing van de kobaltstralen werden de omliggende gezonde weefsels minder beschadigd. Voor het hoofdhallegebied betekende het o.a. een daling in frequentie en ernst van kaaknecrose.

1.3.2 Regionale lymfekliermetastasen

Tot het begin van deze eeuw zag men van behandeling van lymfekliermetastasen af; het tumorproces werd bij aanwezigheid daarvan als incurabel beschouwd. Enkele decennia daarvoor was er wel over extirpatie van lymfeklieren in de hals geschreven, maar dat was van incidentele aard (o.a. Kocher, 1880). Bovendien betrof het solitaire klieren en geen groepen.

Crile Sr. (1906) publiceerde als eerste de methode om alle tussen mastoïd en clavicula gelegen lymfeklieren als één geheel te verwijderen. Het was de eerste stap naar een curatieve behandeling van daarin gemetastaseerd tumorweefsel. Uitbreiding van de operatie leidde tot de 'en bloc operations' ('combined operations'): ingrepen waarbij primaire tumor en regionale lymfekliermetastasen als één weefselstuk verwijderd werden (Ward en Robben, 1951). Ward (1932) voerde de operatie als eerste uit. Het voorbeeld werd in het begin nog weinig gevolgd omdat men infectie van het wondgebied in de hals vanuit de mond vreesde. De grote vooruitgang in infectiebestrijding, chirurgische technieken en anesthesiologie, die vooral tijdens de 2e Wereldoorlog begon, maakte thans de uitvoering van deze uitgebreide operaties vaak mogelijk. In het AvL verrichtte Wassink in 1942 als eerste HKE (halsklierextirpatie). Doordat men als gevolg van de oorlogsomstandigheden niet op de hoogte was van de moderne ontwikkelingen in de anesthesiologie, zoals die zich in de Angelsaksische landen hadden voltrokken, werden de operaties gedurende de eerste jaren onder plaatselijke verdoving uitgevoerd. De ontwikkelingen in het AvL van de laatste 25 jaar worden in hoofdstuk 5 vermeld.

2.1 Frequentie van het plaveiselcelcarcinoom van het mondslijmvlies

In de meeste landen tracht men tot een sluitende registratie van de maligne tumoren te komen, waarbij vooral op hun frequentie en mortaliteit gelet wordt. Op internationaal niveau worden deze gegevens door de WHO (World Health Organisation) en de UICC (Union Internationale Contre le Cancer) verzameld.

Wat de mond en ook wel andere organen betreft, wordt de frequentie van het plaveiselcelcarcinoom niet afzonderlijk vermeld; men volstaat met mededelingen over alle maligne neoplasmata tezamen. Volgens Batsakis (1974) wordt 90% van alle maligne tumoren in de mond gevormd door carcinomen, waarvan de plaveiselcelcarcinomen op hun beurt weer 90% uitmaken (Bhaskar, 1965). Hieruit volgt dat ruim 80% van alle maligne neoplasmata in de mond plaveiselcelcarcinomen zijn. Uit een onderzoek van het National Cancer Institute (1975) bleek dat voor de V.S. 88% te bedragen, namelijk 1447 plaveiselcelcarcinomen op een aantal van 1638 maligne neoplasmata. Uit de gegevens over het gezamenlijk voorkomen van alle maligne tumoren in de mond kan men dus wel een indruk krijgen over de frequentie van het plaveiselcelcarcinoom. Deze frequentie is nergens hetzelfde; de verschillen lijken met een aantal factoren samen te hangen, zoals geografische, geslachtelijke, etnische.

In tabel 1 wordt voor enkele landen het aantal geregistreerde nieuwe maligne neoplasmata in de mond per jaar, per 100.000 inwoners vermeld. De registratie vond plaats volgens code 143-145 van de ICD*; lippen, tong en orofarynx werden daarbij uitgesloten. De gegevens voor de tabel zijn grotendeels afkomstig uit publikaties van de UICC (Doll e.a., 1975). De auteurs wijzen erop dat in een aantal gebieden nog geen nauwkeurige registratie plaatsvindt.

Bij de man blijken meer maligne tumoren in de mond voor te komen dan bij de vrouw, uitgezonderd bij de in Israël geboren Joden. In deze etnische groep, bij wie nauwelijks alcoholisme voorkomt (Keller en Terris, 1965), treft men niet alleen in de mond, maar ook elders weinig maligne tumoren aan. In landen met een gemengde bevolking worden de blanken het meest getroffen. De hoge frequentie in de staat Bombay zou een gevolg kunnen zijn van de gewoonte om veel betel te kauwen. Voor Puerto Rico wordt het hoge alcoholverbruik van belang geacht, waarvan de eigengemaakte rum een groot deel vormt. Men meent dat maligne tumoren van de mond in Zuidoost-Azië een groot deel van het

*ICD: International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, opgesteld door de WHO (1957). Bij dit onderzoek werd de uitgave van de WHO (1973) gebruikt: "Application of the International Classification of Diseases to Dentistry and Stomatology".

TABEL 1

Aantal geregistreerde nieuwe maligne neoplasmata in de mond (code ICD 143-145) per 100.000 inwoners per jaar; tussen haakjes staat vermeld het totale aantal maligne neoplasmata per 100.000 inwoners per jaar (code ICD 140-205).

Regio	Periode	Man	Vrouw	Man:vrouw (voor de mond)
Bombay	1964-'66	4,1 (71,8)	3,1 (67,7)	1,3
V.S.				
Puerto Rico	1964-'66	5,7 (155,0)	2,1 (136,8)	2,7
Connecticut	1963-'65	4,6 (300,1)	1,8 (281,7)	2,6
Californië, blanken	1960-'64	3,4 (287,5)	1,8 (297,0)	1,9
Californië, negers	1960-'64	1,4 (186,0)	1,2 (167,9)	1,2
Texas en El Paso (niet-Latijnse deel der bevolking)	1960-'66	1,5 (223,2)	1,4 (245,2)	1,1
Zuid-Afrika (Kaapprovincie)				
blanken	1956-'59	5,1 (356,2)	1,2 (319,5)	4,25
gekleurden	1956-'59	0,8 (100,6)	0,4 (98,6)	2
Bantoës	1956-'59	3,8 (108,0)	0,0 (95,0)	
Nieuw-Zeeland				
Europeanen	1962-'66	1,5 (260,8)	0,4 (238,2)	3,75
Maori's	1962-'66	0,4 (107,1)	0,2 (120,9)	2
Frankrijk (departementen Gard, Var en Vaucluse) ¹	1963-'65	5,0 (407,0)	1,7 (360,0)	2,9
Engeland (Zuidw. deel)	1962-'65	2,1 (358,4)	0,8 (346,0)	2,6
Zweden	1962-'65	1,5 (298,9)	1,1 (314,6)	1,4
Denemarken	1958-'62	0,9 (291,5)	0,7 (310,4)	1,3
DDR ²	1966	0,6 (322,5)	0,3 (322,9)	2
Israël				
totale bevolking	1960-'66	0,8 (162,7)	0,6 (180,4)	1,3
in Israël geboren Joden	1960-'66	0,1 (29,6)	0,2 (31,9)	0,5
Nederland	1971	0,9 (394,2) ³ (man + vrouw)		2,3

¹Persoonlijke mededelingen uit het Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France (Dr. Hélène Sancho).

²Berndt en Wildner, 1971.

³Stichting Medische Registratie, Utrecht (1972). Doordat in Nederland nog geen sluitende medische registratie (kankerregistratie) bestaat, moest met een schatting (voor beide geslachten gezamenlijk) worden volstaan.

totale aantal kwaadaardige gezwellen uitmaken, maar volgens dit overzicht is het in de deelstaat Bombay minder dan 6%. Worden evenwel mondholte en farynx gezamenlijk bekeken (ICD 140-149), hetgeen meestal gebeurt, dan komt men in Bombay voor de man uit op 28% (20,2:71,8) en voor de vrouw op 12% (7,8:67,7) van het totale aantal maligne neoplasmata. Pindborg (1965) vond in Thailand en in een aantal deelstaten van India voor mannen en vrouwen samen waarden van respectievelijk 20% en 45%. In Zuidoost-Azië zou het totale aantal tumoren groter worden wanneer de gemiddelde levensduur van de bevolking,

die bijvoorbeeld in 1963 voor de Indiase man 48,7* jaar bedroeg, zou stijgen. Men treft daar de tumoren, evenals de precarcinomateuze afwijkingen, op gemiddeld jongere leeftijd aan dan o.a. in West-Europa. Srivastava (1975) beschreef een groep van 242 Indiase patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van wang en processus alveolaris van de onderkaak, van wie de helft jonger dan 50 jaar bleek te zijn. In het eigen onderzoek (par. 6.4.1) was 1/3 deel van de patiënten jonger dan 60 jaar.

In West-Europa valt de hoge frequentie in Frankrijk op en dan vooral bij de man. Waarschijnlijk is hier het hoge alcoholgebruik mede debet aan. Ook in Zuidwest-Engeland waar veel oude mensen (gepensioneerden) wonen, vindt men een hogere waarde dan elders in Europa en in de rest van Engeland.

2.2 Frequentie van het plaveiselcelcarcinoom van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak

Gegevens zoals in tabel 1 over de frequentie van maligne tumoren in de mond zijn voor het plaveiselcelcarcinoom van mondbodem en onderkaak niet afzonderlijk voorhanden. Uit de literatuurgegevens is wel het percentage bekend dat ze in bepaalde landen van het totale aantal in de mond uitmaken. Tabel 2 laat uitkomsten zien, die overigens per auteur verschillen. De variaties maken het trekken van algemeen geldende conclusies daarom niet mogelijk.

TABEL 2

Percentage plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en onderkaak van het totale aantal in de mond (ICD 143-145).

Mondbodem	% mondholte	man:vrouw
Wynder e.a., 1957 (New York)	27	11
Paymaster, 1962 (India)	7	onbekend
MacComb e.a., 1967 (Texas)	31	4,8
Martinez, 1969 (Puerto Rico)	35	6
Binnie e.a., 1972 (Engeland en Wales)	33	onbekend
Mondbodem + onderkaak	% mondholte	man:vrouw
Vogler e.a., 1962 (zuidelijke staten V.S.)	15	1,3
Sandler e.a., 1963 (V.S., oud-militairen)	66	—
MacComb e.a., 1967 (Texas)	63	onbekend
Moore en Catlin, 1967 (Louisville, V.S.)	75	onbekend
Pape, 1972 (West-Duitsland)	50	3
Binnie e.a., 1972 (Engeland en Wales)	47	onbekend

*Grote Winkler Prins Encyclopedie (1966-'75).

De uitkomst van 7% voor India valt uit de toon; de meeste carcinomen komen daar in het wangslimvlies voor, waarschijnlijk als gevolg van het veelvuldige contact met de betelpruim, die als regel in de omslagplooï wordt gehouden. In het onderzoek van Paymaster (1962) maakten ze 46% van het gezamenlijke aantal van mond, lippen en voorste 2/3 deel van de tong uit.

2.3 Dubbeltumoren

Wanneer bij een patiënt meer dan één primaire maligne tumor voorkomt, hetzij in hetzelfde orgaan of elders, spreekt men van 'dubbeltumoren'. Ze kunnen gelijktijdig of na elkaar optreden. Billroth, die het verschijnsel in 1879 beschreef, stelde als voorwaarde dat de tumoren in histologische bouw van elkaar moeten verschillen, zodat de mogelijkheid van recidief en/of metastase van de eerste tumor is uitgesloten. Wanneer ze in eenzelfde gebied of orgaan voorkomen en dezelfde histologische samenstelling hebben, kunnen ze toch als

TABEL 3

Aantal patiënten met de eerste primaire tumor in de mond (bijna altijd een plaveiselcelcarcinoom) bij wie een tweede primaire tumor ontstond in het bovenste 1/3 deel van de tractus respiratorius of tractus digestivus; het aantal daarvan in de mond wordt in enkele gevallen afzonderlijk vermeld.

	Aantal patiënten	2e Primaire tumor in bovenste 1/3 deel van tractus respiratorius of tractus digestivus		2e Primaire tumor alleen in de mond		Interval tussen 1e en 2e primaire tumor
		Aantal	%	Aantal	%	
Wynder e.a., 1957 (New York)						
mannen ¹	388	25	6	10	3	gem. 2 jaar
vrouwen	102	4	4	4	4	gem. 4 jaar
Moertel e.a., 1961 (V.S.)	732	119	16	64	9	mond: 21 simultaan 43 gem. 7,1 jaar rest onbekend
Moore, 1968 (Louisville, V.S.)	140	31	22			gem. 6 jaar
Marchetta e.a., 1965 (V.S.)	255	34	13			onbekend
Schipper, 1965 (Nederland)	184	34	18	21	11	onbekend
Thoma, 1970 (Texas)	187	30	16			onbekend
Cernea, Brochérou e.a., 1961 (Frankrijk)	456	23	5	4	1	2-84 maanden (12 < 1 jaar)

¹ Bij de overige onderzoekers betreft het mannen en vrouwen gezamenlijk.

dubbeltumoren beschouwd worden en niet als recidief, mits het tijdsinterval in hun ontstaan groot genoeg is. Voor het tongcarcinoom bijvoorbeeld moet volgens Steensma (1971) deze periode tenminste vijf jaar bedragen. De lengte van de termijn hangt zeer sterk af van de histologische bouw van de tumor. Vrijwel alle lokale recidieven van plaveiselcelcarcinomen in de mond worden binnen 3 jaar na behandeling van de primaire tumor manifest.

Bij patiënten die een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied hebben doorgemaakt, is de kans op het ontstaan van een tweede carcinoom in hetzelfde gebied groter dan in het algemeen verwacht kan worden (Marchetta e.a., 1965). Volgens Cook (1966) geldt het verhoogde risico voor het bovenste deel van de tractus respiratorius en de tractus digestivus met inbegrip van longen en slokdarm. In tabel 3 worden het percentage en het aantal patiënten met mondholtcarcinoom vermeld bij wie zich simultaan of later een tweede primair carcinoom in het bovenste 1/3 deel van de tractus respiratorius of van de tractus digestivus ontwikkelde; in bijna alle gevallen waren het plaveiselcelcarcinomen.

ETIOLOGIE VAN HET PLAVEISELCEL CARCINOOM VAN HET MONDSLIJMVLIES

3.1 Algemeen

De oorzaak voor het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen van het mondslijmvlies en ook elders is nog niet bekend. Bij de anamnese van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het bovenste deel van de tractus respiratorius en de tractus digestivus valt over het algemeen een langdurig en overmatig gebruik van tabak en/of alcohol op (Kissin, 1975). Hoewel hun werking nog onbekend is, veronderstelt men dat beide stoffen carcinogene eigenschappen bezitten. Bij bevolkingsgroepen die weinig tabak en alcohol gebruiken, komen minder plaveiselcelcarcinomen in het bovenste 1/3 deel van lucht- en spijsverteringswegen voor. Smart e.a. (1974) deden hierover een onderzoek gedurende de periode 1966-'70 in de staat Utah (V.S.), waar de bevolking van ruim 1 miljoen zielen voor meer dan 70% uit Mormonen bestaat: mensen die als gevolg van hun religieuze overtuiging weinig of geen tabak en alcohol gebruiken. Het sigarettenverbruik per hoofd bedroeg de helft van dat in de hele V.S., terwijl de alcoholconsumptie op 7 staten na het laagst van het land was. De frequentie van het longcarcinoom was bijna de helft (48%) lager: in Utah 18,2 en in de V.S. 34,8 per 100.000 inwoners per jaar. Voor het bovenste 1/3 deel van tractus respiratorius en tractus digestivus bedroegen de uitkomsten respectievelijk 7,5 en 11,3; voor Utah een reductie van 1/3 (34%). De patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in deze staat bleken meestal rokers te zijn.

Naast deze exogene factoren zouden nog enkele interne afwijkingen van etiologisch belang kunnen zijn (par. 3.3).

3.2 Exogene factoren: tabak en alcohol

3.2.1 *Tabak*3.2.1.1 *Tabaksgebruik in het algemeen*

Volgens Wynder e.a. (1957) en Vogler e.a. (1962) is elke vorm van tabaksgebruik schadelijk voor het mondslijmvlies. Sigaretten zouden hier het minst schadelijk zijn omdat als gevolg van inhaleren de rook snel in de longen terecht komt en dus maar kort in de mond verblijft. Volgens de auteurs komt de rook van sigaren en pijp daarentegen in 59% der gevallen niet verder dan de mondholte. Lemon e.a. (1964) gingen de doodsoorzaak na bij een groep van bijna 50.000 Zevendedagsadventisten, mensen die, net als Mormonen, uit religieuze overwegingen tabak noch alcohol gebruiken. Bij vergelijking van hun uitkomsten

TABEL 4

Percentage doodsoorzaken gevormd door plaveiselcelcarcinomen van respectievelijk longen en mondholte plus farynx bij een studiegroep van 50.000 Zevendedagsadventisten en een identieke controlegroep met de procentuele vermindering in de studiegroep ten opzichte van de controlegroep (Lemon e.a., 1964).

		Studiegroep (Zevendedags- adventisten)	Vermindering in % ten opzichte van de controlegroep	Controlegroep
man	longen	5,8	58	13,8
	mond + farynx	0,4	89	3,5
vrouw	longen	1,6	33	2,4
	mond + farynx	0,5	62	1,3

met die van een verder identieke controlegroep bleek dat plaveiselcelcarcinomen van mond, farynx en longen bij Zevendedagsadventisten in een aanzienlijk kleiner percentage de doodsoorzaak vormden (tabel 4).

De onderzoekers weten de lagere uitkomsten bij de Zevendedagsadventisten aan het feit dat zij *geen* tabak gebruikten. Van het kleine aantal van 14 patiënten dat toch aan een carcinoom overleed, hadden 10 tabak gebruikt *voordat* ze tot de religieuze groep toetraden.

3.2.1.2 Pruimen

Zoals in tabel 1 te zien is, komt het mondholtecarcinoom in Bombay meer voor dan in de meeste andere gebieden. Men veronderstelt dat dit voor andere deelstaten van India ook het geval is. De verhoogde frequentie wordt in verband gebracht met het pruimen van 'pan' (betelpruim), in Indonesië bekend onder de naam sirihpruim. De pruim bestaat uit een mengsel van betelnoot en gebluste kalk, dat in het betelblad wordt gerold. De pruim wordt urenleng in de mond gehouden en dan meestal in de omslagplooï. Niblock (1902) en Fells (1908) vestigden de aandacht op de carcinogene werking van deze gewoonte. Turner (1923) had in Travancore (India) nog nooit een mondholtecarcinoom gezien bij niet-pruimers. Paymaster (1962) vond bij 4212 Indiase patiënten met mondholtecarcinoom 1537 (36%) betelpruimers. Bij 1937 (46%) was de tumor op het wangslimvlies gelokaliseerd, welk hoog percentage waarschijnlijk het gevolg is van het directe contact mucosa-carcinogene agentia (par. 2.2). Atkinson e.a. (1964) en Hirayama (1965) meenden overigens dat de carcinogene werking aan de kalk moest worden toegeschreven. Atkinson beweerde verder nog dat de betelnoot op zichzelf geen schadelijke invloed zou hebben. Suri e.a. (1971) konden door applicatie van een betelnootextract in de wangzakken van hamsters carcinomen opwekken (bij 8 van de 21). Bij gebruik van een extract uit betelnoot plus tabak nam het aantal toe (16 van de 21). Zij meenden dat tabak de werking van het carcinogene agens in de betelnoot zou versterken.

Rosenfeld en Callaway (1963) en Brown e.a. (1965) constateerden dat bij de blanke bevolking in de zuidelijke staten van de V.S., afhankelijk van de sociale

status, ook vrouwen intensief tabak pruimden. Zij vonden dat respectievelijk 47% en 41% van alle mondholtecarcinomen hier bij de vrouw voorkwam. Volgens Vogler e.a. (1962) heeft de daar gebruikte 'snuff' (= fijn gemalen tabak) een duidelijk carcinogene invloed. Het gebruik ervan bleek bij vrouwen met een mondholtecarcinoom opvallend groter te zijn dan bij de controlegroepen.

Smith (1975) kon 1550 pruimers en snufgebruikers 10 jaar lang controleren. Gedurende die tijd ontstond in de groep geen enkel carcinoom. Hij veronderstelde dat tabak op zichzelf geen carcinogene werking zou hebben. Zijn uitspraak vormt een duidelijke tegenstelling met de resultaten van de voorgaande onderzoekers.

3.2.1.3 Roken

Evenals de betelpruim schijnt de in India heersende gewoonte om 'bidi' (= in de zon gedroogde en ongefermenteerde tabak) te roken van carcinogeen belang te zijn (Paymaster, 1962). In paragraaf 3.2.1.1 werd reeds vermeld dat voor het mondslijmvlies het roken van sigaren en pijp schadelijker is dan van sigaretten. Verder zijn de gebruikte hoeveelheden van belang (par. 3.2.1.4).

Borota e.a. (1964) vonden bij 1006 bejaarden die rookten, 9 carcinomen in de mond en bij de overige 523 niet-rokers maar 1. Moore (1965) vervolgde gedurende minimaal 3 jaar 140 patiënten bij wie een mondholtecarcinoom was gecureerd. Hiervan rookten 117; 43 stopten de gewoonte na behandeling. Vier (9%) van degenen die het roken hadden gestaakt, kregen een tweede primaire tumor in het bovenste deel van de tractus respiratorius of tractus digestivus. Bij de overige 74 die bleven roken, bedroeg het aantal 27 (36%). Een aparte wijze van roken, die o.a. in het Caribische gebied en in India wordt aangetroffen, is 'reversed smoking'. Bij deze gewoonte wordt het brandende eind van de sigaar of sigaret in de mond gestoken. In India worden daarvoor 'chutta's' (thuis gefabriceerde sigaren) gebruikt. Bij regelmatig gebruik treedt 'nicotine stomatitis' op met duidelijke histologische veranderingen. Reddy e.a. (1971) deden bij 113 chuttagebruikers een proefexcisie uit het palatum durum en vonden daarin, naast atypie en sterke verhoorning, bij 3 (3%) patiënten een micro-invasief plaveiselcelcarcinoom. De carcinomen kwamen, zoals Ramulu e.a. (1973) eveneens vaststelden, alle op het harde gehemelte voor.

3.2.1.4 Relatief tabaksverbruik

Uit de enkele voorhanden zijnde publikaties werd tabel 5 samengesteld, waaruit overigens alleen maar een indruk over het tabaksverbruik wordt verkregen. Het is een vergelijking tussen de gebruikte hoeveelheden in studiegroepen, die bestonden uit patiënten met een histologisch aangetoond plaveiselcelcarcinoom en vergelijkbare controlegroepen. In de drie Amerikaanse onderzoeken werden de hoeveelheden verbruikte tabak uitgedrukt in aantallen sigaretten. De quanta tabak, geconsumeerd bij het roken van sigaar en pijp en bij het pruimen, werden gedeeld door de hoeveelheid tabak van één sigaret. Een exacte uitkomst werd op deze manier niet verkregen; de onnauwkeurigheid verminderde door het feit dat de meeste tabak in de vorm van sigaretten werd gebruikt.

TABEL 5

Tabaksverbruik, uitgedrukt in de hoeveelheid van één sigaret, bij studiegroepen bestaande uit patiënten met een histologisch aangetoond plaveiselcelcarcinoom en bij vergelijkbare controlegroepen. Tussen haakjes is het percentage van de controlegroep vermeld.

	Geslacht	Plaats tumor	Aantal patiënten	Niet-rokers		< 20 sigaretten per dag		> 20 sigaretten per dag		Onbekend	
				Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Wynder e.a., 1957 (New York)	M	{mond mondbodem	208	2	1 (10)	93	45 (53)	113	54 (37)	0	0 (0)
			86	0	0 ¹	35	41	51	59	0	0
	V	{mond lippen tonsillen farynx	59	24	41 (70)	28	47 (28)	7	12 (2)	0	0 (0)
Keller en Terris, 1965 (V.S.)	M	{mond tong farynx	598	27	5 (15)	70	12 (17)	414	69 (48)	87	15 (20)
Martinez, 1969 (Puerto Rico)	M	{mond lippen tong	115	9	8 (12)	66	57 (59)	31	27 (15)	9	8 (14)
	V	{mond lippen tong	38	12	32 (39)	18	47 (42)	7	18 (3)	1	3 (16)

¹Geen aparte controlegroep voor de mondbodem.

Het bleek dat het percentage niet-rokers in de studiegroep kleiner was dan in de controlegroep. Voor sterke rokers (> 20 sigaretten per dag) gold het omgekeerde, dat wil zeggen procentueel waren meer sterke rokers bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom dan in de controlegroep. Voor de matige rokers (< 20 sigaretten per dag) leken de uitkomsten in de controlegroep iets hoger. Cernea, Guilbert e.a. (1975) vonden dat in hun groep van 456 patiënten met een mondholtcarcinoom 90% meer dan 10 sigaretten per dag rookte.

Ter afsluiting volgen enkele summiere gegevens betreffende rokers en niet-rokers uit Engeland en West-Duitsland, nagegaan bij groepen mensen die geen carcinoom van het bovenste deel van de tractus respiratorius of tractus digestivus hadden. Gegevens over verbruikte hoeveelheden waren niet bekend.

TABEL 6

Percentages rokers en niet-rokers voor respectievelijk Engeland en West-Duitsland.

	Geslacht	Leeftijd	Rokers	Niet-rokers
Rapport Royal College Surgeons, 1971 (bewerkt door Meinsma, 1972)				
	M	alle leeftijden	70	30
	V	20-40 jaar	50	50
	V	ca. 70 jaar	25	75
West-Duitsland (Pape, 1972) ¹				
	M	gem. 77 jaar	70	30
	V	gem. 77 jaar	6	94

¹De gegevens zijn afkomstig uit een onderzoek naar precancereuze afwijkingen in enkele bejaardentehuizen; de hoge gemiddelde leeftijd wordt nu begrijpelijk.

3.2.2 Alcohol

3.2.2.1 Algemeen

In een rapport van de WHO (1964) werd gewezen op de samenhang tussen overmatig gebruik van alcoholhoudende dranken en het voorkomen van carcinomen van mond, larynx en oesophagus. Ketcham e.a. (1963) vonden bij dierproeven dat pure alcohol (C₂H₅OH) geen carcinogene werking had. Vitale en Gottlieb (1975) veronderstelden dat het effect pas optrad in combinatie met andere factoren, zoals:

- gebruik van tabak;
- andere in alcoholische dranken voorkomende stoffen met carcinogene eigenschappen;
- deficiënte voeding, waardoor de stofwisseling in de mucosa gestoord wordt. Door de beschadigingen zou het slijmvlies dan gevoeliger worden voor carcinogene agentia.

Dat alcohol niet het enige carcinogeen is laat de situatie in India zien. Hoewel daar nauwelijks alcoholica gedronken worden, komt het mondholtcarcinoom vaak voor. Perriman (1973) vond bij een groep van 169 Iraakse patiënten

met een plaveiselcelcarcinoom in de mond slechts 5 (3%) gebruikers van alcoholhoudende dranken. Flamant e.a. (1964) en Kissin (1975) menen dat de invloed van alcohol het grootst is op plaatsen waar de stof direct met de mucosa in contact komt. Zij hadden dan ook bij patiënten met een carcinoom van mondbodem, hypofarynx en oesophagus een hoog alcoholverbruik vastgesteld.

3.2.2.2 Carcinogene invloed van alcohol

Wanneer men uitgaat van de uitspraak in paragraaf 3.2.2.1 betreffende de grootste invloed van alcohol bij direct contact, zijn enkele waarnemingen in Frankrijk van belang. Dargent en Papillon (1955) stelden dat 90% der Franse mannen dagelijks 1-2 liter wijn consumeert; voor de vrouwen schijnt deze hoeveelheid aanzienlijk kleiner te zijn. Hoewel de auteurs daar geen mededeling over doen, wordt daarnaast nog een onbekende hoeveelheid sterke drank genuttigd. Het mondbodemcarcinoom zou dan ook veel meer bij de man moeten voorkomen. Hun groep van 454 patiënten met een dergelijke tumor bestond uit 443 mannen en slechts 11 vrouwen, zodat de verhouding man:vrouw 40:1 bedroeg. Reverdy en Courtial (1947) hadden in hun groep van 273 patiënten met een mondbodemcarcinoom 264 mannen en 9 vrouwen, wat neerkomt op een verhouding van 29:1. Flamant e.a. (1964) vonden bij 4145 Franse patiënten met een carcinoom van de mond een verhouding man:vrouw van 8,6:1, terwijl voor de mondbodem alléén de uitkomst 24,5:1 was. Sundby (1967) deed een prospectief onderzoek bij 1722 mannen die in Oslo gedurende de periode 1925-'40 voor alcoholisme behandeld werden. Bij de controle, die tot 1963 kon worden voortgezet, bleek dat 22 van hen tengevolge van een mondholtcarcinoom overleden. Volgens berekeningen bij een controlegroep had dit aantal maar 2 mogen bedragen. Farr en Arthur (1972) constateerden in de V.S. bij 688 (49%) patiënten uit een groep van 1405 met een plaveiselcelcarcinoom van mond en farynx een overmatig alcoholgebruik, terwijl dat voor de hele bevolking 4% zou bedragen. Cernea, Guilbert e.a. (1975) stelden in hun groep van 456 patiënten met een mondbodemcarcinoom vast dat 80% van hen een zekere graad van alcoholisme vertoonden.

3.2.2.3 Relatief alcoholverbruik

Om een indruk van het alcoholverbruik te krijgen is men aangewezen op de onderzoeken van Wynder, Keller en Martinez, net als voor de tabaksconsumptie. In tabel 7 worden per auteur de uitkomsten van studiegroepen vergeleken met die van controlegroepen betreffende het aantal patiënten dat helemaal geen alcohol gebruikte en het aantal dat dagelijks een bepaald quantum of meer nuttigde. Het zijn dezelfde groepen als in paragraaf 3.2.1.4 (tabel 5) betreffende het tabaksverbruik. De consumptie kan het beste worden weergegeven in grammen pure alcohol. Wanneer men de hoeveelheid pure alcohol in een bepaalde drank wil berekenen moet het quantum daarvan in geval van whisky en andere sterke dranken door de factor 2,5 gedeeld worden (het alcoholgehalte van deze dranken bedraagt 40%). Voor wijn is dit getal 8,3 (12% alcohol) en voor bier 20 (5% alcohol).

TABEL 7
Alcoholverbruik, uitgedrukt in grammen pure alcohol, bij studiegroepen bestaande uit patiënten met een histologisch aangetoond plaveiselcelcarcinoom en bij vergelijkbare controlegroepen. Tussen haakjes is het percentage van de controlegroep vermeld.

	Geslacht	Plaats tumor	Aantal patiënten	Geen alcohol		< 67,5 g per dag		> 67,5 g per dag		Onbekend	
				Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Wynder e.a., 1937 (New York)	M	{mond mondbodem	208 86	7 1	3 (6) 1 ¹	133 48	64 (82) 56	68 37	33 (12) 43	0 0	0 (0) 0
Keller en Terris, 1965 (V.S.)	M	{mond tong farynx mondbodem	598 160	53	9 (20)	233	39 (47)	258	43 (20)	54	9 (13)
Martinez, 1969 (Puerto Rico)	M	{mond lippen tong	115	18	16 (18)	24	21 (41)	73	63 (41)	0	0 (0)
	V	{mond lippen tong	38	27	71 (74)	7	18 (24)	4	11 (3)	0	0 (0)

¹Geen aparte controlegroep voor de mondbodem.

In principe krijgt men dezelfde uitkomsten als bij de tabak. In de studiegroep is het percentage niet-drinkers kleiner dan in de controlegroep, terwijl dat voor de sterke drinkers groter is. Bij patiënten met een mondbodemcarcinoom is het percentage sterke drinkers het hoogst. In de controlegroep zijn er percentsgewijs meer matige drinkers dan in de studiegroep.

3.2.2.4 Soorten drank

Wynder e.a. (1957) en Vogler e.a. (1962) vonden dat bij gebruik van whisky en andere sterke dranken het risico op het ontstaan van een mondholtcarcinoom groter was dan bij dat van wijn en bier, bij gelijke hoeveelheden pure alcohol. De hypothese van Kissin (1975) dat het direct contact alcohol-mucosa van belang is, steunt deze uitspraak. Keller en Terris (1965) en Martínez (1969) stelden vast dat meestal meer dan één soort drank gebruikt werd.

3.2.3 Tabak en alcohol

De carcinogene werking van elke stof afzonderlijk is meestal niet na te gaan omdat ze vaak in combinatie worden gebruikt. Meestal zijn sterke drinkers ook sterke rokers (Alford en Klopp, 1958; Merrill, 1965 en Dikkenberg, 1973). Het omgekeerde komt minder voor, met andere woorden, rokers zijn lang niet altijd drinkers. Keller en Terris (1965) gingen in hun studie- en controlegroep (tabel 5 en 7) het onderlinge verband na tussen het verbruik van tabak en dat van alcohol. Van 134 patiënten die dagelijks een hoeveelheid tabak gebruikten overeenkomend met die van 40 sigaretten of meer, dronken 59 (44%) per dag een quantum alcoholica dat tenminste 45 g pure alcohol bevatte. Voor de controlegroep bedroeg de uitkomst 24%. Van 154 patiënten, die 45 g pure alcohol of meer nuttigden, gebruikten 62 (40%) een hoeveelheid tabak variërend van 20-40 sigaretten en 35 (23%) een quantum van 40 sigaretten of meer. Voor de controlegroep bedroegen de uitkomsten respectievelijk 40% en 14%. Rothman en Keller (1972) berekenden de risicofactor om een carcinoom van mond en farynx te krijgen bij dagelijks gebruik van bepaalde hoeveelheden alcohol en sigaretten (tabel 8).

Met een toenemend dagelijks gebruik van beide stoffen bleek de kans op het ontstaan van een carcinoom aanzienlijk groter te worden. Volgens de auteurs

TABEL 8

Risicofactor voor het ontstaan van een carcinoom van mond en farynx bij dagelijks gebruik van bepaalde hoeveelheden alcohol en tabak (Rothman en Keller, 1972).

	Niet roken	20-40 sigaretten per dag	40 sigaretten per dag
Geen alcoholgebruik	1	1,43	2,43
45 g alcohol per dag	2,33	9,59	15,50

kon hier sprake zijn van een synergetisch effect, hoewel zij de mogelijkheid van een zuiver additieve werking niet uitsloten. Kissin e.a. (1975) stelden bij een na-onderzoek van ruim 3000 alcoholisten vast dat patiënten bij wie een carcinoom in het hoofd-halsgebied was ontstaan gedurende langere tijd en in grotere hoeveelheden alcohol en tabak hadden gebruikt dan de controlegroep, bij wie geen carcinoom was ontstaan.

Wat volgens Wynder en Mabuchi (1972) voor de larynx geldt is wellicht ook voor de mond van belang, namelijk dat veel roken het larynxcarcinoom kan opwekken en dat veel drinken door synergetische werking het ontstaan bevordert. Baron en Gaillard (1969) veronderstelden, na onderzoek van 100 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het bovenste deel van de lucht- en spijsverteringswegen, dat tabak van etiologisch belang was. Gebruik van alcohol en het bestaan van een slechte mondhygiëne zouden volgens hen alleen maar predisponerend werken.

3.3 Endogene factoren

3.3.1 Levercirrose

Dargent en Papillon (1955) verrichtten bij 20 patiënten met mondbodemcarcinoom een leverbiopsie: 17 bleken aan steatose en/of cirrose te lijden. Keller en Terris (1965) vonden levercirrose bij 114 (19%) patiënten uit hun groep van 598 met een plaveiselcelcarcinoom in mond of farynx, terwijl het aantal bij een even grote controlegroep 55 (9%) bedroeg. Voor de mondbodem alleen waren de uitkomsten voor studie- en controlegroep respectievelijk 26% (41/160) en 10% (16/160). Pretzel e.a. (1964) concludeerden uit proeven bij muizen dat in geval van leverbeschadigingen de benzopyrenen minder snel en onvolledig werden afgebroken. Daardoor zouden deze carcinogene stoffen, die o.a. in tabaksteer voorkomen, langer in mucosa en bloedbaan verblijven. Indien deze veronderstelling juist is, zullen in gebieden waar veel levercirrose voorkomt (zoals Frankrijk) meer carcinomen moeten worden aangetroffen. Nadere gegevens waren niet voorhanden; zoals tabel 1 laat zien, is de frequentie van alle maligne tumoren tezamen in Frankrijk wel het hoogst.

Misschien heeft levercirrose weinig invloed op het ontstaan van een carcinoom en moet het gelijktijdig voorkomen daarvan met een plaveiselcelcarcinoom in het bovenste deel van de tractus respiratorius en tractus digestivus eerder beschouwd worden als een gevolg van het in deze gevallen verhoogde alcoholverbruik (Schwartz e.a., 1966).

3.3.2 Syphilis

In het verleden werd het voorkomen van lues van etiologisch belang geacht voor het tongcarcinoom (Levin e.a., 1942, Wynder e.a., 1957). Anastassov en

Chpatov (1965) vonden bij onderzoek van 426 Bulgaarse patiënten die aan lues leden of geleden hadden, dat de frequentie van precancereuze afwijkingen en carcinomen in de mond niet verhoogd was. Keller (1967) vond bij 408 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van mond- of keelholte 24 maal (6%) lues en bij de even grote controlegroep 19 maal (5%). Steensma (1971) constateerde dat lues voor het tongcarcinoom niet van etiologisch, maar wel van prognostisch belang was.

3.3.3 Plummer-Vinson syndroom

Het Plummer-Vinson syndroom, gekenmerkt door een hypochrome en microcytaire anemie, glossitis, dysphagie en achylia gastrica, wordt van belang geacht bij het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen in het bovenste deel van de tractus respiratorius en tractus digestivus. De afwijking komt bij vrouwen van jonge en middelbare leeftijd voor en dan voornamelijk in Zweden. Zoals tabel 1 laat zien, is in dit land de frequentie van het mondholtcarcinoom voor de vrouw met een waarde van 1,1 per 10^5 inwoners per jaar hoger dan in de andere genoemde Europese landen, uitgezonderd Frankrijk (1,7 per 10^5 inwoners per jaar).

3.3.4 Andere factoren

Martin en Koop (1942) gingen bij 100 patiënten met mondholtcarcinoom in de V.S. het gebruik van vitamine B na. Bij vergelijking van hun uitkomsten met die uit controlegroepen bleek dat de meeste patiënten aan een matige tot ernstige hypovitaminose-B leden. Zij beschouwden de hierbij optredende ontstekingsachtige veranderingen van het slijmvlies als precancereus. Men kan zich voorstellen dat bij alcoholisten meer hypovitaminosen voorkomen dan bij mensen die geen of nauwelijks alcohol gebruiken. De oorzaak van het tekort aan vitaminen moet naar alle waarschijnlijkheid gezocht worden in de deficiënte voeding.

Keller (1967) vond in de studiegroep (zie tabel 5 en 7) 19 maal (5%) diabetes mellitus en in de controlegroep 44 maal (11%). Er bestond een negatieve associatie, zodat de ziekte hier niet van etiologisch belang geacht werd.

Men veronderstelt dat als gevolg van sommige interne afwijkingen, bijvoorbeeld de levercirrose en het Plummer-Vinson syndroom, zodanige veranderingen in de mucosa ontstaan die haar gevoeligheid voor carcinogene agentia, zoals tabak en alcohol, vergroten.

HOOFDSTUK 4

DIAGNOSTIEK VAN HET PLAVEISELCEL CARCINOOM VAN HET MOND-SLIJMVLIES

4.1 Algemeen

Om de kans op genezing te vergroten is het noodzakelijk het plaveiselcelcarcinoom zo vroeg mogelijk te diagnostiseren. Hoe kleiner de tumoren, hoe groter het percentage 5-jaars overlevingen (Spiro en Frazell, 1968; Spiessl, 1972). Breur (1951) schreef dat de medicus-practicus en de tandarts een niet te onderschatten taak hebben bij de profylaxe en de vroege diagnostiek van het mondholtcarcinoom. Bij de halfjaarlijkse gebitsinspectie dient de tandarts dan ook de mondholt, tong, lippen en farynx te onderzoeken, evenals het gelaat en de regionale lymfeklieren. Mensen die een volledige gebitsprothese hebben, onttrekken zich ten onrechte aan regelmatige controle. Het betreft hier voornamelijk de ouderen, bij wie juist de frequentie van het plaveiselcelcarcinoom aanzienlijk groter is dan bij de jongeren. De oudere groep dient dan ook regelmatig en met extra aandacht door de tandarts gecontroleerd te worden. Speciale zorg moet worden besteed aan degenen die een groter risico lopen een plaveiselcelcarcinoom te krijgen ('high risk' groep), zoals:

- ouder dan 50 jaar en dan vooral mannen;
- een langdurig en sterk gebruik van tabak en/of alcohol in de anamnese (par. 3.2);
- aanwezigheid van premaligne afwijkingen (par. 4.3);
- eerder een plaveiselcelcarcinoom in het bovenste deel van de tractus respiratorius of tractus digestivus hebben gehad (par. 2.3).

Jaarlijks komen in Nederland ca. 400 nieuwe gevallen van plaveiselcelcarcinoom van mond- en keelholte voor. Zou de Nederlandse tandarts in de gelegenheid zijn al deze tumoren te zien, dan houdt het op een aantal van 4000 tandartsen in dat hij er gemiddeld eens in de 10 jaar mee geconfronteerd kan worden. Het is begrijpelijk dat door gebrek aan diagnostische ervaring een dergelijk proces gemakkelijk kan worden miskend. Daarom dient aan de uitspraak van Steensma (1971) herinnerd te worden: "Elke zwelling, zweer, wrat of witte verdikking in of op de tong, dan wel elders in de mondholt moet beschouwd worden als kanker, totdat het tegendeel bewezen wordt". De handleiding van de FDI (Fédération Dentaire Internationale), die in 1971 werd uitgegeven en handelt over de diagnostiek van maligne slijmvliesafwijkingen in de mond, is hier van belang.

4.2 Diagnostische hulpmiddelen

4.2.1 Anamnese

Bij de anamnese dient op de volgende punten gelet te worden, vooral bij patiënten die in de 'high risk' groep thuishoren (par. 4.1):

- een in grootte toenemende zwelling die al of niet pijnlijk is;
- een slecht genezende en eventueel foetide extractiewond;
- een ulcus dat ondanks therapeutische maatregelen niet geneest;
- los gaan staan van één of meer gebitselementen waarvan een parodontopathie niet de oorzaak is;
- vermindering van smaak- en/of reukvermogen;
- geleidelijk toenemende trismus;
- stoornissen in sensibiliteit en/of motoriek in de mondholte of omgeving.

Een ulcus dat veroorzaakt wordt door druk van een te lange protheserand moet één week na correctie van de rand of na het uitlaten van de prothese verdwenen zijn. De nu volgende ziektegeschiedenis illustreert de gevolgen die zich bij uitblijven van de controle kunnen voordoen.

Een 61-jarige man had al een jaar lang vage pijn in de onderkaak links. Sinds enkele maanden bevond zich een zweertje achter in de mond aan dezelfde kant. Patiënt rookte meer dan 20 sigaretten per dag en nuttigde dagelijks enkele glazen sherry. Een tandtechnicus had de protheserand korter gemaakt; de afwijking was daarna niet meer gecontroleerd. Wegens het voortduren van de klachten werd patiënt verwezen. Bij onderzoek bleken enkele submandibulaire lymfeklieren links palpabel te zijn, die vrij hard aanvoelden. In de mond was op het linker trigonum retromolare een 1-1,5 cm groot ulcus waarneembaar met een bloemkoolachtig aspect en afgewisseld door kleine erythemateuze zones (fig. 1A). De proefexcisie werd door de patholoog-anatoom als volgt beschreven (afdeling Pathologische Anatomie (PA), Universiteit van Amsterdam, T6114-76): "Weefselstukje bekleed met meerlagig, niet verhoornend plaveiselepitheel, dat in een infiltratief groeiend carcinoom overgaat. Het is grotendeels van een spinocellulair type, dat veel hoornvorming vertoont. Er bestaat een sterke cel- en kernpolymorfie met verschillende mitosen. De tumor infiltreert het onderliggende weefsel in grote, soliede velden. Diagnose: goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom." (fig. 1B).

Een strenge controle geldt bijvoorbeeld ook voor een tongulcus waaraan een scherpe rand of knobbel van een gebitselement, vulling of partiële gebitsprothese debet lijkt te zijn. Na correctie of eliminatie van de vermeende oorzaak dient de afwijking snel te genezen. Het epitheeldefect zoals dat bij afters voorkomt, geneest spontaan na 7-10 dagen. In geval van persistentie moet, nadat de mogelijkheid van een specifieke infectie is uitgesloten, aan een plaveiselcelcarcinoom gedacht worden.



Fig. 1A. Niet genezend ulcus op het linker trigonum retromolare bij een 61-jarige man.

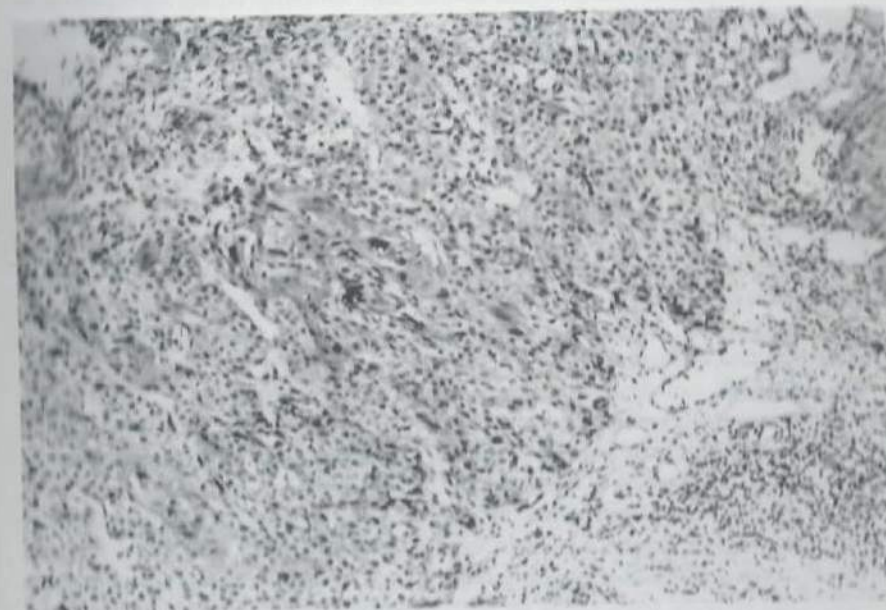


Fig. 1B. Proefexcisie uit de rand van het ulcus met als diagnose: goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (toesprongelijke vergroting 80 x).

4.2.2 Inspectie en palpatie

De mondholte leent zich bij vergelijking met andere lichaamsholten uitstekend voor klinisch onderzoek. Volgens Sandler e.a. (1963) vormen verdikt en witachtig weefsel, afgewisseld door erythemateuze gebieden, met geïndureerde rand, ulceratie en fixatie aan de omliggende weefsels diagnostische kenmerken voor het plaveiselcelcarcinoom.

Palpatie (bimanueel) geeft bij de meer scherp begrensde tumoren een indruk over de uitbreiding, maar bij de sterk infiltrerende kan de grens van het door tumor aangetaste gebied ver buiten de voelbare rand van de afwijking liggen. In geval van sterke uitbreiding naar dorsaal of bij de aanwezigheid van trismus, waarbij de kauwspieren dan meestal door tumorweefsel zijn geïnfilteerd, is het raadzaam het onderzoek onder algemene anesthesie uit te voeren. Tegelijkertijd kunnen dan op verschillende plaatsen bipten worden genomen, waardoor meer bekend wordt over diepte en wijze van infiltratie van de tumor. Een dergelijk onderzoek werd o.a. door Lee en Wilson (1973) gepropageerd. In plaats van narcose kan basale anesthesie worden toegepast met daaraan voorafgaande toediening van sedativa. De injectie wordt het bij foramen ovale gegeven en dient ver buiten het tumorgebied te liggen.

Bij onderzoek van de lymfeklieren wordt, evenals bij het nagaan van de uitbreiding van de primaire tumor in de mondbodem, bimanueel (intra- en extra-oraal) gepalpeerd. De klieren aan de andere kant dienen eveneens gepalpeerd te worden. Bij palpabele lymfeklieren dienen hun aantal, grootte, consistentie en het al of niet gefixeerd zijn vastgesteld te worden, zover dat mogelijk is. Kleine metastasen zijn bij palpatie echter niet te voelen, zeker niet in de diep gelegen halslymfeklieren. Ontstoken lymfeklieren of door de tumor gestuwde speekselklieren kunnen de indruk van metastasen wekken (par. 5.4.2).

4.2.3 Röntgenonderzoek

Röntgenfoto's zijn van belang om de aanwezigheid en mate van botinfiltratie na te gaan; de uitslag bepaalt mede de therapie. Een negatieve bevinding sluit aantasting van het bot zeker niet uit en vooral niet van het periost. Cady en Catlin (1969) verrichtten bij 63 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de processus alveolaris, waarvan de röntgenfoto's geen afwijkingen toonden, pathologisch-anatomisch onderzoek van het operatiepreparaat. Het bleek dat zich bij 21 (33%) tumorweefsel in het bot bevond. Naar alle waarschijnlijkheid had men hier met dunne uitlopers te doen, die via de foramina infiltreerden en zich perineuraal uitbreidden. Daarom dient een gedetailleerd röntgenonderzoek plaats te vinden. Routine-opnamen, zoals de overzichtsfoto van de onderkaak volgens Eisler en het orthopantomogram, zijn onvoldoende. Tangentieel genomen foto's onder langs de plaats waar de tumor aan de mandibula lijkt vast te zitten, bieden meer informatie. Verder zijn planigrammen en intra-oraal gemaakte foto's, zoals tand- en occlusaalfoto's, voor het weergeven van details van belang.

Ondanks uitgebreid röntgenonderzoek wordt groei van tumorweefsel via het foramen mentale langs de nervus alveolaris inferior in de canalis mandibularis lang niet altijd zichtbaar, ook al hebben de sprieten zich over talrijke centimeters in het kanaal uitgebreid. Daardoor kan tumorweefsel geheel buiten verwachting in het resectievlak van de onderkaak voorkomen, zoals beschreven door Southam (1970) en vermeld aan het einde van paragraaf 5.3.3.

Op de röntgenfoto's kan het door een plaveiselcelcarcinoom veroorzaakte defect vrij circumsript lijken. Meestal zijn de contouren rafelig met een 'mottig' aspect dat veroorzaakt wordt door onregelmatige en wazig begrensde opheleringen.

4.2.4 Weefselonderzoek

Voor de diagnose is weefselonderzoek altijd noodzakelijk, ook al is het klinische beeld nog zo suggestief. Bij een proefexcisie dient een korte samenvatting gevoegd te worden van de anamnestiche en klinische gegevens, evenals een schets van de tumor met daarop aangegeven de plaats van excisie. De eisen waaraan een proefexcisie moet voldoen, worden in dit hoofdstuk nog vermeld. Het belang van de biopsie blijkt nog eens uit de verkort weergegeven ziektegeschiedenis van de patiënten A en B (afdeling Mondheilkunde, Universiteit van Amsterdam).

A. 85-jarige vrouw. Sinds 3 maanden zwelling op de onderkaak rechts, af en toe lichte pijn ter plaatse. Elders vond extractie van enkele kiezen plaats, terwijl antibiotica werden voorgeschreven. Regionale lymfeklieren niet palpabel. Onregelmatige zwelling op de processus alveolaris rechts onder, hyperemisch en bloemkoolachtig aspect met ulceratie (fig. 2A). Röntgenfoto: geen afwijkingen (fig. 2B). In eerste instantie werd aan een *plaveiselcelcarcinoom* gedacht. Weefselonderzoek (afdeling PA, Universiteit van Amsterdam, T2739-64): "Ulcereerend oppervlak met necrose en ontstekingsinfiltraat. In de diepte granulatieweefsel met massaal, rondkernig ontstekingsinfiltraat. Geen tekenen van tumorgroei. Diagnose: ontsteking met veel necrose." (fig. 2C, D). Er werd geen therapie ingesteld; patiënte onttrok zich aan controle. Bij latere informatie bleek dat de afwijking na enkele maanden spontaan verdwenen was.

B. 47-jarige vrouw. Zestien jaar geleden kreeg patiënte een volledige gebitsprothese. Sinds 4 weken 'wild vlees' op de onderkaak rechts, geen pijn. Regionale lymfeklieren niet palpabel. Evenals bij patiënte A een bloemkoolachtige en ulcererende zwelling op de processus alveolaris rechts onder, breed gesteed, ca. 2 cm in doorsnee, bij aanraken bloedend. Geen infiltratie in de omgeving (fig. 3A). Röntgenfoto's: geringe botresorptie van de processus alveolaris regio 4 5, 4 6 (P₂ M₁ id) (fig. 3B). In eerste instantie werd weer aan *plaveiselcelcarcinoom* gedacht. Weefselonderzoek (afdeling PA, Universiteit van Amsterdam, T2055-74): "Redelijk goed gedifferentieerd, maar toch abnormaal plaveisel-epitheel met polymorfie en polychromasie, hyperkeratose en dyskeratose. In het stroma een niet-specifieke ontsteking. Er lijkt een licht papillaire bouw te

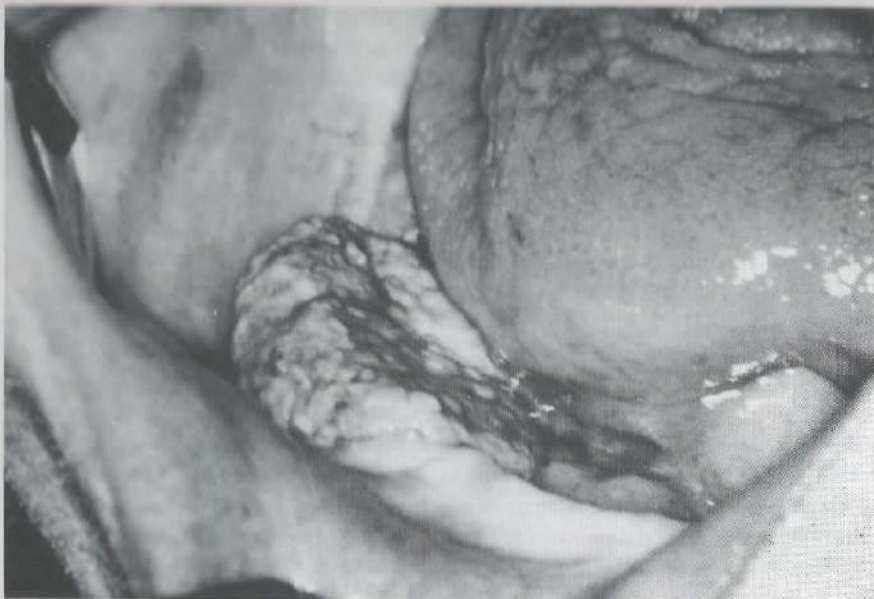


Fig. 2A. Drie maanden bestaande zwelling met hyperemie, ulceratie en 'bloemkoolachtig' aspect op de onderkaak rechts bij een 85-jarige vrouw.

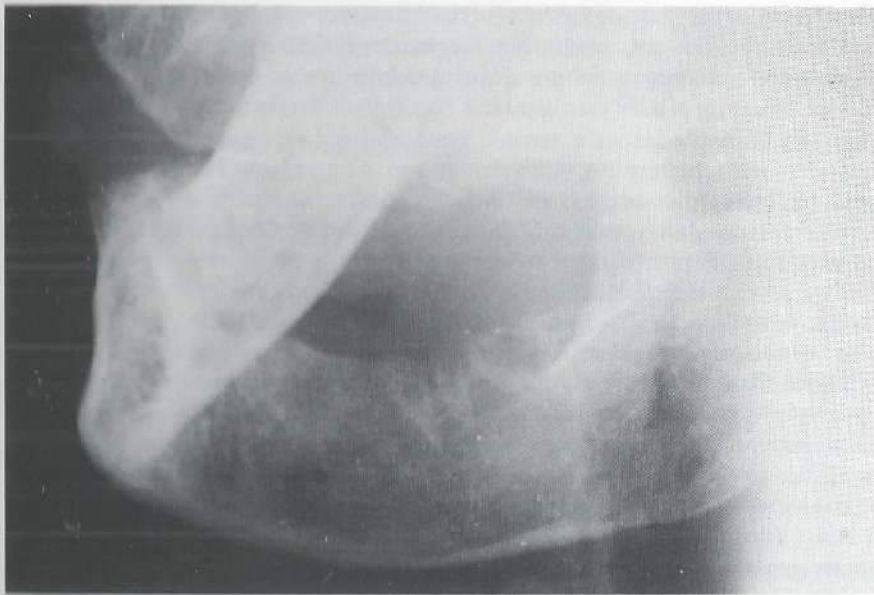
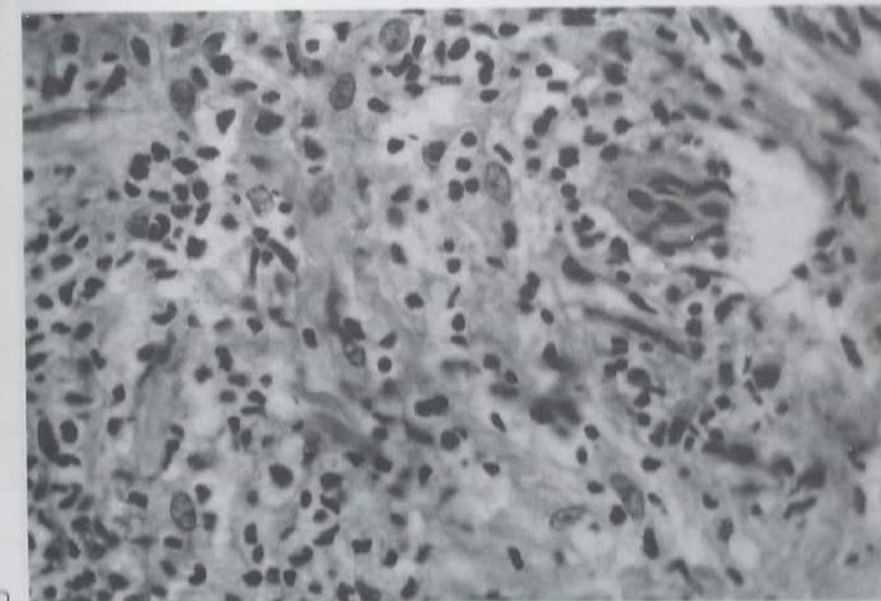


Fig. 2B. Röntgenologisch geen bijzonderheden.



C



D

Fig. 2C, D. Necrose en ontstekingsinfiltraat, geen tumorgroei (oorspronkelijke vergroting respectievelijk 125 x en 500 x).

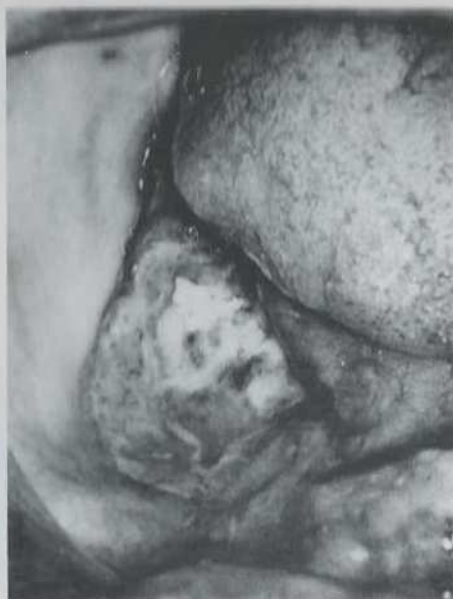
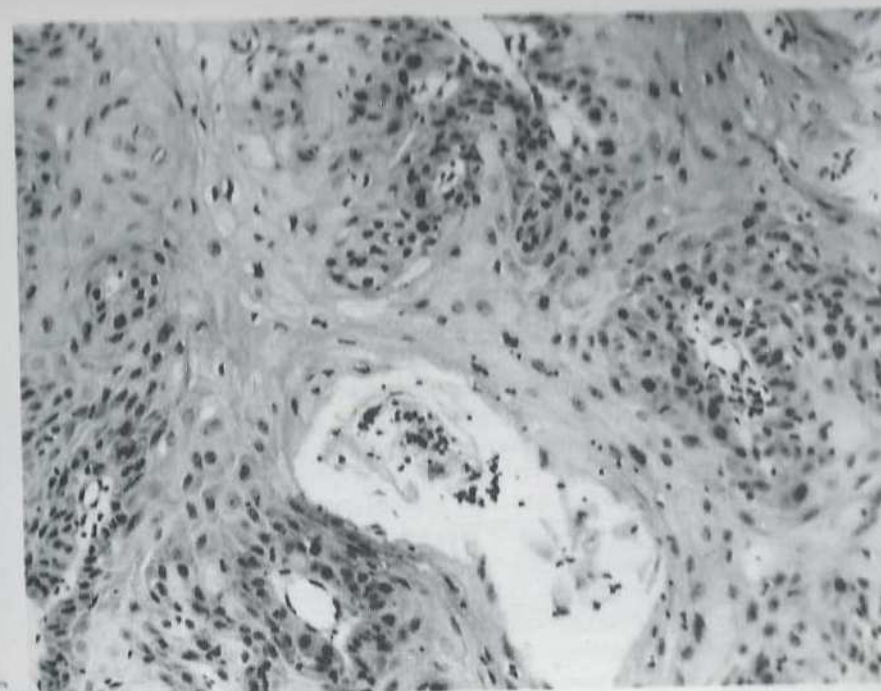
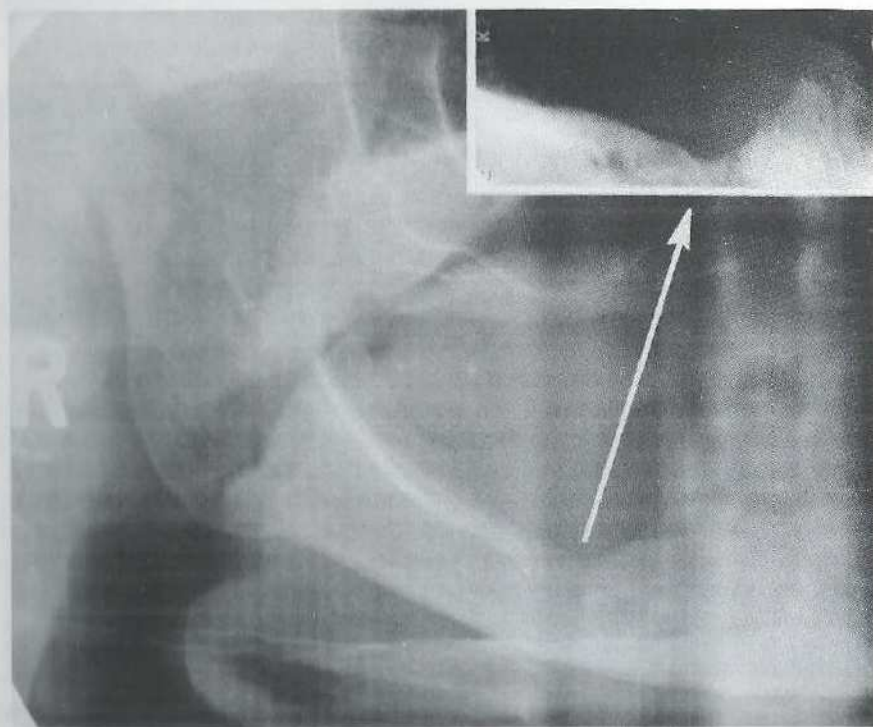
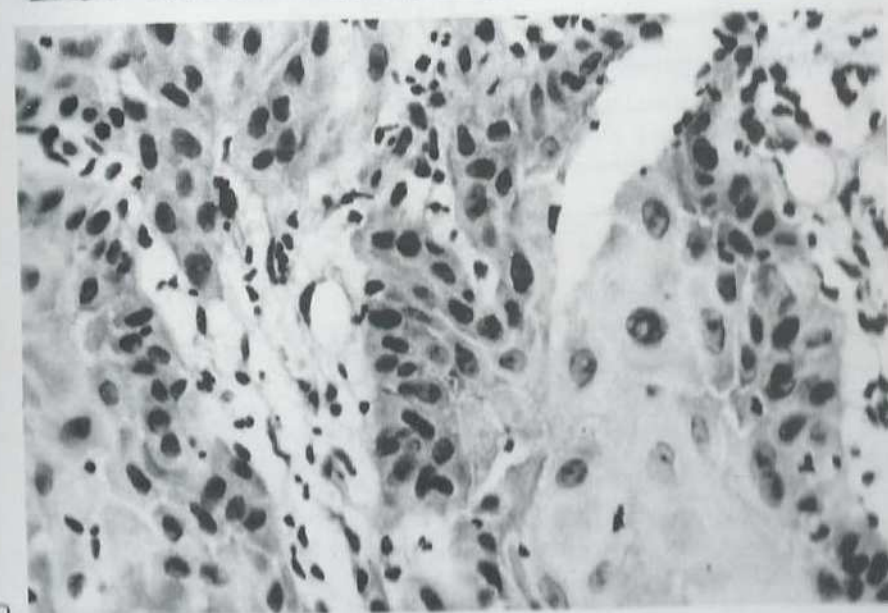


Fig. 3A. Vier weken bestaande, 'bloemkoolachtige' en ulcererende zwelling op de onderkaak rechts bij een 47-jarige vrouw.
 ←

Fig. 3B. Röntgenologisch geringe en vrij circumscripte botresorptie.
 ↓



C



D

Fig. 3C, D. Goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom (oorspronkelijke vergroting respectievelijk 200 x en 500 x).

bestaan, terwijl daarnaast invasie in de diepte wordt waargenomen. Diagnose: goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom." (fig. 3C, D). De in het AvL uitgevoerde therapie bestond uit tumorextirpatie na voorafgaande coagulatie met continuïteitsresectie van een deel der onderkaak rechts en en bloc homolaterale halsklierextirpatie.

De proefexcisie dient uit de rand van de tumor te worden verricht. Bij een dergelijk randbiopt is het weefsel van betere kwaliteit dan dat uit het necrotische centrum. Doordat dan in het microscopische preparaat ook normaal weefsel voorkomt, kan het tumorproces beter beoordeeld worden. Bij het microscopisch onderzoek dient men differentiatiegraad, wijze van infiltratie en uitbreiding na te gaan. De incisies moeten loodrecht op het oppervlak en in radiaire richting worden uitgevoerd, waarbij naar een langwerpige blokje weefsel gestreefd wordt. Gebruik van twee evenwijdig aan elkaar geplaatste mesjes kan in een aantal gevallen de ingreep vergemakkelijken (fig. 4A). Met een schaar of mesje wordt het biopt uit de diepte verwijderd (fig. 4B, C). Om het risico van

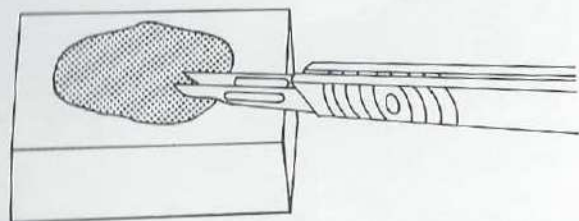


Fig. 4A. Proefexcisie met behulp van twee evenwijdig aan elkaar bevestigde mesjes.

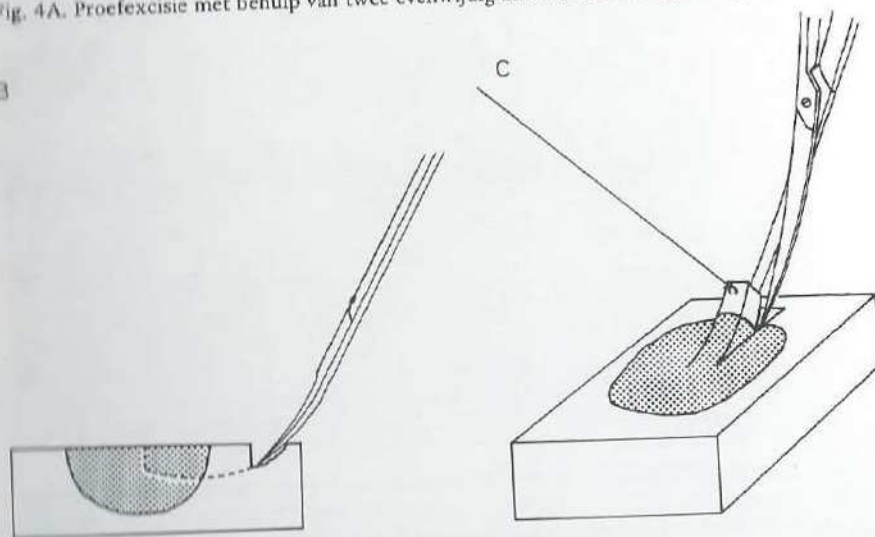


Fig. 4B, C. Uitknippen van het geïncideerde weefsel. Om het risico van entmetastasen en nabloeden te verminderen is coagulatie van de wond noodzakelijk.

entmetastasen buiten de oorspronkelijke tumorgrens te verminderen, dient de wond van de proefexcisie gecoaguleerd te worden, waarbij tevens de kans op nabloeden kleiner wordt. Het lokale anestheticum mag men nooit in of om de tumor injecteren. Er dient geleidings- of basale anesthesie te worden toegepast. Voor een tumor van onderkaak en/of mondbodem houdt dat injectie in bij respectievelijk het foramen mandibulare of het foramen ovale.

Voor het stellen van de diagnose alléén kan met een tangetje wat weefsel uit de tumor genomen worden. Bij deze weinig traumatiserende ingreep is het risico op entmetastasen gering. Door ontbreken van het omgevende gezonde weefsel en de kans op tangentieel aansnijden van het geëxtirpeerde weefsel is een eventuele invasieve groei moeilijk of helemaal niet aan te tonen.

4.2.5 Celonderzoek

Papanicolaou en Traut (1943) hebben baanbrekend werk verricht over de cytodiagnostiek van het cervixcarcinoom. Met een spatel wordt materiaal van het slijmvlies afgestreken dat daarna volgens standaardmethoden voor cytologisch onderzoek gekleurd wordt. Uit afwijkingen, die door palpatie, röntgenologisch of scintigrafisch onderzoek zijn vastgesteld, kan celmateriaal verkregen worden door middel van punctie met een dunne naald. De methode leent zich ook voor onderzoek van afwijkingen waaruit het verrichten van een proefexcisie moeilijk of bezwaarlijk is.

Montgomery en von Haam (1951) introduceerden de cytodiagnostiek voor het mondslijmvlies. Doordat men in de preparaten alleen maar geïsoleerde cellen en/of celgroepen aantreft, kan infiltratieve groei niet worden aangetoond. Ter bevestiging van de cytologische diagnose en ter beoordeling van een aantal eigenschappen van de tumor blijft proefexcisie noodzakelijk. Op grond van een cytologisch negatieve uitslag mag de aanwezigheid van een maligne tumor nooit worden uitgesloten.

TABEL 9
Betrouwbaarheid van de cytodiagnostiek bij plaveiselcelcarcinomen in de mond.

	Aantal histologisch aangetoonde plaveiselcel- carcinomen	Cytologisch positief		Cytologisch fout-negatief		Cytologisch dubieus	
		Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Umiker e.a., 1960	80	77	96	3	4	65	21
Sandler e.a., 1963	315	242	77	8	2		
von Haam, 1965	547	506	93	41	7		
Shklar e.a., 1970	158	136	86	22	14		
Pape, 1972	101	87	86	2	2	12	12
Folsom e.a., 1972	130	65	50	46	35	19	15

Wanneer bij aanwezigheid van een maligniteit geen tumorcellen in het cytologische preparaat voorkomen, is er sprake van een 'fout-negatieve' uitslag. Een dergelijke situatie kan zich voordoen bij een direct in de diepte groeiende tumor, waarvan bij afstrijken geen cellen worden verkregen of wanneer het materiaal afkomstig is van het necrotische beslag van het ulcererende deel van de afwijking. Zelden komt een 'fout-positieve' uitslag voor, dat wil zeggen aanwezigheid van cellen met ogenschijnlijk maligne kenmerken zonder dat er overigens een kwaadaardig proces bestaat. De kans doet zich voor bij premaligne afwijkingen; daarnaast kan men maligne uitziende cellen aantreffen in materiaal dat vlak bij een ulcus is afgestreken. De betrouwbaarheid van de cytodagnostiek in de mond wisselt per auteur; tabel 9 geeft daarvan een overzicht voor plaveiselcelcarcinomen.

Blosis (1972) noemt enkele oorzaken voor de fout-negatieve uitslagen:

- bij hoog gedifferentieerde carcinomen kan het cytologische beeld zo weinig maligne kenmerken tonen dat de diagnose als zodanig niet is te stellen;
- in geval van hoog gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen bestaat grote kans dat bij het afstrijken als gevolg van het verhoornende oppervlak geen tumorcellen worden verkregen; bij tumoren die zich sterk subepitheliaal uitbreiden en dus weinig in het epitheel groeien, wordt het maken van representatieve afstrijken eveneens moeilijk;
- bij ulcererende tumoren wint men voornamelijk necrotisch en dus niet-representatief materiaal van de tumor; door voorafgaande reiniging met een 3% H_2O_2 -oplossing kan men dit euvel geheel of gedeeltelijk ondervangen.

4.2.6 Vitale kleuringen

Enkele stoffen hebben de eigenschap met de levende mucosa waarin premaligne of maligne afwijkingen voorkomen op een bepaalde wijze te reageren. Vijftig jaar geleden introduceerde Schiller in de gynaecologie de naar hem genoemde test met jodiumoplossing, die affiniteit heeft tot glycogeen. Het was hem opgevallen dat carcinomen van de portio uteri weinig glycogeen bevatten, zodat er bij applicatie van de oplossing geen kleuring ontstond (positieve Schiller-proef). Hahn e.a. (1961) pasten de methode toe bij het zoeken naar maligne veranderingen in leukoplakie.

Shedd e.a. (1965) en Strong e.a. (1968) gebruikten een oplossing van toluidineblauw, welke stof voornamelijk de nucleïne-zuren in de celkern kleurt. Evenals de Schillerproef is de methode niet-specifiek. Vahidy e.a. (1972) onderzochten de betrouwbaarheid van de methode bij gebruik in de mond. Van 481 plaveiselcelcarcinomen reageerden 66 (14%) niet met de toluidineblauw-oplossing, met andere woorden een 'vals-negatieve' bevinding. Het is mogelijk dat sterke oppervlakkige verhoorning en subepitheliale groei van de tumoren hier debet aan waren. Bij een groep van 549 personen zonder een mondholtecarcinoom reageerde bij 131 (24%) het slijmvlies toch met de kleurstof: een 'vals-positieve' reactie. Een dergelijk foutieve uitslag treft men wel bij ontste-

king of ulceratie van het mondslijmvlies aan, zonder dat een maligne proces aanwezig is.

Beide kleurstoffen zouden een hulpmiddel kunnen zijn bij het vaststellen van de uitbreiding van het carcinoom, waardoor het uitvoeren van meer gerichte en representatieve proefexcisies vergemakkelijkt wordt.

4.3 Premaligne afwijkingen

In het slijmvlies van de mond komen enkele afwijkingen voor waarin het percentage maligne veranderingen groter is dan normaal. Panders (1973) gaf een uitgebreid overzicht van deze zogenaamde premaligne afwijkingen. Bij dit onderzoek zullen alleen maar leukoplakie, erythroplakie en submukeuze fibrose ('submucous fibrosis') besproken worden.

4.3.1 Leukoplakie

Leukoplakie (= witte vlek), een afwijking die reeds in 1789 door van Swieten werd beschreven, moet als een klinisch begrip beschouwd worden. Men verstaat er elke witte plek op het slijmvlies onder die zonder hulpmiddelen niet verwijderd kan worden en niet verder is te classificeren. De typische kleur wordt veroorzaakt door verdwijning van de transparantie van het epitheel als gevolg van toename in dikte, zodat het onderliggende weefsel niet meer doorschemert. De verdikking is een gevolg van hyperplasie met abnormale verhoorning, die volgens Waldrom en Shafer (1960) meestal uit hyperkeratose en parakeratose bestaat. De afwijking komt voornamelijk bij mannen boven de 50 jaar voor. Gegevens over de frequentie wisselen. Paymaster (1962) bijvoorbeeld vond in de door hem bestudeerde groep van ruim 14.000 Indiase patiënten met mondholtecarcinoom bij 32% tevens leukoplakie. Pape (1972) kwam in West-Duitsland bij gezonde mannen boven de 70 jaar uit op 2% (11/470) en bij vrouwen van vrijwel dezelfde leeftijd op 1% (8/1032). De afwijking schijnt vooral op het wanglijmvlies voor te komen. Roed-Petersen en Renstrup (1969) vonden bij 179 (32%) van 560 Deense patiënten met leukoplakie in de mond de afwijking op het wanglijmvlies gelokaliseerd; voor de mucosa van mondhoeken en lippen waren de uitkomsten respectievelijk 137 (24%) en 39 (7%).

Overmatig tabaksgebruik wordt van etiologisch belang geacht (o.a. Anastasov en Chpatov, 1967), evenals mechanische irritatie door scherpe randen van carieuze gebitselementen en prothesen. Volgens Inovay en Bánóczy (1961) zouden ook de elektrische potentiaalverschillen die ontstaan na gebruik van verschillende soorten metalen bij tandheelkundige restauraties van causale betekenis zijn. Op grond van het klinische aspect kunnen drie typen leukoplakie worden onderscheiden:

- a. glad ('homogeneous'): epitheelverdikking met glad oppervlak;
- b. verrukeus: ruw oppervlak (wratachtig);
- c. gespikkeld (erosief, vlekig of 'speckled').

Bij de laatste vorm is het anders zo gelijkmatige oppervlak van de leukoplakie verstoord door de aanwezigheid van erythemateuze zones, vaak voorkomend in een netwerk van rode strepen. Bij deze vorm zou de kans op maligne ontanding het grootst zijn (tabel 10). Volgens Jepsen en Winther (1965) vindt men hier altijd infectie met *Candida albicans*. Bij gebruik van antimycotica bevattende zuigtabletten kan regressie naar de gladde of verrukeuze vorm voorkomen.

Onder het klinische begrip leukoplakie blijken bij microscopisch onderzoek verschillende beelden schuil te gaan, variërend van plaveiselcellige hyperplasie tot en met invasief plaveiselcelcarcinoom, zoals:

- plaveiselcellige hyperplasie al of niet vergezeld gaand van verschillende typen van abnormale verhoorning, zoals hyperkeratose, parakeratose, acanthose en combinaties van deze vormen (Sako e.a., 1972);
- epitheelatypie en carcinoma in situ (Bánóczy en Csiba, 1972);
- invasief groeiende plaveiselcelcarcinomen (Shafer en Waldrom, 1961).

Tabel 10 geeft een overzicht van aantal en percentage van maligne degeneraties bij leukoplakieën, waarbij het type afwijking en de observatieduur van belang blijken te zijn.

Bánóczy (1977) constateerde bij een groep van 670 patiënten, verdeeld in leeftijdsgroepen van 10 jaar, dat de hoogste frequentie van het plaveiselcelcarcinoom in de mondholte op een latere leeftijd voorkwam dan die van de leukoplakie. Het grootste percentage van 32,5% (13/40) vond hij in de leeftijdsgroep van 61-70 jaar voor het carcinoom, terwijl een uitkomst voor de leukoplakie van 30% (201/670) geconstateerd werd tussen 51-60 jaar. Met de nodige

voorzichtigheid mag geconcludeerd worden dat plaveiselcellige hyperplasie een voorstadium van plaveiselcelcarcinoom kan zijn. Delemarre (1970) stelde bij microscopisch onderzoek overeenkomstige resultaten vast voor de larynx.

Roken dient bij elk type van leukoplakie zonder meer verboden te worden. Bij een aantal patiënten blijkt de afwijking dan in de loop van maanden tot enkele jaren te verdwijnen. Om verdere irritatie te vermijden mogen geen alcoholhoudende dranken meer gebruikt worden, terwijl naast goede mondhygiëne, het gebit in een optimale conditie gebracht moet worden. De gladde en verrukeuze vormen moeten regelmatig (ieder halfjaar) en nauwgezet gecontroleerd worden door tandarts of kaakchirurg. Gedurende de controle kunnen veranderingen in de leukoplakie optreden, zoals granulerende en erythemateuze plekken (erosief aspect), bloedingen en stugheid. Kleine leukoplakische gebieden moeten dan meteen ruim geëxideerd worden, gevolgd door pathologisch-anatomisch onderzoek. Bij grotere afwijkingen verdient het de voorkeur eerst uit klinisch verdachte gebieden uitstrijkjes te maken en proefexcisie(s) te verrichten. Vindt men bij microscopisch onderzoek atypie van het epitheel zonder infectie met *Candida albicans*, dan is excisie geïndiceerd (Pindborg, 1971). Worden in de preparaten schimmels aangetroffen (PAS-kleuring), dan wil de auteur, hoewel hij dat niet duidelijk vermeldt, eerst een antimycotische kuur geven. Volgens Jepsen en Winther (1965) zou daardoor regressie van de leukoplakie mogelijk zijn. Bij overgang naar de gladde of verrukeuze vorm kan dan met regelmatige controle worden volstaan. Heeft daarentegen geen teruggang plaats, dan is excisie met pathologisch onderzoek van het geëxideerde weefsel noodzakelijk. Het erosieve type leukoplakie bij eerste consult dient meteen ruim verwijderd te worden gevolgd door microscopisch onderzoek.

Waarschijnlijk kan cryochirurgie, met welk hulpmiddel de behandeling van leukoplakieën voor de patiënt weinig belastend is, van belang worden bij het voorkomen van maligne ontanding (Miller, 1973). Zowel patiënt als operateur hoeven er dan niet meer tegen op te zien de afwijking, die overigens geen klachten veroorzaakt, te (laten) behandelen. Doordat de leukoplakie niet verwijderd maar gedestruëerd wordt, is pathologisch-anatomisch onderzoek evenwel niet mogelijk; er valt dus ook geen uitspraak over de radicaliteit van de ingreep te doen. Vóór de bevroering dienen uit de leukoplakie biopten genomen te worden (Bekke, 1977). Sako e.a. (1972) behandelden 60 patiënten met één of meer leukoplakische gebieden in de mond met behulp van cryochirurgie. Bij 12 (20%) patiënten recideerde de afwijking tijdens de follow-up, die varieerde van 2,5-4,5 jaar. Bij 4 (7%) patiënten ontstond een plaveiselcelcarcinoom, zij het van geringe omvang, in of vlak bij het behandelde gebied in tijdsverloop van 1-25 maanden na de behandeling. Alvorens cryochirurgie als routine bij de behandeling van leukoplakieën te gebruiken willen de auteurs de resultaten van de methode dan ook terdege in beschouwing nemen.

TABEL 10

Aantal en percentage maligne veranderingen bij leukoplakie.

	Type leukoplakie	Aantal patiënten	Maligne veranderingen		Observatieduur
			Aantal	%	
Weisberger, 1957 (V.S.)	alle typen	22	8	36	4 jaar
Hahn e.a., 1961 (West-Duitsland)	alle typen	152	15	10	onbekend
Shafer en Waldrom, 1961 (Indiana, Emory, V.S.)	alle typen	332	27	8	direct; follow-up onbekend
Einhorn en Wersäll, 1967 (Zweden)	alle typen	782	19	2	10 jaar
Pindborg e.a., 1968 (Denemarken)	alle typen	248	31	4	20 jaar
Roed-Petersen, 1971 (Denemarken)	glad + verrukeus	598	11	4	3 maanden - 9 jaar
Bánóczy en Sugár, 1972 (Hongarije)	gespikkeld	11	8	1	gem. 3,7 jaar
	glad	265	1	9	gem. 4,3 jaar
	verrukeus	173	0	0	
Anastassov e.a., 1974 (Bulgarije)	gespikkeld	82	8	5	gem. 8 jaar en 8 maanden
	alle typen	165	23	28	1-5 jaar

Erytroplakie is evenals leukoplakie een klinisch begrip; het is een circumscripate rode plek met een onregelmatige vorm. De afwijking werd voor het eerst in 1911 door Queyrat beschreven. Shear (1972) meent dat ontsteking voor het ontstaan van belang is; *Candida albicans* zou vaak voorkomen. Microscopisch onderzoek toont vaak alleen maar epitheelatrofie. Volgens Shear kunnen erytroplakie en leukoplakie naast elkaar voorkomen, waardoor het beeld van erosieve leukoplakie ontstaat. Net als bij leukoplakie is halfjaarlijkse controle noodzakelijk; roken moet worden gestaakt, evenals gebruik van alcohol. Verder dienen weer stringente eisen aan mondhygiëne en gebit gesteld te worden.

4.3.3 Submukeuze fibrose

Submukeuze fibrose ('submucous fibrosis'), door Lal (1953) voor het eerst beschreven, komt bijna uitsluitend in India voor. De mucosa van mond en soms van farynx en oesophagus wordt bleek en stug, waarbij trismus kan voorkomen. De afwijking begint vaak met klachten over een branderig gevoel en recidiverende ontstekingen van het slijmvlies. De oorzaak is onbekend. Pindborg (1972) stelt als hypothese dat in het bindweefsel op nog onverklaarbare wijze ontstekingsreacties optreden die door fibrose gevolgd worden. Door de submukeuze fibrose zou het epitheel gaan atrofieren, waardoor de gevoeligheid voor carcinogene agentia toeneemt. Pindborg e.a. (1970) vonden bij 38 (72%) van 53 bipten, afkomstig van patiënten met submukeuze fibrose in de mond, atrofie van het epitheel met verdwijning van de retelijsten. Het wangslimvlies, dat normaal niet verhoort, toonde in 25 (47%) gevallen een of andere vorm van keratose. In 12 (23%) bipten werd atypie van het epitheel aangetroffen, terwijl bij 1 (2%) patiënt een plaveiselcelcarcinoom bleek te bestaan. Bij een later pathologisch-anatomisch onderzoek van 101 patiënten met submukeuze fibrose vond Pindborg (1972) 6 maal (6%) een plaveiselcelcarcinoom.

THERAPIE VAN PLAVEISELCEL CARCINOMEN VAN HET SLIJMVLIES VAN MONDBODEM EN ONDERKAAK IN HET ANTONI VAN LEEUWENHOEK ZIEKENHUIS

5.1 Algemeen

In dit hoofdstuk zal de therapie in het algemeen worden besproken met daarnaast regelmatige verwijzing naar de behandelingsmethoden in het AvL. Een dergelijke manier van beschrijven schept een kans op onoverzichtelijkheid. De mogelijkheid om elk onderdeel van de eigen therapie direct met die van anderen te vergelijken, biedt echter voordelen, terwijl bovendien de eigen behandelingswijze beter gemotiveerd kan worden.

De behandeling in het AvL vindt volgens een tevoren opgesteld schema met volgorde van modaliteiten plaats. Het behandelingsplan wordt in onderling overleg tussen alle daarbij betrokken zijnde specialisten opgesteld. Omdat de topografische en biologische aspecten van het tumorproces zo gecompliceerd en de therapeutische mogelijkheden talrijk zijn — mede als gevolg van hun onderlinge combinaties — wordt elke patiënt met een plaveiselcelcarcinoom van mondbodem en onderkaak in het AvL dan ook als individueel geval benaderd.

Vóór de behandeling moet uitgemaakt worden of het proces al of niet curabel is. Men beschouwt het als incurabel bij aanwezigheid van metastasen op afstand, dat wil zeggen uitzaaiingen buiten het gebied van primaire tumor en regionale lymfeklieren (hoofd-halsgebied). Uit enkele publikaties die vooral uit de V.S. afkomstig zijn, blijkt dat algemene metastasering, evenals bij ons, bij het eerste onderzoek zelden wordt aangetroffen (tabel 11).

In groepen van patiënten die ten gevolge van de primaire tumor overlijden, zal het percentage metastasen op afstand uiteraard groter zijn. Tabel 12 toont de uitkomsten van een aantal obducties. Bij ruim de helft van de dodelijk verlopende gevallen bleek het tumorproces nog altijd beperkt te zijn gebleven tot het hoofd-halsgebied.

TABEL 11
Aantal en percentage metastasen op afstand in de V.S. bij eerste onderzoek.

	Aantal patiënten	Patiënten met metastasen op afstand		Plaats primaire tumor
		Aantal	%	
Cole e.a., 1906 ¹	ca. 4500	45	1	hoofd-halsgebied
Ward e.a., 1959	577	12	2	mondholte
Shedd e.a., 1968	476	21	4	mondholte

¹Grotendeels literatuurstudie van auteur en medewerkers.

TABEL 12

Aantal en percentage metastasen op afstand in de V.S. en Frankrijk bij obductie.

	Aantal patiënten	Patiënten met metastasen op afstand		Plaats primaire tumor
		Aantal	%	
Topazian, 1961 (V.S.)	83	20	24	mond + orofarynx
Hoye e.a., 1962 (V.S.)	42	23	55	hoofd-halsgebied
O'Brien e.a., 1971 (V.S.)	122	57	47	hoofd-halsgebied
Cachin e.a., 1973 (Frankrijk)	100	48	48	bovenste deel tractus respiratorius + digestivus
Cernea, Brochérou e.a., 1975 (Frankrijk)	38	19	50	mondbodem
	385	167	43	

Ook bij gefixeerde lymfekliermetastasen, wat duidt op doorgroei buiten het klierkapsel en dus op verhoogde kans op hematogene metastasering, wordt het proces meestal als incurabel beschouwd. Vooral de laatste jaren is het toch mogelijk gebleken met radiotherapie alléén of met de combinatie van voorbestraling en halsklierextirpatie (HKE) in een aantal gevallen blijvende genezing te bewerkstelligen (Bartelink, 1976). In het eigen materiaal kon bij 2 van de 18 patiënten met gefixeerde lymfekliermetastasen op deze wijze genezing verkregen worden.

Bij sterke infiltratie van de primaire mondtumor in zijn omgeving, waarbij dan o.a. tongwortel, farynxwand, halswervels of schedelbasis zijn aangetast, is blijvende genezing nauwelijks mogelijk. Bij pogingen tot curatieve therapie door middel van operatie en/of bestraling, wordt het risico van complicaties, mutilaties en beschadiging van vitale weefsels en organen te groot. Wanneer het voor stralen gevoelige tumoren betreft, bestaat met behulp van radiotherapie een hele kleine kans op genezing. Vooral in gevallen van twijfel betreffende curabel of niet-curabel is de uitslag van de proefexcisies van groot belang. Om de eigenschappen van de primaire tumor, vooral de wijze van infiltratie, te leren kennen moeten de bipten aan de rand van de tumor en in radiële richting genomen worden (par. 4.2.4). Voor het nagaan van de uitbreiding in de omgeving zijn op afstand genomen bipten, bijvoorbeeld volgens de stansmethode, van groot belang.

5.2 Curatief opgezette behandeling primaire tumor

5.2.1 Radiotherapie

De radiotherapie, die een essentieel onderdeel van de oncologische therapie

vormt, heeft als grote voordeel dat zij zeker in eerste instantie geringe mutilatie veroorzaakt en de patiënt weinig belast. Bij bestraling van tumoren in de mond ontstaat na ca. 2 weken een ontsteking van het *mondslimvies* (mucositis), een afwijking, die overigens van tijdelijke aard is, maar wel een aantal functies kan bemoeilijken, zoals eten, drinken en spreken. In de meebestraalde *buid* ontstaat na enkele weken een erytheem dat, evenals de mucositis, reversibel is en via desquamatie en eventuele epidermolyse verdwijnt. Belangrijker zijn de later manifest wordende, irreversibele beschadigingen zoals die zich vooral bij een curatief opgezette orthovolttherapie (250-300 kV) voordoen. Doordat de grootste stralingsdosis dan in de huid terecht komt, wordt de vascularisatie in dit weefsel verstoord. Als gevolg daarvan kan atrofie ontstaan, die soms vergezeld gaat van depigmentaties en teleangiëctasieën. Bij latere operaties in zo'n bestraald gebied zijn de kansen op postoperatieve complicaties, zowel kwalitatief als kwantitatief, groter (Marchetta e.a., 1967; tabel 13). Als gevolg van beschadigingen in de vaatwanden kunnen dodelijk verloopende bloedingen voorkomen.

TABEL 13

Aantal en ernst van postoperatieve complicaties na en bloc resecties bij niet-bestraalde en bestraalde patiënten volgens Marchetta e.a. (1967).

	Aantal patiënten met en bloc resectie	Patiënten met necrose, infectie weke delen en fistelvorming		Patiënten met ruptuur arteria carotis	
		Aantal	%	Aantal	%
Niet bestraald	81	18	22	0	0
Allen bestraald	83	36	43	6	7

Wanneer de *speekselklieren* in het stralenveld hebben gelegen, gaan ze fibroseren, waardoor hun functie wordt gestoord en blijvende klachten over een droge mond ontstaan. De verminderde secretie en vooral de veranderde chemische samenstelling van het speeksel (Frank e.a., 1965) worden verantwoordelijk geacht voor het *gebitsverval*. De directe invloed van bestraling op het gebit is tot heden onbekend; de vraag rijst of er wel enige invloed is, omdat in het glazuur geen stofwisseling plaatsvindt en dus geen beschadiging door ioniserende stralen kan ontstaan. Optimale mondhygiëne en fluorapplicatie op de gebits-elementen, tijdens, maar ook na de bestraling reduceren de frequentie van cariës en parodontopathieën (Fayos, 1972). Daly e.a. (1972) onderzochten bij 134 patiënten het gebit na bestraling. In een groep van 65 patiënten, bij wie dagelijks gedurende 5 minuten fluor op het gebit werd geapliceerd, kwam bij 20 (31%) een sterke aantasting voor. Voor de controlegroep van 69 patiënten zonder fluorapplicatie bedroegen aantal en percentage met verhoogde cariësfrequentie 47 (68%).

Botnecrose is eveneens een gevreesde complicatie. Bij een minimaal trauma na bestraling kunnen osteomyelitis en sequestratie ontstaan, die bijzonder pijn-

lijk zijn. Elke ingreep in een bestraald gebied waarbij de continuïteit van de weefsels wordt aangetast, dient dan ook, om de vascularisatie nog niet verder te verstoren, met de grootste nauwkeurigheid uitgevoerd te worden. Toediening van antibiotica is daarbij noodzakelijk. Daarom verdient het de voorkeur, zover de omstandigheden het toelaten, het gebit en de omliggende weefsels vóór de bestraling in een optimale conditie te brengen (Rahn en Drone, 1967). De kans op later te verrichten extracties, met alle daaraan verbonden risico's, wordt dan aanzienlijk kleiner. Door gebitssanering worden de chronische ontstekingen, zoals die rondom wortelpunten en in het parodontium kunnen voorkomen, verwijderd. Een belangrijke oorzaak voor latere infectie van het door de bestraling beschadigde bot wordt daardoor geëlimineerd. Sanering kan het best via conserverende behandeling geschieden, vooral van gebitselementen die zich in of vlak bij de tumor bevinden. Op deze wijze vermijdt men wonden, zodat de bestraling niet hoeft te worden uitgesteld. Een tweede voordeel is nog dat entmetastasen, die ten gevolge van extractie in de wond kunnen ontstaan, worden voorkomen. Blijkt extractie toch noodzakelijk te zijn, dan dient de ingreep met de nodige voorzorgen (antibioticatoediening), in korte tijd en met een minimum aan weefseltrauma uitgevoerd te worden. Bij het begin van de radiotherapie moeten de wonden goed genezen zijn, daar anders complicaties (gestoorde genezing en ontsteking) te verwachten zijn.

Door introductie van de megavolttherapie ($> 10^6$ volt), zoals de telekobalttherapie, wordt de kans op blijvende beschadiging van huid en bot kleiner. Als gevolg van hun hoge energie hebben de stralen een groter doordringingsvermogen, zodat in de huid minder energie geabsorbeerd wordt dan bij de ortho-

volttherapie. De maximaal geabsorbeerde dosis komt nu daaronder te liggen, waardoor de kans op subcutane fibrose echter toeneemt. De stralenbundels bij de megavolttherapie zijn beter begrensd dan bij de vroegere technieken, zodat de hoeveelheid strooistralen kleiner wordt. Het bot resorbeert, evenals de huid, ook minder stralingsenergie: het risico op necrose neemt af. In tabel 14 worden enkele gegevens uit de literatuur over botnecrose vermeld, voornamelijk na megavolttherapie.

Rahn en Drone hadden in hun groep een opvallend hoog percentage onderkaaksnecrosen; de patiënten moeten naar alle waarschijnlijkheid orthovoltbestraling in hoge doses hebben ondergaan. Het percentage van 22 bij Daly e.a. zal wel een gevolg geweest zijn van de door hen gebruikte radiumimplantatie.

In het AvL werd tot het begin van de jaren zestig voor curatieve doeleinden overwegend radiotherapie toegepast. In eerste instantie werd gebruik gemaakt van röntgenorthovolttherapie: röntgenbestraling met een maximale energie van 250-300 kV en de gebruikelijke afstand focus-huid van 40-60 cm. Voor behandeling van kleine en nauwelijks infiltrerende carcinomen paste men daarnaast röntgencontacttherapie toe met stralen van ca. 50 kV, waarbij de focus-slijmvlies (tumor) afstand kort was (2-6 cm). De laatste vorm van röntgentherapie heeft een curatief effect op de tumor tot een diepte van maximaal 3-4 mm. Beide vormen van bestraling werden ook wel in combinatie met elkaar gebruikt. De curatieve dosis varieerde van 4000 tot 6000 R(öntgen). Verder vond in enkele gevallen implantatie in en direct rondom de tumor plaats van in naalden gevatte radiumbronnen. Ondanks de in 1961 geïntroduceerde telekobalttherapie met de daaraan verbonden voordelen boven de röntgenorthovolttherapie, ging men te zelfder tijd toch naar de chirurgische behandeling neigen (par. 5.2.2). Het tot die tijd bereikte, maar matig gunstige effect van de radiotherapie zal bij deze verandering zeker een rol gespeeld hebben. Het matige resultaat wordt o.a. verklaard door het grote percentage goed gedifferentieerde en dus weinig stralengevoelige tumoren (par. 6.6.1).

Bij plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en/of onderkaak wordt thans in het AvL radiotherapie gebezigd bij de tumoren die als gevolg van hun sterke uitbreiding technisch niet operabel zijn. De maximum tolerabele dosis wordt gegeven, eventueel nog in combinatie met implantatie van radioactieve bronnen. De uitkomsten bij deze patiënten mogen uiteraard niet vergeleken worden met die van de chirurgische behandeling, omdat de selectie van de patiënten voor de beide behandelingsmethoden te veel verschilt, en ten nadele van de radiotherapie uitvalt. Een tweede behandelingsgebied voor radiotherapie heeft betrekking op patiënten bij wie de slechte algemene gezondheid een contra-indicatie voor narcose en operatie vormt. Een derde groep bestaat uit patiënten met primair marginaal operabele plaveiselcelcarcinomen die op voorbehandeling met cytostatica niet of nauwelijks reageren. Ook in beide laatste gevallen wordt weer de maximum tolerabele dosis toegediend.

TABEL 14
Aantal en percentage gevallen van onderkaaksnecrose na radiotherapie.

	Aantal patiënten	Necrose		Plaats primaire tumor	Soort radiotherapie
		Aantal	%		
Dargent en Papillon, 1947	102	30	29	mondbodem	combinatie van radiumpunctuur, teleradium en orthovolt
Rahn en Drone, 1967	120	53	44	onderste deel	niet vermeld mondholtte
Compos e.a., 1971	63	7	11	mondbodem	telekobalt
Porter, 1971	260	12	5	mondbodem	telekobalt
	251	14	6	processus alveolaris onderkaak	telekobalt
Payos, 1972	70	8	11	mondbodem	telekobalt
Daly e.a., 1972	304	66	22	onderste deel	megavolt en/of radiumimplantatie
				mondholte	
Marcelani en Plezia, 1974	220	14	6	onderste deel mondholtte	megavolt

5.2.2 Chirurgische therapie

In het begin van de jaren zestig ging men in het AvL meer chirurgische therapie toepassen. Verbeteringen in narcosetechniek en postoperatieve zorg, evenals toediening van antibiotica, verminderen het aantal complicaties tot een alleszins aanvaardbaar peil. Daarnaast zullen de elders bereikte resultaten met de en bloc operaties stimulerend gewerkt hebben (tabel 15).

TABEL 15

Percentage 3- en 5-jaars overlevingen van patiënten die allen een en bloc operatie hadden ondergaan wegens een carcinoom van mondholte of orofarynx.

	Aantal patiënten	Periode	% 3-jaars overleving	% 5-jaars overleving
Ward e.a., 1959 (V.S.)	577	1946-'58	51	40
Simons e.a., 1963 (V.S.)	150	1951-'61	48	40

In het AvL wordt vóór de excisie elke tumor, althans macroscopisch, helemaal gecoaguleerd. Tijdens deze voorbehandeling valt de uitbreiding, vooral van sterk infiltrerend tumorweefsel, beter waar te nemen, zodat de kans op achterblijven van resten na de erop volgende excisie vermindert. Gecoaguleerd tumorweefsel krijgt een witachtige kleur en is mede als gevolg van verdwijnen van het omgevende vetweefsel te herkennen. Als gevolg van de devitalisatie wordt het gevaar van versleping van levende tumorcellen tijdens de operatie, hetzij lokaal, hetzij via het vaatstelsel, kleiner. Verder vindt door de coagulatie een uitgebreide reiniging van het tumorgebied plaats, zodat — vooral als na de coagulatie de mondholte zorgvuldig met een desinfectans wordt gespoeld — minder gevaar bestaat voor postoperatieve ontstekingen.

De weefseldestructie kan de patholoog-anatoom overigens voor problemen stellen bij onderzoek van het operatiepreparaat op radicaliteit, doordat tumorweefsel in gecoaguleerde snijvlakken niet te herkennen valt. De excisie moet mede daarom ruim in het gezonde weefsel plaatsvinden op een afstand van 1,5 cm van de klinisch vastgestelde uitbreiding van de tumor.

5.2.3 Chemotherapie

In 1964 werden in het AvL de cytotoxica geïntroduceerd als klinisch experiment en als onderdeel van een curatief opgezette combinatiebehandeling van de maligne tumoren in het stroomgebied van de arteria carotis externa waarvan de kans op genezing met de toen ten dienste staande middelen erg klein werd geacht. De antimetaboliëten methotrexate (MTX) en 5-fluorouracil (5-FU) werden daarvoor gebruikt, antagonist van respectievelijk foliumzuur en pyrimidine. De stoffen diende men continu toe via vertakkingen van de arteria carotis

externa na canulatie van de arteria thyroidea superior of de arteria temporalis superficialis. De dosis voor MTX bedroeg 50 mg/24 uur en voor 5-FU 15 mg/24 uur per kg lichaamsgewicht. De intra-arteriële toediening had als voordeel dat lokaal een hoge concentratie van het cytotoxicum werd bereikt. Voorwaarde was dat het ziekteproces helemaal in het stroomgebied van de gekozen arterie lag. Snow maakte in 1966 de eerste resultaten van het klinische experiment bekend: bij 15 van 19 patiënten met een maligne tumor in het hoofd-halsgebied trad na toediening van MTX en/of 5-FU een volumevermindering van tenminste 50% op.

Tot nu toe is er ten aanzien van indicatie voor en keuze van de chemotherapie, voor wat het hoofd-halsgebied betreft, in het AvL weinig veranderd. In een curatief opgezet behandelingsplan vindt een eventuele toepassing van cytotoxica als eerste maatregel plaats. Doordat nog geen manipulaties hebben plaatsgevonden is de vascularisatie van het tumorgebied niet direct verstoord, zodat een goede doorstroming met het geneesmiddel verwacht mag worden. Toch kan de doorbloeding al verminderd zijn als gevolg van door de tumor veroorzaakte vaatbeschadigingen. Men streeft een volumevermindering van het gezwel na; in gunstige gevallen kan het proces van een dubieus operabel in een technisch operabel stadium gebracht worden. Vooral hoopt men de diep infiltrerende uitlopers van de tumor zodanig te devitaliseren, dat ze het vermogen tot verdere groei verloren hebben. Als regel dient het therapeutische plan met volgorde van modaliteiten en grootte van het later te opereren of te bestralen gebied vóór het begin van de chemotherapie vastgesteld te worden. De vrijwel altijd *tijdelijke* volumereductie van de tumor bewijst het achterblijven van cellen die nog wel degelijk reproductieve eigenschappen bezitten. Het houdt in dat, ondanks de regressie, bij verdere behandeling van de oorspronkelijke tumoruitbreiding moet worden uitgegaan.

Wanneer het proces zich over de mediaanlijn heeft uitgebreid kan dubbelzijdige infusie worden toegepast. Het risico op complicaties, die voornamelijk van cerebrovasculaire aard zijn, wordt vergroot. Doordat de toelaatbare dosis een maximum heeft, zal bij gelijktijdige toediening aan beide kanten de concentratie van het cytotoxicum in het tumorgebied gehalveerd worden. Dit bezwaar kan ondervangen worden door de beide arteriae carotides externae na elkaar te doorstromen. Doordat één kuur meestal 7-10 dagen duurt en gevolgd dient te worden door een pauze van tenminste een week om beschadigde weefsels, zoals slijmvlies en beenmerg, de gelegenheid tot herstel te bieden, wordt de uitvoering van het behandelingsplan vertraagd en wordt de patiënt te veel belast. Een kuur aan beide kanten betekent een vertraging in de verdere therapie van 5-6 weken. Daarom infundeert men waar mogelijk die kant waar zich de grootste uitbreiding van de tumor bevindt, terwijl het gelijknamige bloedvat aan de andere kant wordt onderbonden. Als gevolg van de talrijke anastomosen in het hoofd-halsgebied zal de doorbloeding van de contralaterale kant, dus ook van het daar aanwezige tumorweefsel, door de gecanuleerde arterie worden overgenomen. Doordat er geen volledige overname plaatsvindt, daalt de concentratie van het cytotoxicum, maar de waarde ervan schijnt toch altijd nog groter te

zijn dan bij de gelijktijdig bilaterale infusie (Snow, 1966).

Sindram (1973) toonde voor tumoren bij proefdieren aan dat voor MTX de intra-arteriële toediening superieur is aan de algemene. Op grond van eigen onderzoek en literatuurstudie suggereert hij het cytostaticum niet continu, maar intermitterend toe te dienen. Richard en Snow (1975) steunen deze suggestie; zij menen dat bij intermitterende intra-arteriële toediening een groter anti-tumoreffect verkregen wordt.

Alle tot nu toe in gebruik zijnde cytotoxica beschadigen niet alleen de cellen van de tumor, maar ook die van de gezonde weefsels. Het sterkst worden de weefsels getroffen die een grote mate van reproductie-activiteit bezitten, zoals bijvoorbeeld het beenmerg. De beschadigingen, die overigens tot een bepaalde dosis helemaal reversibel zijn, zijn o.a. afhankelijk van de gebruikte stof en de wijze van toediening. Bij intra-arteriële toediening van MTX treden *lokale slijmvliesreacties* op in de vorm van erytheem en oppervlakkige ulceratie. Als algemene reactie manifesteert zich een *beenmergdepressie* met als eerste verschijnselen leukopenie en thrombocytopenie. Behalve regelmatige inspectie van mond- en keelholte is een dagelijkse telling van leukocyten en thrombocyten noodzakelijk. Wanneer het aantal per mm³ daalt tot respectievelijk 2000 en 50.000, moet de MTX-kuur gestaakt of tijdelijk onderbroken worden. Bij toediening van de stof wordt, om beschadiging van de niet-doorstroomde gebieden zoveel mogelijk tegen te gaan, een antidotum gegeven (leucovorin - 4 x 6 mg/dag, intramusculair). 5-FU daarentegen veroorzaakt bij intra-arteriële toediening maar zelden verschijnselen van algemeen toxische aard; er treedt dus ook geen beenmergdepressie op. De lokale reacties zijn aanzienlijk sterker dan bij MTX wat blijkt uit de pijnlijke ulceraties van het slijmvlies, die het slikken bemoeilijken. Daarnaast treft men erytheem en desquamatie van de huid aan, vrij vaak vergezeld gaand van een tijdelijke alopecia. Doordat deze stoffen in de lever worden afgebroken en voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, moet een goede functie van deze organen als voorwaarde tot hun gebruik gesteld worden.

Ondanks de genoemde beschadigingen herstelt het rondom de tumor gelegen weefsel zich snel, sneller en ook vollediger dan bij preoperatieve radiotherapie, waarmee men een vergelijkbaar effect op de tumor wil verkrijgen. Daarom kan 1-3 weken na het stoppen van de chemotherapie het behandelingsplan verder worden afgewerkt; bij gebruik van MTX al na een week. Wanneer om technische of anatomische redenen intra-arteriële toediening niet mogelijk is of wanneer de tumor grotendeels buiten het stroomgebied van de arteria carotis externa ligt, kan men proberen anti-tumoreffect te bereiken door het cytotoxikum per os of per intraveneuze injectie te geven.

Vermeldenswaard zijn de resultaten van enkele onderzoekers. Donegan en Harris (1972), die intra-arteriële toediening van MTX, 5-FU en enkele andere cytotoxica in combinatie met elkaar of solitair toepasten, stelden bij 48 (61%) van 79 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied een duidelijke volumevermindering vast; 13 (16%) vertoonden totale (tijdelijke) regressie. Freckman (1972) ging bij een groep van 33 patiënten met een uitge-

breid en niet meer curabel plaveiselcelcarcinoom van de mondbodem, dat bijna in ieder geval reeds chirurgisch en/of radiotherapeutisch behandeld was, de resultaten na voor vrijwel dezelfde medicatie. Bij 19 (58%) trad een duidelijke regressie op die gemiddeld 20 maanden duurde. Bij 3 patiënten (9%), die gemiddeld 56 maanden vervolgd werden, verdween de tumor volledig. Verder constateerde hij bij de hele groep van 169 patiënten met een maligne tumor in het hoofd-halsgebied, dat de combinatie van MTX en 5-FU sterkere en langer durende regressie veroorzaakte dan elk der stoffen afzonderlijk, terwijl de patiënten langer in leven bleven. Richard en Snow (1975) stelden eveneens vast dat bij duidelijke regressie van de tumor na intra-arteriële infusie als voorbehandeling, de overlevingskansen voor de patiënt stegen. Uit hun groep van 189 patiënten bleek dat bij meer dan 50% tumorregressie de 3-jaars overleving 44% bedroeg en bij reductie van minder dan 20% maar 15%. Bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de mondbodem, die allen een en bloc operatie ondergingen, bleek 32% na 3 jaar nog in leven te zijn. Een vergelijkbare groep die pre-operatief intra-arterieel cytotoxica kreeg toegediend, haalde een 3-jaars overleving van 52% (14/27).

Samenvattend kan men stellen dat in het AvL bij de behandeling van plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en onderkaak cytotoxica alleen worden gebruikt als onderdeel van een curatief opgezette therapie van grote en diep infiltrerende tumoren (T_a-stadium). Bij een dergelijke combinatiebehandeling wordt met chemotherapie gestart. Op grond van haar gunstige werking op plaveiselcelcarcinomen in de mond is MTX het aangewezen middel, waarvan de toediening plaatsvindt via de arteria carotis externa na canulatie van de arteria temporalis superficialis. Wanneer het proces niet of nauwelijks op chemotherapie reageert wordt in het AvL radiotherapie in hoge dosis (7000 rad/7 weken) voor primaire tumor en regionale lymfeklieren ingesteld.

5.2.4 Combinatietherapieën

5.2.4.1 Combinatie van chirurgische therapie met radiotherapie

Chirurgische therapie en radiotherapie lijken op dit moment, wat de overlevingsresultaten betreft, hun hoogtepunt bereikt te hebben. Door beide behandelingsmethoden met elkaar te combineren hoopt men het therapeutisch effect te vergroten. Bij een aantal tumoren met een bepaalde histologische bouw en lokalisatie schijnt de combinatietherapie betere resultaten te geven (Breur, 1974). Zoals reeds bij de chemotherapie (par. 5.2.3) vermeld werd, dient ook nu weer het plan met de volgorde der therapieën vóór de behandeling door chirurg en radiotherapeut gezamenlijk vastgesteld te worden (Breur, 1972), daar anders niet van een combinatietherapie in haar ware betekenis mag worden gesproken. Radiotherapie kan pre- en/of postoperatief toegepast worden. Bij preoperatieve bestraling (voorbestraling) hoopt men met een matige dosis (maximaal 4000 rad, 1000 rad/week) de tumor en zijn sprieterige uitbreidingen te *devitaliseren* zonder de omgevende weefsels te veel te beschadigen. Men ver-

wacht dat een groot deel van de tumorcellen die bij operatie in de wond terecht komen of achterblijven in geval van een niet-radicaal uitgevoerde ingreep de potentie tot verdere deling verloren hebben. De kans op het ontstaan van recidief en/of metastasen wordt kleiner. Sanfilippo e.a. (1969) achten voor destructie van tumorcellen een grotere dosis nodig (ten minste 5000 rad). Zij menen dat, ondanks de hoge dosis, de wondgenezing niet verstoord wordt. Bovendien zouden op deze wijze technisch inoperabele tumoren in een operabele staat gebracht kunnen worden. Richards en Chambers (1975) geven zelfs 5000-7000 rad in 5-8 weken, waarbij elke patiënt ook nog hydroxyureum (1500 mg/dag) krijgt toegediend (par. 5.2.4.2). Ballantyne (1974) adviseert de huidinreisies dan zodanig te wijzigen dat ze buiten het tevoren bestraalde gebied komen te liggen. Jesse (1973) daarentegen meent dat bij een dosis van 5000 rad (1000 rad/week) de kans op beschadiging van gezonde weefsels wel degelijk aanwezig is, met alle gevolgen van dien. De wachttijd van 4-5 weken voor de operatie, die nodig is om de neveneffecten van de gefractioneerde bestraling te niet te doen, vormt eveneens een bezwaar. Daarom wordt getracht de bestraling met hoge dagdosis in een korte tijd (4 x 500 rad of 5 x 400 rad) te geven, waarna direct geopereerd kan worden. Het effect van deze korte voorbehandeling zou, wat het recidief betreft, hetzelfde zijn als bij een bestraling gedurende een langere periode met een dosis van 200 rad/dag. Volgens Strong e.a. (1966) en Lawrence e.a. (1974) daarentegen zou een kort durende voorbestraling met hoge dagdosis geen invloed hebben op het ontstaan van lokaal recidief.

In het AvL werd weinig preoperatieve radiotherapie toegepast bij de behandeling van plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en onderkaak. Vooral de laatste jaren wordt bij een eventuele voorbehandeling gebruik gemaakt van chemotherapie om de reeds eerder genoemde redenen (par. 5.2.3).

Bij postoperatieve bestraling (nabestraling) is het de bedoeling om cellen die tijdens de operatie door een of andere oorzaak zijn achtergebleven zodanig te beschadigen dat zij hun groeipotentie verliezen. Indien bij pathologisch-anatomisch onderzoek van het operatiepreparaat blijkt dat niet radicaal is geopereerd, wordt volgens de regels van het AvL het hele operatiegebied bestraald met een dosis van 5000 rad (1000 rad/week). Een extra-dosis (surdosage) van 1500 rad wordt gegeven op plaatsen waarvan men zeker weet dat zich daar nog tumorresten bevinden. Bij postoperatieve bestraling wordt een hogere dosis toegediend dan bij preoperatieve. Men gaat er van uit dat vóór de operatie de cellen en weefsels van de tumor nog in een bepaald verband zijn gerangschikt. Ze worden beter gevasculariseerd en geoxygeneerd dan de bij operatie in beschadigde snijvlakken achtergebleven en geïsoleerd liggende cellen, zodat ze daardoor gevoeliger voor stralen zijn. Waar blijkens het pathologisch-anatomische onderzoek niet radicaal geopereerd werd en zeker wanneer men wegens onverwacht grote uitbreiding van de tumor weefsel moest achterlaten in verband met dreigende complicaties of niet te aanvaarden mutilaties, zullen als gevolg van de ingreep de vascularisatie en oxygenatie daarvan gestoord zijn. Omdat voor een gunstig radiotherapeutisch effect een optimale zuurstofvoorziening noodzakelijk is, wordt het begrijpelijk dat voor destructie van tumor-

cellen bij nabestraling een hogere dosis nodig is dan bij voorbestraling. Bij postoperatieve bestraling moet verder rekening worden gehouden met de door operatie veroorzaakte beschadiging van de gezonde omliggende weefsels waardoor hun stralenterantie verminderd is. Om de wondgenezing niet teveel te storen moet de dosis sterk gefractioneerd worden gegeven, zodat voldoende revascularisatie zal ontstaan. Hierbij hoopt men dat het verschil in stralengevoeligheid tussen tumor en groeiend, normaal weefsel groot genoeg is.

5.2.4.2 Combinatie van chemotherapie met radiotherapie en/of chirurgische therapie

Wanneer de reacties van de rondom de tumor gelegen weefsels op de cytostatica verdwenen zijn, kan bestraald worden met een volledige dosis: in het AvL wordt daarvoor in geval van plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en/of onderkaak 6000 rad (1000 rad/week) gegeven. Bij de bepaling van de grootte der velden moet van de oorspronkelijke uitbreiding van de tumor worden uitgegaan. Doordat de vascularisatie van het tumorgebied door chemotherapeutica naar alle waarschijnlijkheid niet gestoord wordt, en wanneer daarnaast nog als reactie op deze stoffen een aanzienlijke vermindering van het tumorvolume bereikt wordt, ontstaan voor de radiotherapie gunstige omstandigheden. Wanneer bij de opstelling van het behandelingsplan besloten wordt als tweede fase te opereren, vindt verdere behandeling plaats op de in paragraaf 5.2.2 beschreven wijze. Wederom dient, voor zover mogelijk, van de oorspronkelijk vastgestelde tumorgrenzen te worden uitgegaan.

Richards en Chambers (1975) combineren bij de behandeling van een aantal maligne neoplasmata in het hoofd-halsgebied de drie vormen van therapie met elkaar, waarbij als regel onderstaande volgorde wordt aangehouden:

- chemotherapie in de vorm van hydroxyureum per os (1500 mg/dag); dit cytostaticum is ook geschikt om als onderhoudsdosering gedurende 1 à 2 jaar na de operatie gegeven te worden ter voorkoming van recidieven — de auteurs gebruiken het in bepaalde gevallen voor hetzelfde doel wel gedurende 5 jaar;
- megavolt-radiotherapie in een dosis van 5000-7000 rad in een tijdsbestek van 5-8 weken;
- chirurgische therapie, die 6-8 weken na de bestraling wordt uitgevoerd.

Volgens de onderzoekers kwam het vaak voor dat de tumor als gevolg van de voorbehandelingen zover slonk dat de oorspronkelijk vastgestelde omvang van de operatie verkleind kon worden. Bij microscopisch onderzoek van 276 operatiepreparaten bleken 140 (51%) nog tumorweefsel te bevatten; de overige 136 (49%) tumoren waren volledig gededuceerd. Van de 31 mondbodemcarcinomen werden 16 (52%) gedevalidiseerd, de overleving na 5 jaar bedroeg 80%. De postoperatieve complicaties waren volgens de auteurs niet groter dan in overeenkomstige gevallen zonder voorbestraling.

Jortay (1975) zag in zijn groep van 28 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de mondbodem (T₃- en T₄-stadium, UICC-indeling) wel degelijk complicaties na een dergelijke combinatiebehandeling, waarvan een marginale of

een continuïteitsresectie van de onderkaak (par. 5.3.2) deel uitmaakte. Een patiënt overleed ten gevolge van een carotisruptuur, terwijl zich bij 11 (39%) een ontsteking van de onderkaak met sequestratie voordeed. Als cytotoxicum gebruikte de auteur stikstofmosterd dat tijdens de radiotherapie per infuus door een via de arteria temporalis superficialis ingebrachte katheter werd toegediend: 2 mg per bestraling met een gemiddelde totale dosis van 50 mg. Voor de telekobalbestraling werden gemiddeld doses en bestralingsperioden van respectievelijk 6170 rad en 50 dagen gebruikt. Microscopisch onderzoek van de operatiepreparaten toonde devitalisatie van 11 tumoren aan. Na 4 jaar waren nog 11 (39%) patiënten vrij van tumor in leven, welk resultaat sterk verschilt met dat van Richards en Chambers (80%).

5.3 Curatief opgezette behandeling onderkaak

5.3.1 Algemeen

Blijkt behandeling van de onderkaak noodzakelijk te zijn, dan wordt in het AvL in eerste instantie nagegaan of chirurgische therapie mogelijk is. Men heeft namelijk meestal met goed gedifferentieerde en grote tumoren te doen, die als regel weinig stralengevoelig zijn. Verder blijft bij radiotherapie nog altijd de kans op botnecrose bestaan met alle problemen van dien (par. 5.2.1).

5.3.2 Geen botresectie

Wanneer de grens van de klinisch vaststelbare uitbreiding van de tumor meer dan 1,5 cm van het bot verwijderd is, wordt in het AvL de onderkaak intact gelaten. Bedraagt de afstand tumor-bot minder dan 1,5 cm, maar zit de tumor nog niet aan de kaak vast, dan wordt alleen het erbij gelegen periost geëxci-deerd. Volgens Marchetta e.a. (1971) wordt in het periost dan pas tumorweef-sel gevonden, wanneer het proces daaraan gefixeerd is. Het beenvlies zou naar hun mening alleen door directe uitbreiding worden aangetast. Larson e.a. (1965) beweren dat als gevolg van de ruime doorsnee van de lymfevaten in het periost van de onderkaak de kans op retentie van tumorcellen klein is.

5.3.3 Botresectie

Wanneer de tumor aan het periost van de onderkaak vastzit, wordt in het AvL tijdens de operatie een deel van het bot en bloc verwijderd, ook al lijkt de bot-schaduw op de röntgenfoto's gaaf. Zoals in paragraaf 4.2.3 werd vermeld, kan dan toch al infiltratie bestaan. Uit het oogpunt van radicaliteit en ook om het operatiegebied te kunnen overzien, wordt meestal een continuïteitsresectie uit-gevoerd en dan met een marge van 2 cm gezond bot ter weerszijden van het ge-

bied dat volgens klinisch onderzoek door tumor aangetast kan zijn (fig. 5D). Doordat het onderliggende bot ontbreekt, kan dan de wond, ondanks het ver-lies aan weke delen ten gevolge van de operatie, in de meeste gevallen primair worden gesloten. Zou een continuïteitsresectie alléén ter wille van het overzicht nodig zijn, dan dient een blokvormige resectie (fig. 5A), overwogen te worden. Een alternatieve methode waarbij geen bot hoeft te worden opgeofferd, is het op de meest geschikte plaats doorzagen en openklappen van de onderkaak. Aan

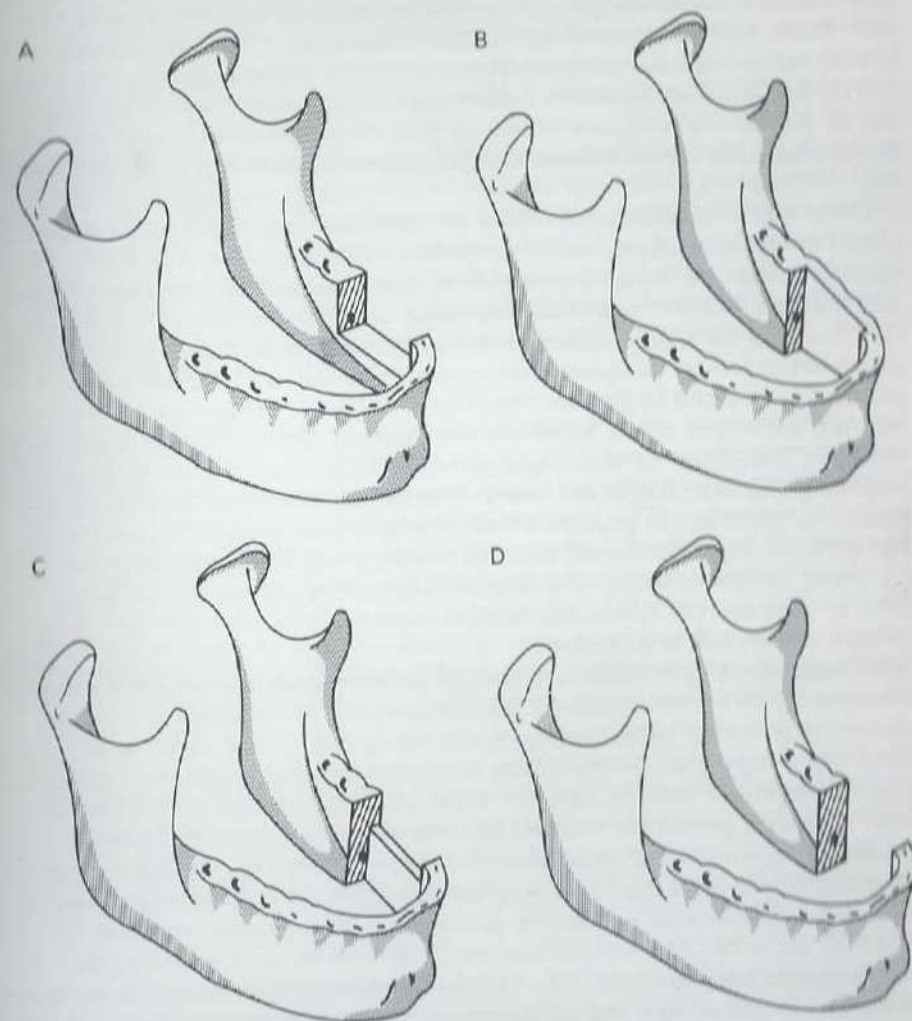


Fig. 5. Vormen van botresectie uit de onderkaak. A, B en C: vormen van marginale botresec-tie (geen verstoring van de continuïteit); A: blokvormig; B: Longitudinaal en C: combinatie van blokvormige en longitudinale resectie. D: continuïteitsresectie.

het eind van de operatie worden de beide kaakdelen gereponeerd en aan elkaar gefixeerd.

Voor latere reconstructie van de mandibula is het na continuïteitsresectie van essentieel belang dat de restanten zich als gevolg van spiertractie en/of littekenretractie niet gaan verplaatsen. Ze dienen daarom aan het eind van de operatie in hun oorspronkelijke stand ten opzichte van de bovenkaak gefixeerd te worden. In het AvL worden daarvoor spalken, prothesen of de combinatie van beide hulpmiddelen gebruikt. Bij de keuze spelen plaats van resectie en aantal plus kwaliteit van de overgebleven gebitselementen een rol. De fixatie-apparaat wordt vóór de operatie vervaardigd, nadat eerst in teamverband over de grootte van de resectie overleg heeft plaatsgevonden. Doordat de huid als gevolg van de fixatie van de kaakdelen ondersteund blijft, hetgeen zich in het bijzonder bij gebruik van prothesen ('Gunning splints') voordoet, valt het gezicht niet in. Immobilisatie van de onderkaak tegen de bovenkaak is uiteraard noodzakelijk.

Elders zijn verschillende methoden en materialen met wisselend succes beproefd ter vereenvoudiging van de procedure en om de patiënt minder te belasten. Het betreft o.a. metalen platen die op de kaakdelen worden geschroefd en immobilisatie van de mandibula overbodig zouden maken. Lee en Wilson (1973) menen dat titanium hiervoor het meest geschikt is. Becker (1977), die pas anderhalf jaar na de operatie tot reconstructie van de onderkaak overgaat, gebruikt het metalen implantaat tevens ter fixatie van het ingebrachte bot. In het AvL heeft men enkele keren metalen spangen gebruikt, maar, omdat ze voortijdig losraakten en mucosaperforaties veroorzaakten, werd van verdere toepassing afgezien. Het is een voorwaarde dat de wond over het implantaat primair en spanningsvrij gesloten wordt. Omdat in onze groep naar verhouding veel grote en diep infiltrerende tumoren voorkwamen, die uitgebreide resecties tot gevolg hadden, bleven er te weinig weke delen over om aan de gestelde conditie te voldoen. Dit tekort aan weefsel vormde de tweede reden om geen metalen implantaten te gebruiken.

Wanneer na een controleperiode van 3-6 maanden geen tekenen van recidief aanwezig zijn en het littekengebied helemaal soepel is, wordt in het AvL met de reconstructie van de onderkaak begonnen. Na openen van de oude huidwond wordt een botsparing uit de crista iliaca tussen de kaakstukken geklemd, waarbij geen osteosynthese wordt toegepast. Tegen perforatie van het mondslijmvlies dient zorgvuldig gewaakt te worden. De immobilisatie moet nog 3 maanden gehandhaafd blijven. Na het slagen van een bottransplantatie kan met behulp van Thiersche lappen langs intra-orale weg een omslagplooï gevormd worden, zodat voldoende retentie voor de later te vervaardigen gebitsprothese ontstaat. De methode, die in het AvL aan het eind van 1963 voor het eerst werd toegepast, leidt tot goede resultaten (par. 7.5). Tevoren uitgevoerde radiotherapie in het te reconstrueren gebied kan begrijpelijkerwijze het resultaat nadelig beïnvloeden als gevolg van de verminderde vascularisatie van de bestraalde weefsels.

De maandenlange immobilisatie van de onderkaak vormt voor de patiënt echter een grote belasting. Om deze tijd te verkorten en om de patiënt verdere

ingrepen te besparen, wordt door een aantal auteurs tijdens de operatie gereconstrueerd, zogenaamde directe reconstructie (Gaisford e.a., 1960; Anlyan, 1965; Millard e.a., 1967 en Stark, 1972). Evenals bij de reeds genoemde metalen implantaten is primair en spanningsvrij sluiten van de wond een noodzakelijke voorwaarde, daar anders mislukking bij voorbaat vaststaat. Door contaminatie met de mondflora en vooral met de achtergebleven bacteriën uit de ulcererende tumormassa bestaat een grote kans op infectie met uitstoten van het botimplantaat. Bij niet al te grote resecties in de molaarstreek en daarachter is, zeker bij oudere patiënten, reconstructie van de onderkaak lang niet altijd nodig of gewenst. De postoperatieve functionele en cosmetische stoornissen zijn van beperkte omvang en zullen mede als gevolg van de leeftijd geaccepteerd worden. Continuïteitsresecties in de kinstreek daarentegen mutileren het uiterlijk zo sterk, dat reconstructie altijd geïndiceerd is. Bovendien wordt de aanhechting van de mondbodem- en tongspieren verbroken, zodat de tong zich naar dorsaal verplaatst en daardoor de lucht- en spijsverteringsweg geheel of gedeeltelijk kan afsluiten. Wanneer zoveel weke delen verwijderd moeten worden dat primair sluiten van de wond niet meer mogelijk is, is directe reconstructie van het defect met behulp van gesteelde buislappen geïndiceerd. Daarvoor kan een keuze gemaakt worden uit de deltopectorale lap, de dubbelgesteelde halslap, de voorhoofdslap en de occipitale lap (Lichtveld en Snow, 1973; Lee en Wilson, 1973).

Het aantal en de grootte van reconstructieve ingrepen kan aanzienlijk gereduceerd worden wanneer in de onderkaak in plaats van een continuïteitsresectie een marginale resectie wordt uitgevoerd, dat wil zeggen resectie evenwijdig aan een van de randen waarbij de continuïteit van het orgaan intact blijft. Rankow (1968) o.a. beschreef de methode, welke Harrold (1971) in daarvoor geëigende gevallen propageerde. Het betrof blokresectie (fig. 5A); Perl (1972). Flynn en Moore (1974) vermeldten de longitudinale (overlangse) resectie, waarbij in sagittale richting een lamel wordt uitgezaagd (fig. 5B). De vraag rijst of bij een longitudinale resectie het operatieterrein veel overzichtelijker wordt. Daarom zou gedacht kunnen worden aan de combinatie blokvormige-overlangse resectie (fig. 5C). Doordat aan de overzichtelijkheid concessies worden gedaan, mag een marginale botresectie alleen na scherpe indicatiestelling uitgevoerd worden. In geval van röntgenologisch vastgestelde botdestructie komt zij uiteraard niet meer ter sprake. Is de tumor met het periost verbonden, terwijl op de röntgenfoto's het bot onaangetast lijkt, dan valt een dergelijke resectie te overwegen, waarbij dan nog als voorwaarden gesteld dienen te worden: geringe omvang van het proces (grootste doorsnee ≤ 2 cm), exofytische groei, afwezigheid van sprieterige infiltratie in de proefexcisie. De ongunstige uitslag van het eigen onderzoek (par. 9.3) noodzaakt tot het stellen van deze eisen. Men moet erg oppassen geen concessies aan de radicaliteit te doen ter wille van een gemakkelijk herstel van de functie. Ter verbetering van het overzicht, wanneer de tumor niet met het periost is verbonden of in geval van verbinding aan de zojuist genoemde voorwaarden voldoet, kan aan een blokresectie gedacht worden. Wegens de kans op perineurale uitbreiding van het carcinoom dient elke geres-

ceerde botlamel, ook bij longitudinale resectie, de canalis mandibularis met de zich daarin bevindende vaatzenuwstreng te bevatten, zodat pathologisch-anatomisch onderzoek daarvan kan worden uitgevoerd.

Bij elke vorm van botresectie is zorgvuldig pathologisch-anatomisch onderzoek op radicaliteit noodzakelijk, waarbij vooral op de aanwezigheid van tumorweefsel langs beide uiteinden van de vaatzenuwstreng gelet moet worden. Zeker in geval van een sterk geresorbeerde processus alveolaris, waarbij het foramen mentale vlak onder de oppervlakte ligt, is een uitgebreide ingroei in de canalis mandibularis mogelijk zonder enig röntgenologisch teken van botdestructie. Als waarschuwing geldt het onderzoek van Southam (1970). Hij deed pathologisch-anatomisch onderzoek van 15 geresecteerde tandeloze onderkaakspartijen (alle continuïteitsresecties) afkomstig van patiënten met een mondholtcarcinoom, waarvan het bot bij röntgenologisch en/of histologisch onderzoek wel door tumor geïnfilteerd bleek te zijn. Bij 2 preparaten werd tumorweefsel in één resectievlak van de vaatzenuwstreng gevonden en bij 2 andere in beide vlakken, met andere woorden 6 (20%) van de 30 resectievlakken bevatten ondanks de ruime resectie nog tumor. Lee en Wilson (1973) zorgen er bij onderkaaksresectie voor dat de canalis mandibularis helemaal wordt meegenomen, hetgeen inhoudt dat de voorste zaagsnede voor het foramen mentale komt te liggen en de achterste boven het foramen mandibulare.

5.4 Curatief opgezette behandeling regionale lymfeklieren

5.4.1 Algemeen

Plaveiselcelcarcinomen in de mond breiden zich niet alleen ter plaatse uit, maar metastaseren daarnaast via het vaatstelsel. Metastasering heeft in het begin als regel via de lymfebanen plaats. Tumorcellen infiltreren de lymfevaten, komen in de regionale lymfeklieren terecht, waar zij zich vermènvuldigen en kunnen dan — naar men aanneemt — naar het volgende klierstation uitzaaien. Vanuit lymfekliermetastasen kan, evenals bij uitzondering vanuit de primaire tumor, hematogene verspreiding plaatsvinden. Het voorkomen van lymfekliermetastasen pleit voor agressiviteit van de tumor, die blijkbaar vaatwanden infiltreert; het verschijnsel heeft dan ook een ongunstige invloed op de prognose (par. 9.3).

Bij fixatie van klieren aan het omliggende weefsel, duidend op groei van tumorweefsel door het kapsel, kunnen ook de grotere, buiten de klier gelegen bloedvaten geïnfilteerd worden, waardoor de kans op hematogene metastasering toeneemt. Zoals reeds vermeld werd, is het een exceptie dat een plaveiselcelcarcinoom van het mondslijmvlies direct al hematogeen metastaseert, dus eerder dan lymfogene. Ondanks de aanwezigheid van gefixeerde lymfekliermetastasen blijft er een kleine kans op genezing bestaan (Spiro e.a., 1974).

Het is van groot belang te weten aan welke weefsels de tumormetastasen vastzitten. Bij fixatie aan de arteria carotis is de kans op genezing uiterst gering. Wanneer er een vaste verbinding met de huid is ontstaan, kunnen de tumor-

cellen de oppervlakkig gelegen lymfevaten infiltreren. Doordat de huidlymfebanen tot in de basis van de hals doorlopen en daar in de vena subclavia uitmonden, bestaat ook hierbij weer een grotere mogelijkheid tot hematogene uitzaaiing. Voorwaarde voor genezing is dat er geen aanwijzingen voor metastasering op afstand bestaan. Men mag dan aannemen dat het proces nog tot het hoofd-halsgebied beperkt is gebleven, temeer daar aantasting van de mediastinale lymfeklieren ongewoon is.

5.4.2 Diagnostiek van lymfekliermetastasen

Voor de diagnose van lymfekliermetastasen is vooral palpatie van groot belang. De aanwezigheid van palpabele klieren hoeft echter niet bewijzend te zijn voor de aanwezigheid van metastasen, terwijl bij niet-palpabele klieren hun bestaan niet is uit te sluiten. Er is een volkomen geleidelijke overgang van 'onverdacht' naar 'verdacht' op grond van grootte, aantal, lokalisatie, consistentie, scherpte van begrenzing, verbinding met de omgeving en pijnlijkheid. Daarom ook dienen de kliergebieden aan de andere kant ter vergelijking gepalpeerd te worden. Bij patiënten met een normale ontwikkeling van spier- en vetweefsel zijn de diep gelegen halsklieren met een doorsnee van minder dan 1 cm niet te voelen. Micrometastasen, ook de oppervlakkige, zijn per definitie al niet palpabel. Daarentegen hoeft elke klier die bij palpatie vergroot lijkt, nog geen tumormetastasen te bevatten. De vergroting kan het gevolg zijn van een ontsteking, zoals bij ulcererende tumormassa's voorkomt. Verder kan men zich makkelijk vergissen wanneer de uitvoergang van een speekselklier door de tumor wordt afgesloten, zodat het orgaan als gevolg van stuwning gaat zwellen en dan ten onrechte voor een lymfekliermetastase wordt gehouden.

In tabel 16 vindt men per onderzoeker de onderlinge vergelijking tussen klinische en microscopische bevindingen van regionale lymfeklieren, waarbij de primaire tumor bijna altijd in de mondholt of orofarynx was gelokaliseerd.

Bij optellen der verschillende uitkomsten blijkt 1/3 deel van de klinisch niet verdachte ('negatieve') lymfeklieren toch al tumormetastasen te bevatten. Dit gegeven is van belang voor het besluit tot het al of niet uitvoeren van electieve HKE (zie paragraaf 5.4.4.2). Van de klinisch 'positieve' klieren daarentegen bleek 1/4 deel nog vrij van tumor te zijn.

Bij twijfel over het al of niet aanwezig zijn van metastasen valt klierpunctie te overwegen. Lopes Cardozo (1958 en '76) en Cady (1970) beschreven de methode (ook wel naaldbiopsie genoemd); Franzén (1974) wees nog eens op de verschillende toepassingsmogelijkheden in het algemeen. Doordat men bij de punctie slechts weinig materiaal uit een deel van de klier verkrijgt, kan het tumorweefsel gemist worden zodat een fout-negatieve beoordeling plaatsheeft. Thomsen e.a. (1973) konden bij 30 gevallen de uitslag van de punctie vergelijken met die van het pathologisch-anatomische onderzoek. Bij 27 was er overeenstemming, hetgeen in deze overigens kleine groep een betrouwbaarheid van 90% inhield. De Jong en Blonk (1977) vonden bij 103 puncties uit het hals-

neer er duidelijk klinische of microscopisch-morfologische aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van metastasen; men spreekt dan van *therapeutische* HKE. De operatie wordt alleen dan uitgevoerd wanneer het proces *curabel* lijkt. De waarde van HKE zonder dat er aanwijzingen zijn voor het bestaan van metastasen is twijfelachtig. De operatie, die bij klinisch-negatieve bevindingen wordt verricht, draagt de naam van *electieve* HKE. Zoals uit tabel 16 blijkt, zou uitvoering van de ingreep als routine in 2/3 van de gevallen van mondholte- of orofarynxcarcinoom overbodig geweest zijn. Van Slooten en Buwalda (1963) toonden voor het tongcarcinoom, waarbij de frequentie van lymfekliermetastasen hoog is, aan dat in geval van electieve HKE bij de helft van de patiënten uitzaaiingen zouden zijn gevonden. In het AvL wordt alleen bij grote en diep infiltrerende plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en onderkaak (T₄-stadium) electieve HKE uitgevoerd. In deze groep komen al vaak klinisch waarneembare kliermetastasen voor (par. 9.2.3), zodat de operatie zelden electief is te noemen.

Harrold (1971) vond na bewerking van de gegevens van 702 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de mondbodem, waarbij een curatieve therapie was ingesteld, dat electieve HKE geen invloed had op het percentage 5-jaars overlevingen. Overigens stelt hij, evenals Farr en Arthur (1972) en Helfrich e.a. (1972), dat de ingreep wel geïndiceerd is wanneer bij operatie van de primaire tumor de hals geopend wordt. Operatie van eventueel later optredende metastasen zou dan volgens hen, als gevolg van bindweefselvorming en littekencontractie, bemoeilijkt worden. In het AvL meent men dat daardoor ook vroege herkenning van deze metastasen bemoeilijkt wordt.

Verschillende onderzoekers veronderstellen dat bepaalde factoren het ontstaan van lymfekliermetastasen beïnvloeden. Marchetta en Sako (1966) en Feind en Cole (1968) concludeerden dat de afmetingen van de primaire tumor belangrijk zouden zijn, waaraan de beide laatste onderzoekers ook nog de mate van differentiatie en infiltratie toevoegden. Skolnick e.a. (1968) en Nichols e.a. (1968) legden het accent vooral op de plaats van de tumor. Voor Arthur en Farr (1972) en Shear en Ichilcik (1973) waren plaats en differentiatiegraad van belang.

Samenvattend kan men stellen dat het niet belangrijk is of HKE therapeutisch of electief wordt genoemd, maar dat het er alleen om gaat of met de ingreep incurabele tumorgroei in de hals wordt voorkomen. De indicatie, zoals die in het AvL gesteld wordt voor therapeutische en electieve HKE, staat in dit hoofdstuk al vermeld. Uit thans lopende onderzoeken hoopt men gegevens te verkrijgen, die tot een scherpere indicatiestelling voor de behandeling van de regionale lymfeklieren zullen leiden. Men verwacht vooral iets van de informatie die nauwgezet pathologisch-anatomisch onderzoek oplevert.

In geval van metastasen aan beide kanten wordt in het AvL eerst HKE aan de homolaterale kant verricht. Contralateraal wordt een 'rembestraling' (2500 rad, 1000 rad/week) gegeven waarna 4-6 weken later HKE wordt uitgevoerd. Om stuwing in het hoofd-halsgebied te voorkomen, dient waar mogelijk de vena jugularis aan één kant gespaard te worden. Sommige chirurgen (o.a. Spiro en

Frazall, 1968) verrichten aan beide kanten HKE in één operatie. MacComb e.a. (1967) delen deze mening en verwijderen daarbij zo nodig de vena jugularis aan beide zijden. De ervaring die in het AvL werd opgedaan bij HKE aan beide kanten, simultaan met bijvoorbeeld larynxextirpatie of operaties voor een schildkliercarcinoom, leert dat de morbiditeit vrij groot is. Farr en Arthur (1972) vermeldten dat 4 van 51 patiënten die beiderzijds HKE ondergingen met en bloc excisie van de primaire tumor (gelokaliseerd in mond of keel), als gevolg van de operatie overleden. Verder traden bij de helft van de patiënten ernstige complicaties op. Volgens Zarem (1973) bedraagt de mortaliteit bij deze operaties, waarbij de beide venae jugulares internae tegelijkertijd verwijderd worden, 20%.

5.4.5 Radiotherapie

In onze groep vond geen curatieve bestraling van de regionale lymfeklieren plaats, omdat daarvan vooral in het begin nauwelijks resultaten verwacht werden. Het lijkt raadzaam enkele publikaties van de laatste jaren aan te halen die wel een zeker perspectief bieden.

Hanks e.a. (1969) gingen de resultaten na bij 69 patiënten die allen een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied met klinisch vastgestelde kliermetastasen hadden. Van deze uitzaaiingen, waarvan sommige gefixeerd waren, werd nog een deel histologisch onderzocht en de tumorgroei er in bevestigd. Het hele halsgebied van clavicula tot mastoïd kreeg megavoltbestraling (4,8 MeV) in een dosis van 6500-7500 rad (1100 rad/week), waarbij het myelum na 4000 rad buiten het bestralingsveld werd gehouden. Negentien (28%) patiënten waren na 5 jaar nog in leven zonder tumor, 46 (67%) patiënten overleden ten gevolge van de tumor en bij de overige 4 (6%), bij wie het proces lokaal en regionair genezen kon worden, vormden intercurrente ziekten de doodsoorzaak. Na de bestraling waren weinig complicaties ontstaan. Northrop e.a. (1972) konden eveneens in dezelfde omstandigheden en met vrijwel dezelfde dosis (6000-7000 rad, 1000 rad/week) blijvende genezing bewerkstelligen: 7 van 15 patiënten waren na 4 jaar nog in leven zonder verschijnselen van de primaire tumor. Wel wezen de schrijvers op de later ontstane fibrose van de huid.

Wizenberg e.a. (1972) bewerkten de ziektegeschiedenis van 109 patiënten (periode 1957-'67) met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, die allen kliermetastasen hadden. Primaire tumor en metastasen werden microscopisch vastgesteld. De therapie bestond alleen uit gelijktijdige telekobaltbestraling van tumor en metastasen in een hoeveelheid van 5000-6000 rad (1000 rad/week), waarbij sommige gebieden een extra dosis kregen. Na 2 jaar waren 42 (39%) patiënten, vrij van tumor, in leven en na 5 jaar 28 (26%). Het ontbreken van de TN-stagering vermindert overigens, net als bij het volgende onderzoek, de waarde van de uitkomsten.

Bekerus e.a. (1974) publiceerden de resultaten van 128 patiënten (periode 1960-'70) bij wie het plaveiselcelcarcinoom in de mond of orofarynx geloka-

neer er duidelijk klinische of microscopisch-morfologische aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van metastasen; men spreekt dan van *therapeutische* HKE. De operatie wordt alleen dan uitgevoerd wanneer het proces *curabel* lijkt. De waarde van HKE zonder dat er aanwijzingen zijn voor het bestaan van metastasen is twijfelachtig. De operatie, die bij klinisch-negatieve bevindingen wordt verricht, draagt de naam van *electieve* HKE. Zoals uit tabel 16 blijkt, zou uitvoering van de ingreep als routine in 2/3 van de gevallen van mondholte- of orofarynxcarcinoom overbodig geweest zijn. Van Slooten en Buwalda (1963) toonden voor het tongcarcinoom, waarbij de frequentie van lymfekliermetastasen hoog is, aan dat in geval van electieve HKE bij de helft van de patiënten uitzaaiingen zouden zijn gevonden. In het AvL wordt alleen bij grote en diep infiltrerende plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en onderkaak (T₄-stadium) electieve HKE uitgevoerd. In deze groep komen al vaak klinisch waarneembare kliermetastasen voor (par. 9.2.3), zodat de operatie zelden electief is te noemen.

Harrold (1971) vond na bewerking van de gegevens van 702 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de mondbodem, waarbij een curatieve therapie was ingesteld, dat electieve HKE geen invloed had op het percentage 5-jaars overlevingen. Overigens stelt hij, evenals Farr en Arthur (1972) en Helfrich e.a. (1972), dat de ingreep wel geïndiceerd is wanneer bij operatie van de primaire tumor de hals geopend wordt. Operatie van eventueel later optredende metastasen zou dan volgens hen, als gevolg van bindweefselvorming en littekencontractie, bemoeilijkt worden. In het AvL meent men dat daardoor ook vroege herkenning van deze metastasen bemoeilijkt wordt.

Verschillende onderzoekers veronderstellen dat bepaalde factoren het ontstaan van lymfekliermetastasen beïnvloeden. Marchetta en Sako (1966) en Feind en Cole (1968) concludeerden dat de afmetingen van de primaire tumor belangrijk zouden zijn, waaraan de beide laatste onderzoekers ook nog de mate van differentiatie en infiltratie toevoegden. Skolnick e.a. (1968) en Nichols e.a. (1968) legden het accent vooral op de plaats van de tumor. Voor Arthur en Farr (1972) en Shear en Ichilcik (1973) waren plaats en differentiatiegraad van belang.

Samenvattend kan men stellen dat het niet belangrijk is of HKE therapeutisch of electief wordt genoemd, maar dat het er alleen om gaat of met de ingreep incurabele tumorgroei in de hals wordt voorkomen. De indicatie, zoals die in het AvL gesteld wordt voor therapeutische en electieve HKE, staat in dit hoofdstuk al vermeld. Uit thans lopende onderzoeken hoopt men gegevens te verkrijgen, die tot een scherpere indicatiestelling voor de behandeling van de regionale lymfeklieren zullen leiden. Men verwacht vooral iets van de informatie die nauwgezet pathologisch-anatomisch onderzoek oplevert.

In geval van metastasen aan beide kanten wordt in het AvL eerst HKE aan de homolaterale kant verricht. Contralateraal wordt een 'rembestraling' (2500 rad, 1000 rad/week) gegeven waarna 4-6 weken later HKE wordt uitgevoerd. Om stuwing in het hoofd-halsgebied te voorkomen, dient waar mogelijk de vena jugularis aan één kant gespaard te worden. Sommige chirurgen (o.a. Spiro en

Frazall, 1968) verrichten aan beide kanten HKE in één operatie. MacComb e.a. (1967) delen deze mening en verwijderen daarbij zo nodig de vena jugularis aan beide zijden. De ervaring die in het AvL werd opgedaan bij HKE aan beide kanten, simultaan met bijvoorbeeld larynxextirpatie of operaties voor een schildkliercarcinoom, leert dat de morbiditeit vrij groot is. Farr en Arthur (1972) vermeldde dat 4 van 51 patiënten die beiderzijds HKE ondergingen met en bloc excisie van de primaire tumor (gelokaliseerd in mond of keel), als gevolg van de operatie overleden. Verder traden bij de helft van de patiënten ernstige complicaties op. Volgens Zarem (1973) bedraagt de mortaliteit bij deze operaties, waarbij de beide venae jugulares internae tegelijkertijd verwijderd worden, 20%.

5.4.5 Radiotherapie

In onze groep vond geen curatieve bestraling van de regionale lymfeklieren plaats, omdat daarvan vooral in het begin nauwelijks resultaten verwacht werden. Het lijkt raadzaam enkele publikaties van de laatste jaren aan te halen die wel een zeker perspectief bieden.

Hanks e.a. (1969) gingen de resultaten na bij 69 patiënten die allen een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied met klinisch vastgestelde kliermetastasen hadden. Van deze uitzaaiingen, waarvan sommige gefixeerd waren, werd nog een deel histologisch onderzocht en de tumorgroei erin bevestigd. Het hele halsgebied van clavicula tot mastoïd kreeg megavoltbestraling (4,8 MeV) in een dosis van 6500-7500 rad (1100 rad/week), waarbij het myelum na 4000 rad buiten het bestralingsveld werd gehouden. Negentien (28%) patiënten waren na 5 jaar nog in leven zonder tumor, 46 (67%) patiënten overleden ten gevolge van de tumor en bij de overige 4 (6%), bij wie het proces lokaal en regionair genezen kon worden, vormden intercurrente ziekten de doodsoorzaak. Na de bestraling waren weinig complicaties ontstaan. Northrop e.a. (1972) konden eveneens in dezelfde omstandigheden en met vrijwel dezelfde dosis (6000-7000 rad, 1000 rad/week) blijvende genezing bewerkstelligen: 7 van 15 patiënten waren na 4 jaar nog in leven zonder verschijnselen van de primaire tumor. Wel wezen de schrijvers op de later ontstane fibrose van de huid.

Wizenberg e.a. (1972) bewerkten de ziektegeschiedenis van 109 patiënten (periode 1957-'67) met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, die allen kliermetastasen hadden. Primaire tumor en metastasen werden microscopisch vastgesteld. De therapie bestond alleen uit gelijktijdige telekobaltbestraling van tumor en metastasen in een hoeveelheid van 5000-6000 rad (1000 rad/week), waarbij sommige gebieden een extra dosis kregen. Na 2 jaar waren 42 (39%) patiënten, vrij van tumor, in leven en na 5 jaar 28 (26%). Het ontbreken van de TN-stagering vermindert overigens, net als bij het volgende onderzoek, de waarde van de uitkomsten.

Bekerus e.a. (1974) publiceerden de resultaten van 128 patiënten (periode 1960-'70) bij wie het plaveiselcelcarcinoom in de mond of orofarynx geloka-

liseerd was. Allen hadden klinisch vastgestelde kliermetastasen, die overigens microscopisch niet geverifieerd werden. De behandeling van de klieren was dezelfde als zojuist bij Wizenberg genoemd. Na 5 jaar waren nog 28 patiënten (22%), vrij van tumor, in leven. Bij het begin van de behandeling hadden 79 patiënten gefixeerde kliermetastasen (stadium N₃); het aantal 5-jaars overlevingen daarvan bedroeg 10 (13%).

Schneider e.a. (1975) hielden na selectie een groep van 177 patiënten (tijdvak 1948-'67) over bij wie het plaveiselcelcarcinoom in mond, farynx of larynx microscopisch was aangetoond en die allen bij klinisch onderzoek kliermetastasen hadden. De groep was zo samengesteld dat geen recidief van de primaire tumor na een minimale follow-up van 4 jaar was ontstaan. De lymfeklieren in de hals werden uitsluitend bestraald, waarbij overigens uniformiteit in respectievelijk bestralingsbron, veldgrootte en dosis ontbrak. Zesenzeventig (81%) van de 94 patiënten met lymfekliermetastasen stadium N₁ (volgens auteurs aanwezigheid van één enkele metastase met een maximale doorsnee van 3 cm) werden blijvend genezen. Voor het N₂-stadium (doorsnee > 3 cm of multiële klinisch positieve homolaterale metastasen) bedroeg het aantal curaties 55 (66%) uit de groep van 83 patiënten. De auteurs stelden vast dat bij een dosis van 6500 rad (1000 rad/week) een lymfekliermetastase met een grootste doorsnee van maximaal 3 cm in ruim 90% der gevallen blijvend kon worden genezen.

Bartelink (1976) deed een retrospectief onderzoek over 143 patiënten uit het AvL, die gedurende de periode 1960-'71 uitsluitend radiotherapie van lymfekliermetastasen in de hals hadden ondergaan als gevolg van een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. Van de primaire tumoren behoorde 70% tot het T₃- en T₄-stadium (UICC-classificatie). Uitgaande van de huidige dosis (7000 rad/7 weken) bleek 77% van de patiënten inadequaat behandeld te zijn. Van 28 patiënten, bij wie de primaire tumor in de mond was gelokaliseerd, bleef 37% vrij van recidief in de hals; de 5-jaars overleving in deze groep bedroeg 11%. Volgens de auteur werd het vrij blijven van recidief ongunstig beïnvloed wanneer 6 weken na het eind van de bestraling nog een rest van de tumor te palperen was. Verder bleek de recidief-vrije periode korter te worden bij een hogere differentiatiegraad, een stijgend aantal lymfeklieren met tumormetastasen, gefixeerde kliermetastasen en inadequate doses.

De regionale lymfeklieren kunnen uit electieve overwegingen geëxstirpeerd worden (electieve HKE, par. 5.4.4.2), maar in plaats daarvan kiezen sommige auteurs voor radiotherapie. Jesse e.a. (1970) maken gewag van electieve bestraling (minimaal 4500 rad/5 weken) van de 'proximale' (hier de suprahyoïdale) lymfeklieren om later manifest wordende metastasen te voorkomen. In feite gaat het om destructie van de reeds aanwezige micrometastasen. Berger e.a. (1971) bestraalden bij een aantal patiënten, die een carcinoom van naso- of orofarynx hadden en bij wie geen regionale lymfeklieren te palperen waren, het hele halsgebied aan de homolaterale kant. Van 284 patiënten, waarbij geen recidief van de primaire tumor optrad (minimale follow-up 3 jaar) ontstonden later bij 7 (2%) kliermetastasen. Bij bestraling van alleen het bovenste deel van de hals in een tweede groep van 185 patiënten kwam later metastasering bij 22

(12%) voor. Uit het onderzoek van Berger zou geconcludeerd mogen worden dat in een vroeg stadium al infrahyoïdale kliermetastasen kunnen bestaan. Hiermee corresponderen de uitkomsten van Harrold (par. 5.4.4.1) tot op zekere hoogte. Fletcher (1974) concludeerde na onderzoek van 356 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het bovenste deel van de tractus respiratorius en tractus digestivus dat na electieve bestraling van het hele halsgebied met een dosis van 5000 rad (1000 rad/week) in meer dan 90% der gevallen geen kliermetastasen ontstaan waren.

Uit paragraaf 5.4.5 blijkt dat in bepaalde gevallen lymfekliermetastasen tot een bepaalde grootte blijvend genezen kunnen worden. Het is dan ook aanmerkelijk dat electieve radiotherapie tot een vermindering van het aantal later manifest wordende kliermetastasen zal leiden, doordat juist bij kleine hoeveelheden tumorweefsel (micrometastasen) het curatieve effect van bestraling het grootst is.

Zoals in paragraaf 5.4.4.1 werd vermeld, stellen sommige onderzoekers bij aanwezigheid van microscopisch aangetoonde, homolaterale kliermetastasen een profylactische extirpatie van het suprahyoïdale weefsel aan de andere kant voor. Northrop e.a. (1972) pasten in deze gevallen radiotherapie toe in een dosis van 3000-5000 rad (1000 rad/week). Van 118 patiënten bij wie de contralaterale suprahyoïdale driehoek op genoemde wijze electief werd bestraald, ontstonden later in dit gebied bij 4 (3%) kliermetastasen. In een vergelijkbare groep van 59 patiënten die geen contralaterale bestraling kregen, ontwikkelden zich bij 20 (34%) uitzaaiingen. Met de nodige voorzichtigheid zou geconcludeerd mogen worden dat electieve radiotherapie in deze situaties zin heeft. De bevindingen van Bartelink (1976) steunen deze uitspraak. Uit zijn eerste groep van 38 patiënten die geen bestraling van het contralaterale halsgebied hadden ondergaan en die later metastasen kregen, was na 5 jaar niemand meer in leven. Van 62 patiënten uit een andere groep die wel electieve radiotherapie met een dosis van ten minste 4000 rad van de contralaterale kant ondergingen, bedroeg de 5-jaars overleving 23%.

5.4.6 Chemotherapie

Een gunstig effect van de chemotherapie bij lymfekliermetastasen, afkomstig van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied, treedt zelden op. Mogelijkerwijs is de doorbloeding van het gemetastaseerde tumorweefsel onvoldoende, maar eerder schijnt haar geringe chemosensibiliteit oorzaak van het slechte resultaat te zijn. Uit de eigen serie zijn geen conclusies te trekken omdat het aantal gevallen te klein is.

In 1964 werd, wat het hoofd-halsgebied betreft, met chemotherapie begonnen en dan gewoonlijk nog slechts als regionale adjuvant therapie bij de behandeling van grote en diep infiltrerende tumoren. Doordat infusie via de arteria carotis externa plaatsvond, werden alleen de homolaterale, suprahyoïdale lymfeklieren bereikt.

In het AvL overweegt men thans in gevallen, waar een verhoogde kans op het ontstaan van lymfekliermetastasen buiten het primaire drainagegebied bestaat, adjuvant chemotherapie, voorlopig in trialvorm, in te stellen. Dit verhoogde risico is aanwezig bij slecht en matig gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen en vooral bij aantreffen in de geëxstirpeerde halskliergroep van tumorgroei door het klierkapsel of van 3 of meer tumor bevattende lymfeklieren (Bartelink, 1976). Uit dit onderzoek blijkt voor een deel, dat onder deze omstandigheden inderdaad het risico op het ontstaan van lymfekliermetastasen buiten het behandelde kliergebied duidelijk groter wordt (par. 9.5).

5.4.7 Combinatie van chirurgische therapie met radiotherapie

Bij de combinatietherapie van lymfekliermetastasen werden in het AvL alleen chirurgische behandeling en radiotherapie in een of andere volgorde toegepast. Het is de bedoeling om de frequentie van recidief in het gebied waar HKE heeft plaatsgevonden te verminderen en om eventueel hematogene uitzaaiing van tumorcellen te reduceren. Henschke e.a. (1966), Strong (1969), Barkley e.a. (1972) stelden bij een gecombineerde therapie een vermindering van het aantal recidieven in de hals vast. Henschke c.s. onderzochten twee met elkaar vergelijkbare groepen elk uit 60 patiënten bestaande, die allen HKE hadden ondergaan in verband met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. In de niet-voorbestraalde groep ontwikkelde zich bij 20 (33%) patiënten binnen verloop van 3 jaar een recidief in de hals. In de groep met voorbestraling (megavolttherapie, 5 x 400 rad/dag) kwamen in hetzelfde tijdsverloop 12 (20%) recidieven voor. Na statistische berekening bleek, volgens de auteurs, de uitkomst significant te zijn bij een P-waarde van 0,08. Northrop c.s. (1972) onderzochten de geopereerde halsklieren, homolateraal gelegen en klinisch verdacht voor metastasen, van patiënten bij wie het plaveiselcelcarcinoom van het voorste deel van de tong, mondbodem of gehemeltebogen chirurgisch of radiotherapeutisch genezen was. Van 59 patiënten die klierextirpatie zonder voorbestraling hadden ondergaan, werden bij pathologisch-anatomisch onderzoek bij 92% (54/59) tumormetastasen gevonden. In de groep met voorbestraling, waarbij ook de primaire tumor betrokken werd (3000-5000 rad, 1000 rad/week), daalde de frequentie tot 45% (29/64). Hoewel de vergelijkbaarheid van beide groepen niet te controleren was, leek door preoperatieve radiotherapie het aantal gevallen van lymfekliermetastasen verminderd te zijn.

In het AvL wordt het hele halsgebied preoperatief bestraald (4000 rad/4 weken) bij aanwezigheid van gefixeerde lymfekliermetastasen. Bij fixatie aan vitale structuren, zoals de arteria carotis, hoopt men de periferie van het proces, die tot het best gevasculariseerde en meest stralengevoelige deel van de tumor behoort, te devitaliseren, zodat bij operatie het orgaan intact kan worden gelaten. Postoperatief kan nog op een klein gebied, waar volgens chirurg of patholoog-anatoom tumorweefsel moet zijn achtergebleven, een extra dosis worden gegeven (2500 rad/2,5 weken).

Wat de postoperatieve bestraling betreft, werd in het AvL tot ca. 1960 het gebied waar HKE was uitgevoerd als routine nabestraald met orthovoltröntgen-apparatuur in een vrij lage dosis van 1500-2000 R(öntgen) met de bedoeling om de frequentie van het regionale recidief te reduceren. Daar niet kon worden aangetoond dat de 5-jaars overleving er gunstig door beïnvloed werd, heeft men de methode verlaten. In het AvL staat men thans op het standpunt dat er voor postoperatieve radiotherapie en dan in een aanzienlijk hogere totale dosis, een duidelijke indicatie moet zijn. Op het hele operatiegebied wordt 5000 rad (1000 rad/week) gegeven, terwijl plaatsen waar men zeker is van de aanwezigheid van een tumorrest of kapselruptuur een extra dosis van ca. 1500 rad/1,5 week) krijgen. Nabestraaling vindt plaats (Bartelink, 1976) wanneer:

- bij pathologisch-anatomisch onderzoek blijkt dat de snijvlakken niet vrij van tumor zijn;
- men bij operatie weefsel moet achterlaten doordat de tumor te sterk infiltreert of vastzit aan vitale organen, zoals de arteria carotis; de risico's die een volledige extirpatie met zich meebrengt zijn dan te groot; het gebied waar tumorweefsel is achtergelaten kan gemerkt worden om selectief met een extra dosis bestraald te worden;
- bij pathologisch-anatomisch onderzoek groei van tumorweefsel door het lymfeklierkapsel (kapselruptuur) wordt aangetroffen;
- lymfekliermetastasen aan de distale (= supraclaviculaire) kant van het operatiepreparaat blijken voor te komen; het gebied met de volgende klierstations (mediastinum superius) zal dan ook mee bestraald moeten worden omdat de kans bestaat dat zich daar al tumorcellen bevinden;
- bij pathologisch-anatomisch onderzoek 3 of meer lymfeklieren met tumormetastasen worden gevonden;
- de grootste doorsnee van één of meer lymfekliermetastasen groter dan 3 cm is;
- bij microscopisch onderzoek tumorembolie in de lymfebanen wordt aangetroffen; het verschijnsel wijst op het gevaar van uitbreiding van tumorcellen buiten het lymfestelsel.

In de eerste twee gevallen is men zeker van de aanwezigheid van tumorcellen in het geopereerde gebied, terwijl onder de laatste vijf omstandigheden een vrij grote kans op besmetting van het operatieterrein bestaat.

Bartelink (1976) bewerkte de ziektegeschiedenis van 244 patiënten van het AvL uit de periode 1960-'71; 80 daarvan hadden uitsluitend volledige halsklierextirpatie ondergaan, terwijl bij de overige 164 de combinatie van chirurgische therapie en radiotherapie was gebruikt. Alleen bij patiënten met microscopisch vastgestelde kapselruptuur in het operatiepreparaat van 1 of meer lymfeklieren was het resultaat van de combinatietherapie (HKE + postoperatieve radiotherapie) beter dan van de chirurgische behandeling (alleen HKE); zie tabel 17. Juist bij tumorstadia met een slechte prognose bleek de combinatie van HKE met postoperatieve radiotherapie het therapeutisch effect te vergroten; de 5-jaars overleving steeg van 25% naar 40%.

TABEL 17

Verskil in resultaat tussen combinatietherapie (HKE + postoperatieve radiotherapie) en chirurgische behandeling (alleen HKE) bij patiënten met microscopisch vastgesteld kapselruptuur in het operatiepreparaat van 1 of meer lymfeklieren (Bartelink, 1976).

	Combinatie- therapie (%)	Chirurgische therapie (%)
Vrij van recidief na 2 jaar	67	59
Later ontstane kliermetastasen van de ongeopereerde kant van de hals	14	22
5-jaars overleving	40	25

5.5 En bloc behandeling van primaire tumor, onderkaak en lymfekliermetastasen

Uit het oogpunt van overzichtelijkheid werd de therapie van primaire tumor, onderkaak en regionale lymfeklieren afzonderlijk besproken. Sinds 1960 worden in het AvL bij chirurgische therapie, voor zover geïndiceerd, de primaire tumor, het daarbij liggende deel van de onderkaak en de halslymfeklieren met een ruime marge aan gezond weefsel als één geheel, dus inclusief de lymfebanen, geëxstirpeerd. De operatie staat bekend als 'en bloc operatie', 'combined operation' of 'commando-operatie'. De term 'composite operation' wordt ook wel gebruikt, maar dat mag feitelijk alleen wanneer onderkaak en weke delen tijdens dezelfde operatie gereconstrueerd worden (Hanna, 1969).

In het AvL bleek als gevolg van frequente toepassing van de gecombineerde ingreep en van verbeterde technieken de overleving gunstig te worden beïnvloed. Bij de plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en onderkaak steeg de 3-jaarsoverleving van 25% (8/32) in de periode 1955-'59 naar 53% (30/57) in het tijdvak 1965-'69 bij dezelfde selectie van de beide groepen (van Slooten en Verkerk, 1976). Aan de operatie, die begint met een volledige coagulatie van de tumor, kunnen modaliteiten toegevoegd worden. Voorbehandeling van de primaire tumor kan plaatsvinden met behulp van chemotherapie en/of radiotherapie (par. 5.2.4), terwijl de regionale lymfeklieren tevoren, afhankelijk van grootte en aard der daarin aanwezige metastasen, eventueel bestraald worden (par. 5.4.7). Met de cytostatica bereikt men bij toediening via de arteria carotis externa alleen de primaire tumor en het suprahyoïdale gebied. Bij voorbestraling kunnen tumor en alle halsmetastasen gelijktijdig behandeld worden. In geval van postoperatieve bestraling zal dat in principe het hele operatieterrein betreffen.

Curatief opgezette radiotherapie van primaire tumor en kliermetastasen en bloc vindt in het AvL in het hoofd-halsgebied weinig plaats. Chirurgische therapie wordt, waar deze uitvoerbaar lijkt, geprefereerd (par. 5.2.2 en 9.2.6).

5.6 Palliatieve therapie

Een aantal plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en onderkaak blijkt bij binnenkomst al incurabel te zijn (par. 5.1). Meestal is dat ook het geval bij het falen van een curatief opgezette therapie. Er rest dan alleen nog een palliatieve therapie, dat wil zeggen een behandeling die er op gericht is het lijden van de patiënt zoveel mogelijk te verminderen. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van alle methoden die bij de curatief opgezette behandeling zijn genoemd.

In dit verband dient ook de cryochirurgie genoemd te worden. Hiermee is het mogelijk op eenvoudige wijze en vaak zonder anesthesie, wat dus een minimale belasting voor de patiënt inhoudt, de primaire tumor zodanig te verkleinen dat de lokale klachten sterk verminderen. De vermindering is over het algemeen van vrij korte duur (o.a. Bekke, 1977). Reductie van de klachten kan ook bereikt worden met elektrocoagulatie en/of excisie, maar omdat daarvoor narcose noodzakelijk is wordt de patiënt veel meer belast. Elektrocoagulatie wordt in het AvL alleen dan toegepast wanneer een groot tumorvolume verwijderd moet worden of wanneer het proces zich op een moeilijk bereikbare plaats bevindt.

Radiotherapie kan voor tumor en/of metastasen gebruikt worden, waarbij de hoogste dosis de beste palliatie geeft. Een hoge dosis brengt overigens voor de patiënt veel bezwaren met zich mee als gevolg van de bestralingsreacties. Van een lagere dosis is maar een kort durend effect, vaak nog met weinig palliatie, te verwachten. Implantatie van radioactieve bronnen, evenals neutrontherapie, valt te overwegen. Verder kunnen cytostatica gegeven worden, waarbij toediening per os te prefereren is. Als regel is het effect echter gering en van korte duur. Enkele gunstige resultaten wettigen toepassing, vooral wanneer een lange ziekteperiode verwacht kan worden met veel lokale klachten. De opzet van de palliatieve therapie is om de uitgroei van het tumorproces in het hoofd-halsgebied zoveel mogelijk te beperken. Tumoruitbreidingen in dit gebied geven over het algemeen meer klachten dan de metastasen op afstand. Natuurlijk dienen de verschillende mogelijkheden tot pijnstilling benut te worden, waartoe ook blokkade van de sensibele zenuwbanen langs chemische en/of neurochirurgische weg behoort (Mullan, 1973).

ONDERZOEK EIGEN PATIENTEN

6.1 Oorspronkelijk materiaal

De voorgaande hoofdstukken moeten beschouwd worden als inleiding tot het eigen onderzoek, als basis voor de huidige therapie en als vergelijkingsobject bij de behandeling van plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en onderkaak. In eerste instantie stonden de ziektegeschiedenissen uit de periode 1955-'71 ter beschikking van 165 patiënten met een maligne proces van mondbodem en onderkaak. Daar het de bedoeling was niet alleen de klinische maar ook de pathologisch-anatomische aspecten na te gaan, werden de proefexcisies gereviseerd. Naast herziening van de oorspronkelijke diagnose werd een aantal kenmerken van de verschillende plaveiselcelcarcinomen nagegaan (par. 6.6). Door alle niet-plaveiselcelcarcinomen uit de bestaande groep te lichten vielen 35 patiënten af (par. 6.2). Honderddertig bleven over met een microscopisch aangetoond plaveiselcelcarcinoom, dat bij allen haar oorsprong in het slijmvlies van mondbodem en onderkaak had. Doordat de meeste tumoren zich sterk hadden uitgebreid, was het hier aangewezen beide gebieden gezamenlijk te bespreken; 22 (17%) waren maar tot één regio beperkt gebleven (par. 6.5.2).

6.2 Redenen voor eliminatie

Zoals in paragraaf 6.1 vermeld staat vielen 35 patiënten af. Bij 5 was de tumor naar alle waarschijnlijkheid buiten het gebied van mondbodem en onderkaak ontstaan. Bij 9 patiënten was geen proefexcisie uitgevoerd; 5 daarvan bleken bij eerste onderzoek al een onbehandelbaar proces te hebben, zodat van het nemen van een biopt (ten onrechte) werd afgezien, 2 weigerden zowel behandeling als proefexcisie en 2 patiënten werden bestraald zonder voorafgaande biopsie. Twee patiënten hadden dubbeltumoren in de mond; doordat het voorkomen van meer dan één tumor op een en hetzelfde klinieknnummer de statistische bewerking zou bemoeilijken, werden ze uit de groep verwijderd. Bij revisie van de coupes bleek dat bij 4 patiënten de oorspronkelijke diagnose van plaveiselcelcarcinoom gewijzigd moest worden in plaveiselcellige hyperplasie, atypie of carcinoma in situ. Na de selectie bleven dus 145 patiënten met een maligne tumor van mondbodem en onderkaak over, waarvan 130 (90%) plaveiselcelcarcinomen; dit percentage stemt overeen met dat van andere onderzoeken (par. 2.1). Vermeld moet nog worden dat van 2 patiënten de proefexcisie niet meer te achterhalen was; microscopisch onderzoek van het operatiepreparaat leverde wel de diagnose plaveiselcelcarcinoom op. Daar de eigenschappen van

de tumor op grond van het biopsie werden beoordeeld, konden deze 2 gevallen alleen bij het klinische (niet bij het pathologisch-anatomische) deel van het onderzoek betrokken worden. De 15 overige maligne tumoren waren verdeeld als weergegeven in tabel 18.

TABEL 18

Samenstelling van een groep van 15 niet-plaveiselcelcarcinomen op een aantal van 145 maligne tumoren van mondbodem en onderkaak.

Fibrosarcoom	1
Maligne lymfoom (non-Hodgkin)	1
Ongedifferentieerd carcinoom	4
Adenocarcinoom	3
Melanoom	1
Basale cellen carcinoom (Krompecher carcinoom)	1
Muco-epidermoïd carcinoom	1
Maligne pleomorfe adenoom	3

6.3 Bewerking van het overgebleven materiaal

Na de patiëntenstatussen enkele keren te hebben doorgewerkt werd een onderzoeksschema (bijlage 1) opgesteld ter verzameling en rangschikking van de verschillende gegevens; omdat enkele factoren niet relevant bleken te zijn, werden ze niet in het definitieve onderzoek opgenomen. De gegevens werden op daarvoor ontworpen formulieren en vervolgens in code op kaarten overgebracht (bijlage 2 en 3). De methode leek omslachtig, maar had als voordeel dat de codering extra op eventueel ingeslopen fouten gecontroleerd werd. Daarna werden alle codes op ponskaarten gezet voor statistische bewerking per computer. Het doel van de bewerking was een antwoord te krijgen op de in de inleiding gestelde vragen. De verschillende uitkomsten worden in hoofdstuk 9 vermeld.

6.4 Algemene gegevens over 130 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak uit het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis gedurende de periode 1955-'71

6.4.1 Periode, geslacht en leeftijd

Wat de leeftijd betrof, was 71% der patiënten 60 jaar of ouder. Zoals in paragraaf 2.1 vermeld, was in de groep van Srivastava de helft van de patiënten jonger dan 50 jaar. Bij Fayos (1972) bleken 83 (64%) van 130 patiënten met een mondbodemcarcinoom jonger dan 60 jaar te zijn; de groep bestond uit 114 mannen en 16 vrouwen, respectievelijk 80% en 12%. Bij vergelijking met

bovenvermelde uitkomsten is het percentage oudere patiënten in onze groep aanzienlijk groter.

TABEL 19

Indeling van de patiënten naar periode, geslacht en leeftijd.

Periode	Aantal	%	Geslacht	Aantal	%	Leeftijd	Aantal	%
1955-'59	27	21	man	97	75	< 60 jaar	38	29
1960-'65	39	30	vrouw	33	25	60-69 jaar	50	38
1966-'71	64	49				≥ 70 jaar	42	32

6.4.2 Algemene gezondheid

De algemene gezondheid is een belangrijk gegeven bij de opstelling van het behandelingsschema. Dementie bijvoorbeeld vormt een contra-indicatie voor een curatief opgezette chirurgische behandeling, vooral wanneer de daardoor veroorzaakte belasting te groot wordt. Bij ernstige afwijkingen van hart, bloedvaten of longen zal meestal van chirurgische therapie moeten worden afgezien in verband met de te grote risico's, die vooral de narcose met zich meebrengt. Lever- en nieraandoeningen maken de toediening van cytotoxica vrijwel onmogelijk (par. 5.2.3). Deze criteria in aanmerking nemend had men bij 14 (11%) van de 130 patiënten van een curatief opgezette chirurgische behandeling moeten afzien.

6.4.3 Duur van de klachten

Onder duur van de klachten werd verstaan de periode tussen het ogenblik waarop de patiënt voor het eerst de afwijking opmerkte en het tijdstip van eerste consult in het AvL (delay).

Bij 1/3 deel van de patiënten bestonden de klachten 6 maanden of langer. Een aantal van hen zal het inroepen van medische hulp niet direct noodzakelijk

TABEL 20

Duur van de klachten.

Delay	Aantal	%
< 3 maanden	54	42
3-5 maanden	31	24
≥ 6 maanden	43	34
	128	
onbekend	2	

hebben gevonden, maar daarnaast bestaat de kans dat bij de overige patiënten het proces in eerste instantie niet als zodanig werd onderkend. Steensma (1971) bijvoorbeeld vond voor het tongcarcinoom een verloren tijd (periode tussen het begin van de klachten en tijdstip van eerste behandeling) van gemiddeld 4,5 maanden.

6.4.4 Vroeger in het gebied van mondbodem en onderkaak bestraald

Bij het inbrengen van de factor 'vroeger bestraald' werd uitgegaan van de carcinogene werking van röntgenstralen. In het verleden werd een aantal afwijkingen, zoals actinomyose, tuberculeuze lymfadenitis en hemangiomen, bestraald met een dosis die varieerde van 800 tot 2000 R. Beide ontstekingen kwamen nogal eens in het perimandibulaire gebied voor. Bij 110 patiënten waren geen gegevens over vroegere bestelingen voorhanden; van de resterende 20 hadden 3 radiotherapie ondergaan voor afwijkingen in het gebied van de onderkaak, waarvan de aard evenwel niet meer te achterhalen was.

6.4.5 Behandeling elders

Zesentwintig (20%) patiënten waren voordat ze naar het AvL verwezen werden reeds elders behandeld. Hoewel het moeilijk was een oordeel over vroegere behandelingen te vellen, werd daartoe aan de hand van enkele criteria toch besloten, vooral om na te gaan of deze therapieën het ziekteverloop na binnenkomst in het AvL beïnvloed hadden. In geval van chirurgisch adequaat diende de primaire tumor met een marge van 1,5 cm rondom de klinisch vaststelbare uitbreiding te zijn geëxcideerd. In geval van metastasen in de lymfeklieren moest HKE uitgevoerd zijn, bij bestelling van de klieren moest tenminste 6000 rad zijn gegeven in 6-8 weken. Voor de tumor betekende radiotherapeutisch adequaat bij röntgendieptetherapie een dosis van ten minste 4000 rad (700-800

TABEL 21
Elders behandelde patiënten.

	Aantal
Chirurgisch adequaat	1
Chirurgisch inadequaar	9
Radiotherapeutisch adequaat	3
Radiotherapeutisch inadequaar	8
Chirurgisch + radiotherapeutisch, adequaat	1
Chirurgisch + radiotherapeutisch, inadequaar	4
	26
Niet elders behandeld	104

rad/week). Bij gebruik van radiumpunctuur ging het om een hoeveelheid van minimaal 6000 rad in het doelgebied in 5 à 6 dagen toegediend. Bij gebruik van kobalt-60 of megavoltbestraling moest op zijn minst 6000 rad tumordosis (1000 rad/week) zijn gegeven.

Bij combinatietherapie golden dezelfde criteria, behalve voor de radiotherapie, waarvoor in geval van voorbestraling een lagere dosis (ongeveer 60% van de curatieve dosis) als adequaat werd beschouwd. De uitkomsten van de beoordeling staan in tabel 21 samengevat.

6.4.6 Intoxicatie

In dit onderzoek werd onder intoxicatie verstaan een regelmatig en vrijwel dagelijks gebruik van tabak en/of alcohol. Doordat de dagelijks verbruikte hoeveelheden niet nauwkeurig waren na te gaan, moest worden volstaan met de indeling wel of geen gebruiker van een bepaald quantum. Een patiënt werd als gebruiker van tabak of alcohol beschouwd wanneer het een gemiddelde dagelijkse hoeveelheid betrof van ten minste 10 sigaretten of 4 consumpties (ca. 60 gram pure alcohol).

TABEL 22
Aantal en percentage gebruikers van tabak en/of alcohol.

	Aantal	%
Tabak	49	42
Alcohol	2	2
Tabak + alcohol	42	36
Geen gebruik	23	20
	116	
Onbekend	14	

Werd de intoxicatie gesplitst naar leeftijd, dan viel het op dat het percentage patiënten dat tabak en/of alcohol gebruikten in de groep < 60 jaar het grootst was, in de groep 60-69 jaar kleiner werd en in de groep ≥ 70 jaar de laagste waarde bereikte, namelijk 89% (31/35), 82% (36/44) en 70% (26/37). Met stijging van de leeftijd nam het gebruik van de combinatie tabak + alcohol eveneens af, namelijk van 54% (19/35) via 34% (15/44) naar 22% (8/37). Het percentage gebruikers van tabak en alcohol afzonderlijk nam daarentegen toe: 34% (12/35), 48% (21/44) en 49% (18/37) (fig. 6). De uitkomsten bleken significant te zijn ($P = 0,010$).

In tabel 23 worden aantal en percentage gebruikers van tabak en/of alcohol aangegeven, ingedeeld naar leeftijd en geslacht.

In de oudste groep was het percentage niet-gebruikers en gebruikers van alleen tabak of alcohol het grootst, terwijl het percentage gebruikers van tabak

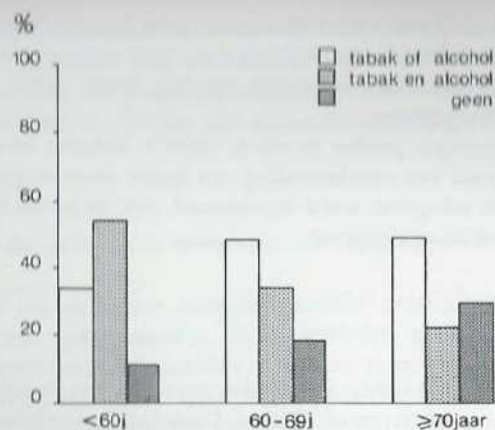


Fig. 6. Percentage gebruikers van tabak en/of alcohol, ingedeeld naar leeftijd.

TABEL 23

Aantal gebruikers van tabak en/of alcohol, ingedeeld naar leeftijd en geslacht. Tussen haakjes staan de percentages vermeld.

	Jonger dan 60 jaar			60-69 jaar			70 jaar en ouder		
	man	vrouw	totaal	man	vrouw	totaal	man	vrouw	totaal
Tabak	8 (30)	3 (38)	11 (31)	19 (54)	2 (22)	21 (48)	17 (61)	0 (0)	17 (46)
Alcohol	1 (4)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (3)
Tabak + alcohol	18 (67)	1 (12)	19 (54)	15 (43)	0 (0)	15 (34)	8 (29)	0 (0)	8 (22)
Geen	0 (0)	4 (50)	4 (11)	1 (3)	7 (78)	8 (18)	2 (7)	9 (100)	11 (30)
	27	8	35	35	9	44	28	9	37
Onbekend	3	0	3	2	4	6	2	3	5
Totaal	30	8	38	37	13	50	30	12	42

met alcohol het kleinst was. Uit de uitkomsten zou geconcludeerd mogen worden dat bij gebruik van tabak + alcohol eerder een plaveiselcelcarcinoom van mondbodem en/of onderkaak ontstaat. Volgens Rothman en Keller (1972) wordt door het gezamenlijk gebruik van beide stoffen het risico op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom sterk verhoogd (par. 3.2.3).

6.4.7 Interne afwijkingen

In paragraaf 3.3 werden enkele interne afwijkingen genoemd die voor het plaveiselcelcarcinoom van etiologisch belang zouden kunnen zijn. Zover kon worden nagegaan had één patiënte het Plummer-Vinson syndroom doorgemaakt.

Acht (6%) patiënten leden aan diabetes mellitus; het percentage benaderde dat van Keller (par. 3.3.4).

In de meeste gevallen (102) was geen onderzoek op syfilis verricht. Van de resterende 28 patiënten was bij 3 het luesonderzoek positief. Als gevolg van het geringe aantal onderzoeken waren hier geen uitspraken te doen.

6.4.8 Andere mucosa-afwijkingen

In paragraaf 4.3 werd aandacht geschonken aan de premaligne afwijkingen. In onze groep stond in de status van 13 (10%) patiënten de aanwezigheid van leukoplakie vermeld; de kans op een groter aantal was niet uitgesloten. Bij 1 Nederlandse patiënt, die dagelijks ca. 10 consumpties aan alcohol nuttigde en 20 sigaretten rookte, wekte het mondslijmvlies de indruk submukeus fibrotisch te zijn.

6.4.9 Toestand van het gebit

De toestand van het gebit is van belang voor de fixatie van de resterende stukken onderkaak na continuïteitsresectie en de daarop volgende reconstructie. Een goed en volledig gebit vergemakkelijkt de immobilisatie van de onderkaak. Het bleek overigens dat meer dan 2/3 deel van de patiënten tandeloos was, hetgeen gezien de leeftijdsverdeling (par. 6.4.1) wel begrijpelijk is.

TABEL 24

Toestand van het gebit.

	Aantal	%
Edentaat	89	69
Slecht en onbruikbaar	14	11
Redelijk-goed	26	20
	129	
Onbekend	1	

6.5 Klinische en röntgenologische gegevens over 130 plaveiselcelcarcinomen van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak

6.5.1 Uitbreiding in horizontale richting

Voor het vastleggen van de lokalisatie van de primaire tumor in een horizontaal vlak diende het schema volgens fig. 7 aan de hand waarvan de klinisch vaststelbare uitbreiding in sagittale (voor-achterwaartse) richting en de plaats van medi-

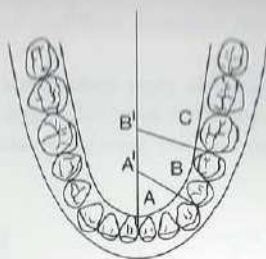


Fig. 7. Schema voor vastleggen van de klinisch vaststelbare uitbreiding van de tumor in sagittale (voor-achterwaartse) richting en de mediaanlijnvorschrijding. Regio A wordt begrensd door de mediaanlijn en de lijn distale zijde hoektand-caruncula sublingualis (punt A'). Regio B heeft als grenzen mediaanlijn en lijn distale kant 2e premolaar-aanhechting frenulum linguae (punt B'). Regio C beslaat de molaarstreek en het gebied dorsaal daarvan met als begrenzing de bij regio B genoemde lijn en de mediaanlijn, die nu ook door het midden van de tong gaat.

TABEL 25A, B

Uitbreiding van de tumor in sagittale (voor-achterwaartse) richting en de plaats van mediaanlijnvorschrijding.

A. Uitbreiding in sagittale richting			B. Mediaanlijnvorschrijding		
Regio	Aantal	%	Regio	Aantal	%
A	17	13	A	45	35
B	0	0	B	1	1
C	17	13	C	0	0
A + B	34	26	A + B	10	8
B + C	21	16	B + C	2	2
A + B + C	41	32	A + B + C	6	5
				64	49
			Geen mediaanlijnvorschrijding	66	51

aanlijnvorschrijding werden aangegeven (tabel 25A, B).

Van de 64 patiënten met uitbreiding van de tumor over de mediaanlijn bleken 11 (17%) bij het eerste onderzoek voor metastasen verdachte contralaterale lymfeklierzwellingen te hebben, terwijl bij de resterende 66 patiënten zonder mediaanlijnvorschrijding een dergelijke verschijnsel bij 1 geconstateerd werd.

6.5.2 Uitbreiding in transversale en sagittale richting

In eerste instantie werd voor het aangeven van de lokalisatie in transversale en sagittale richting figuur 8 (A en B) gebruikt, waarop overigens enkele toelichtingen moeten worden gegeven.

In tabel 26 wordt met lokalisatie kaak (2) bedoeld dat het plaveiselcelcarcinoom in het slijmvlies van de onderkaak of de processus alveolaris was ontstaan. De uitbreiding van de tumor in de omslagplooi was bijzonder moeilijk vast te stellen, omdat de wang dan als regel ook geïnfilteerd bleek te zijn. Daarom leek het verantwoord de uitbreiding in de omslagplooi niet apart te vermelden maar onder te brengen bij die van de wang. Infiltratie van de lip werd evenmin apart vermeld, maar werd ook als wanginfiltratie aangegeven (fig. 8B).

Het bleek dat slechts 22 (17%) tumoren zich niet naar andere gebieden hadden uitgebreid. De indeling in acht groepen met kleine aantallen bemoeilijkte de statistische bewerking. Daarom werd het aantal van 8 tot 2 (1-5 en 6-8) teruggebracht met als onderscheid of de tong al of niet door de tumor geïnfilteerd was en waardoor nu aantallen van respectievelijk 42 (32%) en 88 (68%) ontstonden.

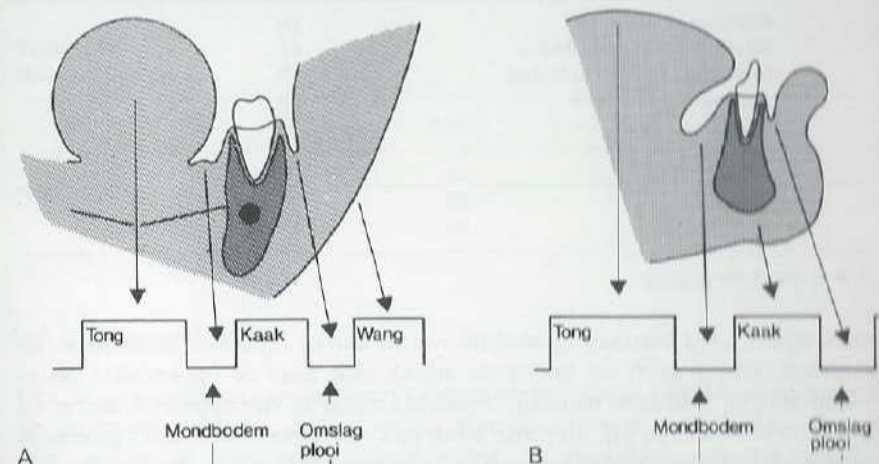


Fig. 8A, B. Lokalisatie van de tumor in respectievelijk transversale en sagittale richting.

TABEL 26

Uitbreiding van de tumor in transversale en sagittale richting.

	Aantal	%
1 mond bodem	13	10
2 kaak	9	7
3 kaak + wang	16	12
4 mond bodem + kaak	26	20
5 mond bodem + kaak + wang	24	18
6 mond bodem + tong	13	10
7 mond bodem + kaak + tong	20	15
8 mond bodem + kaak + wang + tong	9	15

6.5.3 Relatie tumor/gebit

Omdat bij lokalisatie rondom de gebitselementen de tumor zich makkelijk via het periodontium (wortelvlies) kan uitbreiden, zou de prognose ongunstig beïnvloed kunnen worden. Spiessl (1966) vond in deze situatie een overleving (aantal jaren onvermeld) van 26% (9/34), terwijl bij tandeloze patiënten de uitkomst 51% (30/59) bedroeg.

In ons onderzoek werd onder 'onbetand' verstaan de afwezigheid van gebitselementen bij het eerste onderzoek.

TABEL 27
Verband tumor/gebit.

	Aantal	%
Alleen in betande deel	10	8
Alleen in onbetande deel	81	63
In betande + onbetande deel	17	13
Los van de onderkaak	20	16
	128	
Onbekend	2	

6.5.4 Aspect en invasie

Onder aspect werd verstaan de aanblik van de tumor bij eerste onderzoek. Bij exofytisch aspect geeft de tumor de indruk zich naar de oppervlakte uit te breiden waarbij infiltratie nauwelijks waarneembaar is. Het oppervlak ziet er als regel verrukeus uit, terwijl ulceratie bijna niet voorkomt. Infiltratief groeiende tumoren daarentegen vertonen eerder necrose en ulceratie; in de mondbodem manifesteert zich dat vaak in de vorm van een langwerpige, gespleten ulcus. Het submukeuze aspect komt voor wanneer de tumor zich onder de mucosa in de diepte uitbreidt en daarbij het oppervlak niet of nauwelijks beschadigt.

De erbij gevoegde factoren invasief of niet-invasief werden door palpatie bepaald.

TABEL 28
Aspect en invasie.

	Aantal	%
Exofytisch/verrukeus (niet-invasief)	14	11
Ulcererend, niet-invasief	4	3
Ulcererend + invasief	104	80
Submukeus (invasief)	8	6

6.5.5 Mate van infiltratie

De mate van infiltratie werd alleen door middel van palpatie bepaald; een onnauwkeurig onderzoek, dat ook met de huidige hulpmiddelen nog niet direct te verbeteren valt. Doordat dunne en sprieterige uitbreidingen van de tumor niet palpabel zijn, zal de uitbreiding van het proces vaak groter zijn dan oorspronkelijk werd vastgesteld. Biopsen volgens de stansmethode genomen (par. 5.1), kunnen hier ongetwijfeld meer informatie verschaffen. In verband met de te maken wonden en het daarmee samenhangende risico op entmetastasen moet hun aantal beperkt blijven. De discrepantie tussen de klinisch vaststelbare en de werkelijke uitbreiding komt pas bij operatie, in het bijzonder bij coagulatie (par. 5.2.2) aan het licht. Bij coagulatie wordt het tumorweefsel namelijk witachtig en valt dan, mede door verdwijnen van het vetweefsel, beter te herkennen.

TABEL 29
Mate van infiltratie.

	Aantal	%
Gering	12	9
Matig	30	23
Sterk	88	68

6.5.6 Groeisnelheid

Om de groeisnelheid van de tumor enigermate te kunnen bepalen werd hiervoor als criterium genomen de tijd waarin zijn volume zich verdubbelde. Voor de lage, matige en hoge groeisnelheid waren dat tijdvakken van respectievelijk groter dan 4 maanden, 6 weken - 4 maanden en kleiner dan 6 weken. Meestal moesten de gegevens hiervoor uit de anamnese gehaald worden. In enkele gevallen van snel groeiende processen bleek de periode binnenkomst-behandeling voldoende informatie te verschaffen. Gesteld moet worden dat het bij de bepaling van deze factor in het algemeen om een benadering ging.

TABEL 30
Groeisnelheid.

	Aantal	%
Laag	9	7
Matig	26	20
Hoog	94	73
	129	
Onbekend	1	

Bij de statistische bewerking werd van twee groepen uitgegaan: volumeverdubbeling binnen 6 weken of in een periode van meer dan 6 weken. De groepen met lage en matige groeisnelheid werden als gevolg daarvan tot één groep (35 patiënten) verenigd. Bij een hoge groeisnelheid zou men een groter aantal mitosen per gezichtsveld kunnen verwachten dan bij een lage. Bij de statistische bewerking werd geen verband gevonden tussen groeisnelheid en aantal mitosen ($P = 0,12$), evenmin tussen groeisnelheid en de overige pathologisch-anatomische gegevens zoals vermeld in paragraaf 6.6.

6.5.7 Relatie tumor/onderkaak

In hoeverre de onderkaak bij de behandeling betrokken moet worden is voor een deel afhankelijk van de afstand tumor-kaak (par. 5.3).

TABEL 31
Afstand tumor-onderkaak.

	Aantal	%
> 1,5 cm	0	0
0-1,5 cm, tumor los van onderkaak	23	18
0-1,5 cm, tumor verbonden met onderkaak	14	11
Tumor vast aan de kaak	93	71

6.5.8 TNM-indeling

6.5.8.1 Primaire tumor

In het AvL wordt het TNM-systeem, zoals dat door de UICC werd ontworpen (1967), toegepast. De indeling mag alleen gebruikt worden bij het eerste onderzoek van nog niet behandelde patiënten. Om versnippering van het materiaal te voorkomen, werd de groep van 26 (20%) elders behandelde patiënten (par. 6.4.5) bij het onderzoek niet gescheiden. Bij de statistische bewerking bleek namelijk dat 'behandeling elders' geen betekenis voor de prognose had.

Voor de primaire tumor van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak gold de volgende indeling ('oude' classificatie TNM-systeem):

- T₁ tumor waarvan de grootste doorsnee minder dan 2 cm bedroeg en uitsluitend oppervlakkig of exofytisch groeide
- T₂ dezelfde grootte als T₁, maar nu kwam een geringe infiltratie voor; op de röntgenfoto's was geen botdestructie waarneembaar
- T₃ grootste doorsnee meer dan 2 cm of de tumor vertoonde, los van zijn afmetingen, een sterke lokale infiltratie; zat de tumor uitsluitend op de onderkaak, dan was bij röntgenonderzoek botdestructie van de processus alveolaris te zien (bij infiltratie van mondbodem en/of wang werd de

tumor natuurlijk tot de groep T₄ gerekend)

- T₄ tumor die zich in de naburige organen of anatomische gebieden uitbreidde; de indelingen naar aspect en infiltratie (respectievelijk par. 6.5.4 en 6.5.5) zijn er gedeeltelijk in terug te vinden

Om als gevolg van de toegepaste indeling uiteenvallen in te kleine aantallen te voorkomen, werden de kleine tumoren (T₁-, T₂- en T₃-stadium) in één groep ondergebracht.

TABEL 32
T-indeling (UICC, 1967).

	Aantal	%
T ₁	1	1
T ₂	6	5
T ₃	22	17
T ₄	101	78

De AJC* introduceerde in 1967 een nieuwe indeling in 3 groepen voor maligne tumoren van de mondholte naar grootste doorsnee. Voor het T₁-, T₂- en T₃-stadium gold als grootste diameter respectievelijk < 2 cm, 2-4 cm en > 4 cm. Doordat de criteria van beide systemen verschillen (UICC: voorname-lijk infiltratie en AJC: grootste diameter) is een eenmaal gemaakte indeling maar gedeeltelijk in die van het andere systeem om te zetten.

Meer dan 75% van het aantal tumoren behoorde tot het T₄-stadium.

6.5.8.2 Regionale lymfeklieren

De betekenis der afkortingen is als volgt:

- N₀ geen klieren palpabel
- N₁ palpabele en mobiele lymfeklieren homolateraal
 - N_{1a} niet verdacht voor tumormetastasen
 - N_{1b} wel verdacht voor tumormetastasen
- N₂ palpabele en mobiele lymfeklieren bi- of contralateraal
 - N_{2a} niet verdacht voor tumormetastasen
 - N_{2b} wel verdacht voor tumormetastasen
- N₃ gefixeerde lymfeklieren (homo- of bilateraal)

Bij het eerste klinische onderzoek bleken 70 (54%) patiënten voor metastasen verdachte regionale lymfeklieren te hebben, van wie 43 geopereerd werden; 27 van de 60 patiënten met klinisch negatieve klieren ondergingen chirurgische therapie. Bij de geopereerde patiënten konden de klinische en

*American Joint Committee for cancer staging and end results reporting.

TABEL 33
N-indeling (UICC, 1967).

	Aantal	%
N ₀	49	38
N _{1a}	9	7
N _{1b}	52	40
N _{2a}	2	2
N _{2b}	9	7
N ₃	9	7

pathologisch-anatomische bevindingen met elkaar vergeleken worden (tabel 34). De microscopische preparaten van de lymfeklieren werden, in tegenstelling tot die van de bipten (par. 6.1), niet gereviseerd. Voor verzameling van de gegevens hierover werd van de oorspronkelijke PA-verslagen gebruik gemaakt.

Bij vergelijking met tabel 16 blijkt in ons materiaal de discrepantie tussen klinische en microscopische uitkomsten, vooral bij de klinisch-negatief en in mindere mate bij de klinisch-positief beoordeelde klieren, groter te zijn.

TABEL 34
Onderlinge vergelijking van klinische en pathologisch-anatomische bevindingen van regionale lymfeklieren.

	Aantal patiënten	Pathologisch-anatomisch negatief		Pathologisch-anatomisch positief	
		Aantal	%	Aantal	%
Klinisch negatief (N ₀ , N _{1a} , N _{2a})	27	11	41	16	59
Klinisch positief (N _{1b} , N _{2b})	39	24	62	15	38
Klinisch positief (N ₃)	4	4	100	0	0
	43	28	65	15	35

6.5.8.3 Metastasen op afstand

De metastasen op afstand van maligne tumoren in het hoofd-halsgebied worden als regel het eerst in de longen aangetroffen. Op de röntgenfoto's van de thorax werden bij 3 (2%) patiënten aanwijzingen gevonden voor het bestaan van uitzaaiingen. Het percentage komt overeen met dat van andere onderzoekers (par. 5.1).

6.5.9 Röntgenologisch aantoonbare botdestructie van de onderkaak

Na revisie van de röntgenfoto's van de onderkaak van 110 patiënten werd bij 56 (51%) botdestructie vastgesteld (tabel 35). Van 20 patiënten waren geen foto's gemaakt, omdat bij hen de tumor los van de onderkaak was (par. 6.5.7 en tabel 31).

TABEL 35
Röntgenologische botdestructie van de onderkaak.

	Aantal	%
In corticalis alléén	9	0
In corticalis en spongiosa, circumsript	28	25
In corticalis en spongiosa, diffuus	28	25
Geen destructie	54	49
	110	
Geen röntgenfoto's voorhanden (niet gemaakt)	20	

Men kan zich voorstellen dat bij lokalisatie van de tumor in het betande deel van de kaak botdestructie alléén in de corticalis moeilijk te constateren valt, omdat deze weefsellaag in de alveolen (lamina dura) dun is en als gevolg daarvan snel geperforeerd raakt.

Bij 23 van onze 54 patiënten, van wie op de röntgenfoto's de botschaduw van de onderkaak gaaf leek, werd bot geresceerd. Vijf (22%) van hen bleken bij microscopisch onderzoek van het operatiepreparaat tumorweefsel in het bot te hebben; Cady en Catlin (1969) vonden een discrepantie van 33% (par. 4.2.3). Van onze 56 patiënten met röntgenologische botdestructie ondergingen 26 een botresectie zonder voorbehandeling: bij 24 (92%) werd tumorweefsel aangetroffen (tabel 36). Door preoperatieve therapie zou de kans op een vals tumor-negatieve beoordeling kunnen ontstaan. De resterende 30 patiënten werden als volgt behandeld: 9 x palliatieve röntgentherapie, 1 x palliatieve coagulatie, 5 x curatief opgezette radiotherapie en 15 x combinatietherapie.

TABEL 36
Vergelijking tussen röntgenologisch en microscopisch onderzoek van de geresceerde onderkaak.

Röntgenonderzoek	Aantal	Microscopisch onderzoek			
		Tumor-positief		Tumor-negatief	
		Aantal	%	Aantal	%
Geen destructie	23	5	22	18	78
Wel destructie	26	24	92	2	8

Figuur 9A laat botdestructie zien en figuur 9B, C geeft het microscopische beeld van het geresecteerde botstuk van dezelfde patiënt weer, waarin uitbreiding van het tumorweefsel in de canalis mandibularis langs de nervus alveolaris inferior waarneembaar is.

6.6 Pathologisch-anatomische gegevens over 128 plaveiselcelcarinomen van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak

6.6.1 Algemeen

Zoals vermeld in paragraaf 6.1 werden alle bipten gereviseerd met de bedoeling de diagnose te herzien en alle niet-plaveiselcelcarinomen uit de groep te lichten. Verder werden daarbij enkele eigenschappen van de tumor bepaald, namelijk differentiatiegraad, groeiwijze, wijze van infiltratie, mate van polymorfie en het aantal mitosen. Van 2 patiënten kon de proefexcisie niet meer achterhaald worden, zodat het aantal te beoordelen plaveiselcelcarinomen tot 128 daalde.

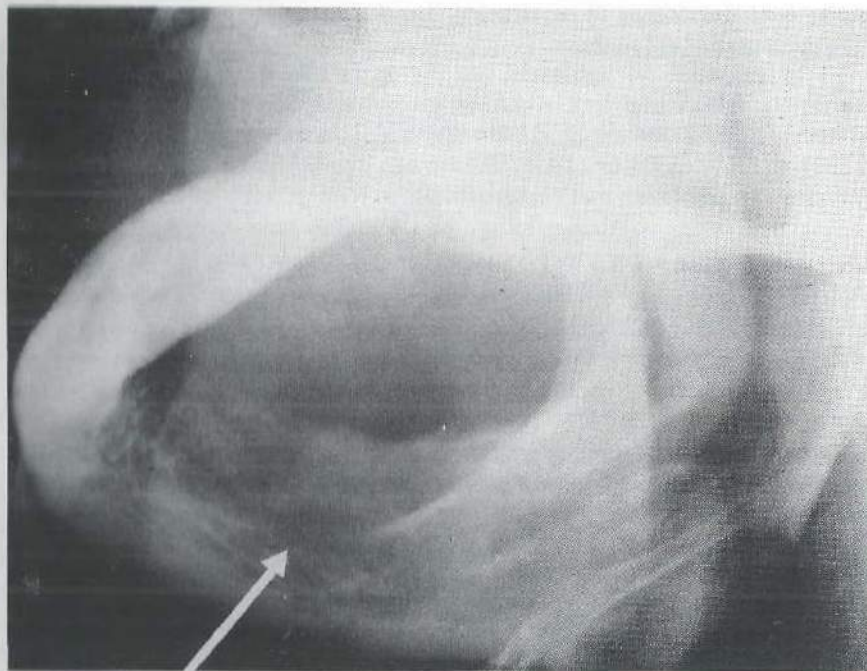
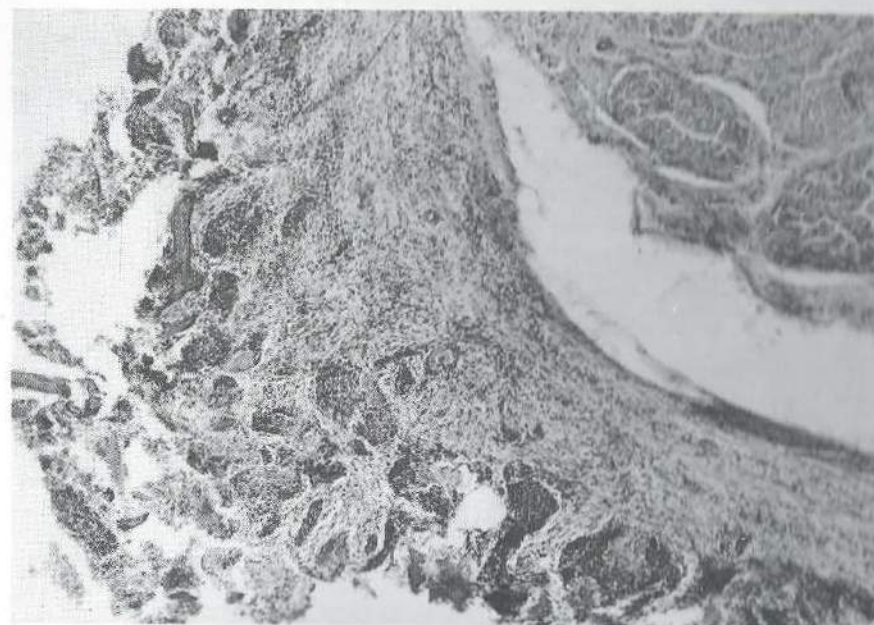


Fig. 9A. Botdestructie (zie pijl) in de buurt van het foramen mentale.



B



C

Fig. 9B, C. Coupe door de canalis mandibularis met uitbreiding van tumorweefsel (B: links onder) langs de nervus alveolaris inferior, B: oorspronkelijke vergroting 25 x; C: vergroting (2,25 x) van het linker onderkwadrant van B.

6.6.2 Differentiatiegraad

De differentiatiegraad werd bepaald door de mate van nauwkeurigheid waarmee het oorspronkelijke weefsel (hier het epitheel) werd nagebootst. De tumoren werden verdeeld in goed, matig en slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen.

Voor een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom golden de volgende criteria (fig. 10):

- I. De cellen moesten zodanig gerangschikt zijn dat het beeld van plaveisel-epitheel (met stratificatie) ontstond. Naast een herkenbaar stratum basale dienden vooral polygonale, zich afplattende cellen aanwezig te zijn die leken op cellen van het stratum spinosum. Deze zogenaamde spinale cellen moesten onderling door plasmodesmen (protoplasmabruggen) verbonden zijn.
- II. Aanwezigheid van verhoorning, die in drie, vaak gelijktijdig met elkaar voorkomende vormen kon worden onderscheiden:
 - a. verhoorning van afzonderlijke cellen (celkeratinisatie);
 - b. hoornvorming in het centrum van celnesten (hoornparels), waarbij de cellen en hoornlamellen concentrisch gerangschikt waren;
 - c. verhoorning aan de oppervlakte, meestal in de vorm(en) van hyper- en/of parakeratose.

Bij slecht gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen waren genoemde kenmerken in zeer geringe mate aanwezig. (fig. 11). Door de herkenning van intercellulaire bruggen en/of celkeratinisatie was het mogelijk ze te scheiden van ongedifferentieerde carcinomen.

De resterende tumoren werden tot de middengroep van de matig gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen gerekend (fig. 12).

Doordat de criteria niet scherp zijn en de histologische samenstelling van de verschillende tumoren een grote mate van variabiliteit naar plaats vertoont, krijgt zo'n indeling een subjectief karakter. Uitgaande van voornoemde criteria kon tabel 37 worden samengesteld.

TABEL 37
Differentiatiegraad.

	Aantal	%
Goed	97	76
Matig	21	16
Slecht	10	8

6.6.3 Groeiwijze

In paragraaf 6.5.4 werd de klinische groeiwijze (invasief, niet-invasief) besproken. Uit het oogpunt van volledigheid werd getracht de factor ook nog micro-

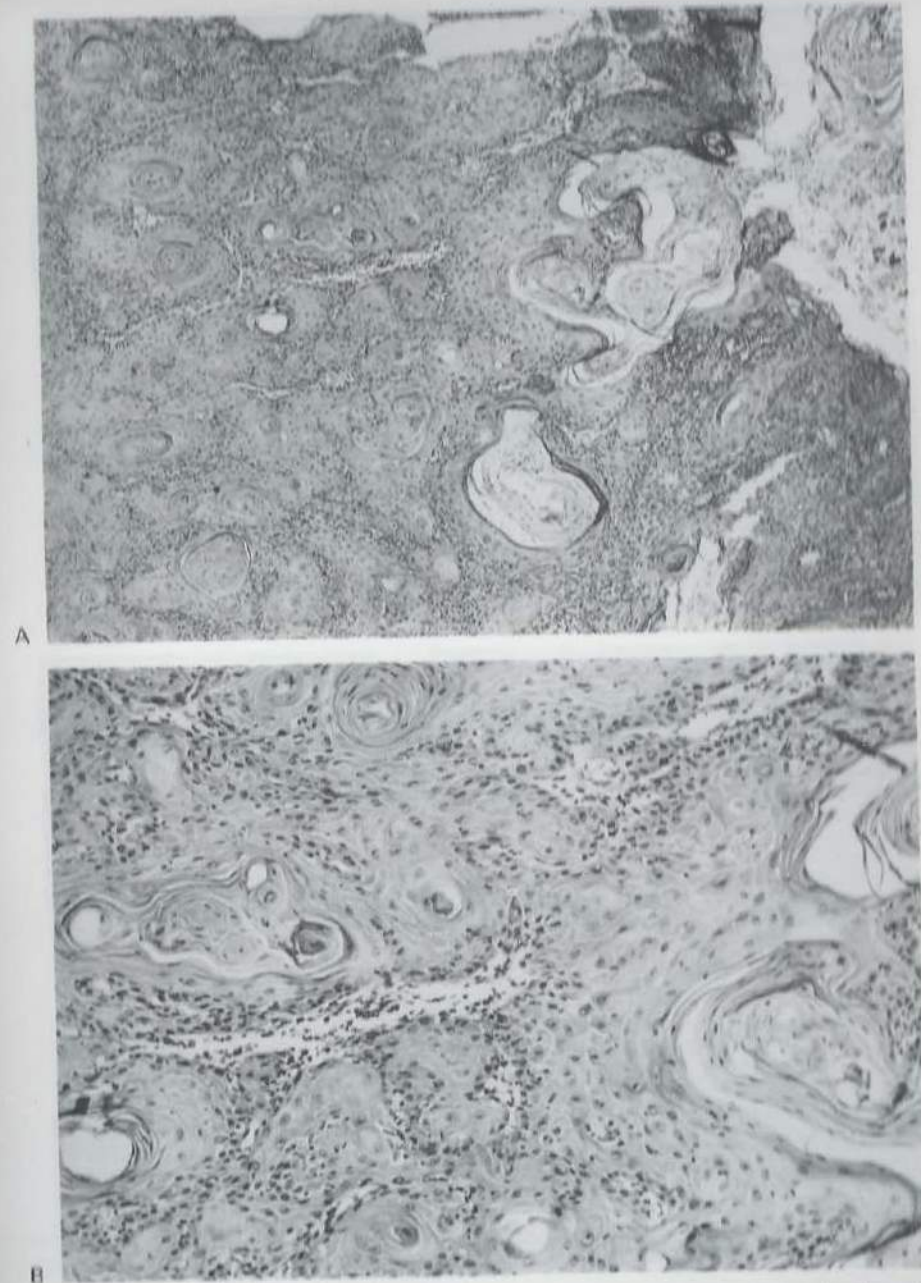
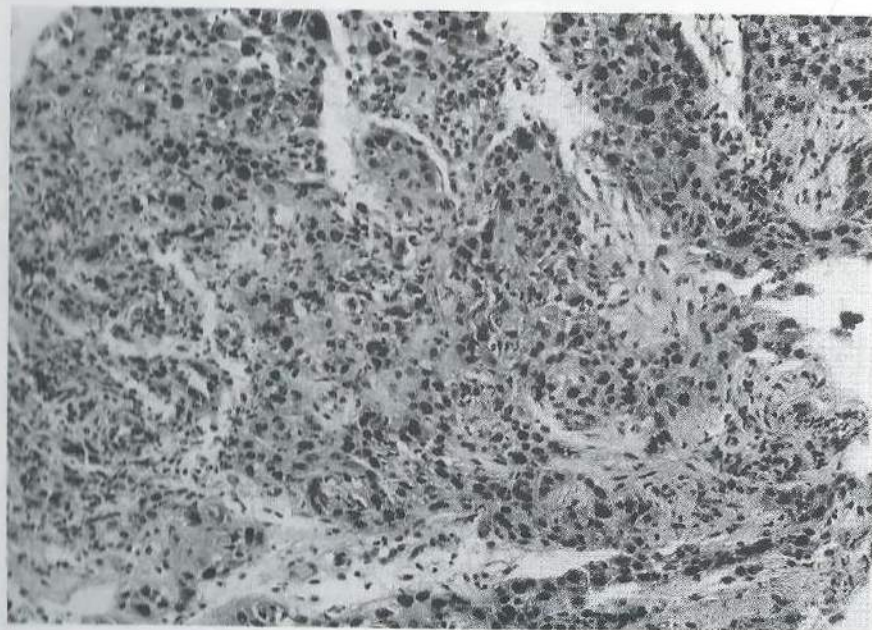


Fig. 10A, B. Goed gedifferentieerd deel van een plaveiselcelcarcinoom. Opvallend is de sterke verhoorning in de vorm van parels. A: oorspronkelijke vergroting 48 x; B: vergroting (2,5 x) van een deel van het linker bovenkwadrant van A.

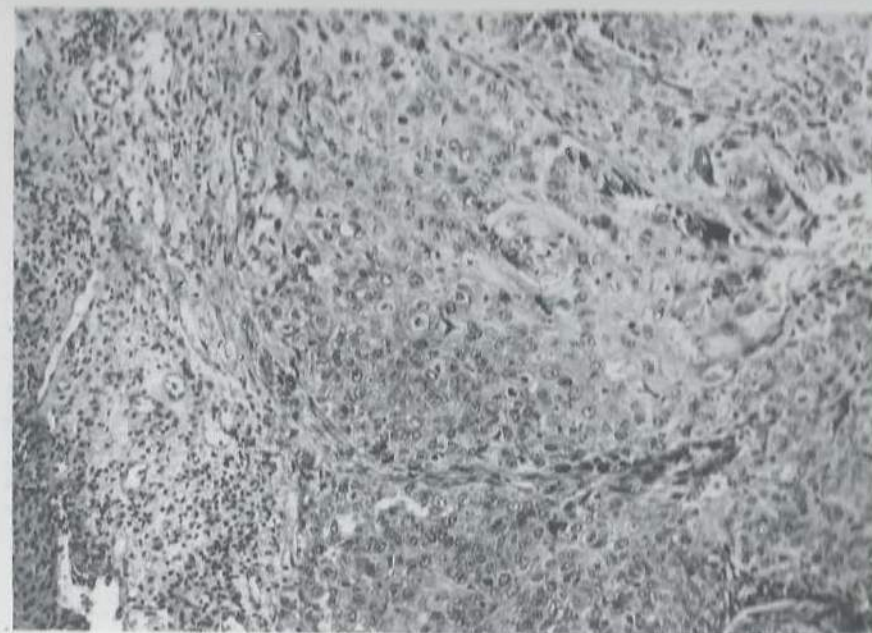


A

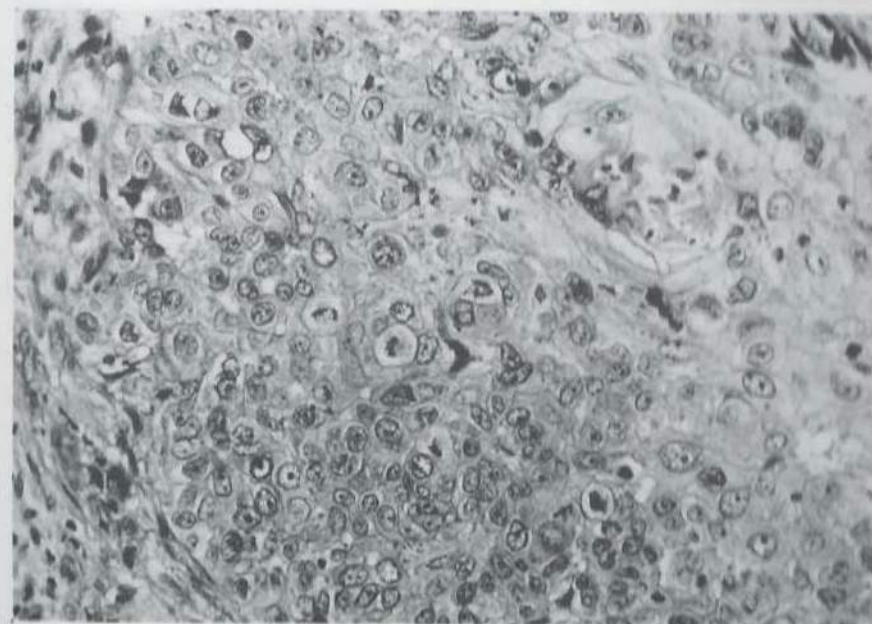


B

Fig. 11A, B. Slecht gedifferentieerd deel van een plaveiselcelcarcinoom. A: oorspronkelijke vergroting 48 x; B: vergroting (2,5 x) van een deel van het linker bovenkwadrant van A.



A



B

Fig. 12A, B. Matig gedifferentieerd deel van een plaveiselcelcarcinoom. A: oorspronkelijke vergroting 48 x; B: vergroting (2,5 x) van het centrum van A. Er is een groot aantal abnormale mitosen waarneembaar die vrij dicht bij elkaar in een 'cluster' liggen.

TABEL 38

Groeiwijze (microscopisch).

	Aantal	%
Exofytisch	11	11
Endofytisch	90	89
	101	
Niet te beoordelen	27	

scopisch te beoordelen, waarbij de indeling exofytisch-endofytisch werd gemaakt (tabel 38). Met exofytische groeiwijze werd een duidelijk naar buiten gerichte groei bedoeld, terwijl bij endofytische groeiwijze de uitbreiding voornamelijk in de onderliggende weefsels plaatsvond (infiltratie). Opgemerkt dient te worden dat elk carcinoom per definitie al een min of meer endofytische groeiwijze heeft, zodat de indeling van beperkte waarde is.

Men zou een verband tussen de klinische (invasief tegenover niet-invasief) en microscopische groeiwijze (endofytisch tegenover exofytisch) verwachten, maar bij de statistische bewerking bleek dat niet het geval te zijn ($P = 0,23$).

6.6.4 Wijze van infiltratie

De wijze van infiltratie, zoals die in het bipt werd aangetroffen, werd ingedeeld als en masse, papillair en sprieten. Bij infiltratie en masse breidden de tumorcellen zich in soliede velden uit, waarlangs als het ware een doorgaande lijn kon worden getrokken langs de ondergrens van de tumor (fig. 13A). Met papillaire infiltratie werd bedoeld de uitbreiding in met elkaar samenhangende papillen waarbij een 'bloemkoolachtige' rangschikking ontstond (fig. 13B). Bij de laatste wijze van infiltratie vond uitbreiding in sprieten/strengen plaats met geen of weinig onderlinge samenhang en vaak diep infiltrerend (fig. 13C).

Bij microscopisch onderzoek van het operatiepreparaat kon de uitslag anders uitvallen dan die van het voorafgaande bipt. Om vóór de behandeling zoveel mogelijk over de eigenschappen geïnformeerd te zijn, moet nogmaals op de noodzaak van een goede (representatieve) proefexcisie gewezen worden (par. 4.2.4).

TABEL 39

Wijze van infiltratie.

	Aantal	%
En masse	21	21
Papillair	28	29
Sprieten	49	50
	98	
Niet te beoordelen	30	

6.6.5 Cel- en kernpolymorfie

Onder polymorfie werd verstaan het onderlinge verschil van cellen en celkernen in vorm, grootte en mate van kleurbaarheid (fig. 11). Doordat geen scherpe criteria voor de beoordeling bestaan, moet de indeling in weinig, matig of veel polymorfie dan ook als een benadering gezien worden (tabel 40).

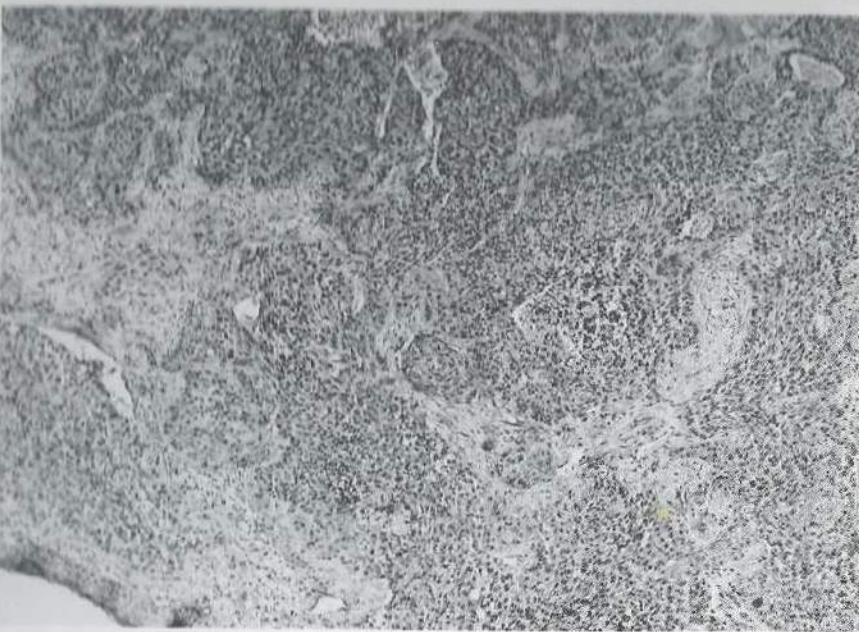
TABEL 40

Cel- en kernpolymorfie.

	Aantal	%
Weinig	18	14
Matig	66	52
Veel	42	33
	126	
Niet te beoordelen	2	

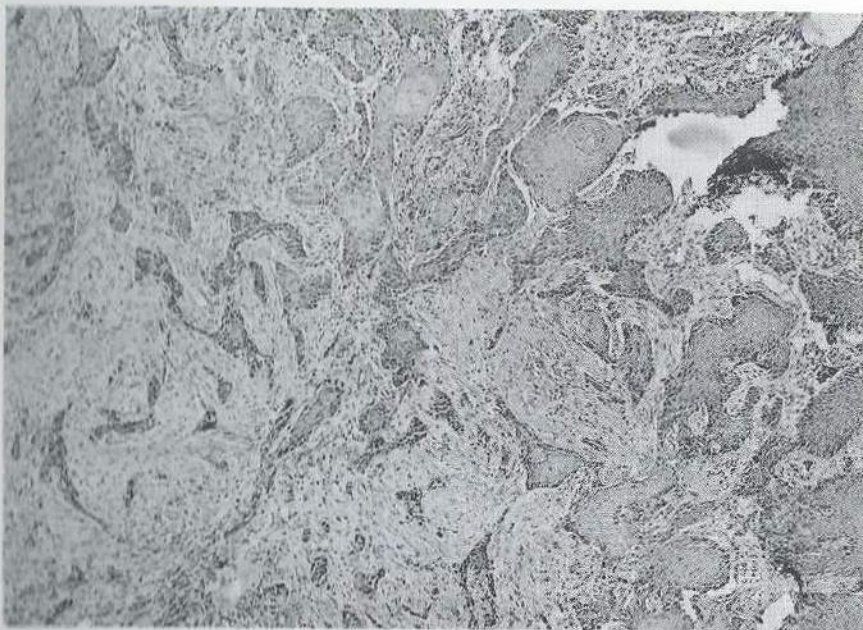


Fig. 13A. Infiltratie voornamelijk en masse (oorspronkelijke vergroting 48 x). Langs de uitbreiding van het tumorweefsel kan een min of meer doorgaande lijn getrokken worden, verder is een infiltraat waarneembaar.



B

Fig. 13B. Papillaire infiltratie (oorspronkelijke vergroting 48 x).



C

Fig. 13C. Infiltratie in sprieten en strengen (oorspronkelijke vergroting 48 x).

6.6.6 Aantal mitosen

De tumoren werden verder ingedeeld naar het aantal mitosen per 10 niet aan de oppervlakte gelegen, maar verder willekeurig gekozen gezichtsvelden. Voor de 3 groepen met weinig, matig of veel kerndelingen gold als maatstaf een aantal van respectievelijk < 5 , 5-9 en > 9 bij een vergroting van 10×40 (tabel 41). Doordat maar een heel klein deel van de tumor werd bekeken, zijn de uitkomsten niet helemaal als representatief te beschouwen. In figuur 12 zijn enkele bij elkaar gelegen (abnormale) mitosen ('cluster') waarneembaar.

Een vermeende betrekking groeisnelheid (par. 6.5.6)/aantal mitosen bleek in onze patiëntengroep niet te bestaan ($P = 0,12$).

TABEL 41

Aantal mitosen per 10 gezichtsvelden (vergroting 10×40).

	Aantal	%
< 5	44	36
5-9	36	29
> 9	43	35
	123	
Niet te beoordelen	5	

THERAPIE

7.1 Inleiding

Doordat de therapie in de periode 1955-'71 fundamentele wijzigingen onderging (hoofdstuk 5), werd het tijdstip van behandeling belangrijk. Tabel 19 (par. 6.4.1) toont het aantal patiënten per periode, verdeeld naar geslacht en leeftijd. Tot 1960 werd voornamelijk bestraald, gedurende het tijdvak 1960-'65 opereerde men meer en na 1965 werd, waar het mogelijk was, steeds de chirurgische therapie toegepast (par. 9.2.6).

7.2 Beoordeling curabiliteit

Vóór de behandeling moet beoordeeld worden of het tumorproces al of niet curabel is. Met behulp van de criteria uit paragraaf 5.1 werd een verdeling gemaakt in wel, dubieus of niet curabel (tabel 42). In geval van metastasen op afstand werd de afwijking als niet curabel beschouwd. Bij aanwezigheid van gefixeerde lymfekliermetastasen en bij uitgebreide lokale infiltratie werd de afwijking bijna altijd als incurabel beoordeeld.

TABEL 42
Indeling naar mate van curabiliteit.

	Aantal	%
Wel curabel	90	69
Dubieus curabel	30	23
Niet curabel	10	8

De 10 niet-curabele patiënten overleden allen binnen 9 maanden: 3 als gevolg van recidief (respectievelijk na 5, 8 en 9 maanden), 1 als gevolg van metastasen (na 6 maanden), 4 als gevolg van recidief + metastasen (respectievelijk na 1, 2, 5 en 7 maanden) en 2 nadat men van behandeling afzag (respectievelijk na 1 en 2 maanden).

De dood werd meestal veroorzaakt door bronchopneumonieën, bloedingen als gevolg van ruptuur van een bloedvat of cachexie. Cachexie vond haar oorzaak meestal in voedingsproblemen en/of metastasen.

7.3 Therapeutische verrichtingen

7.3.1 Algemeen

Er worden overzichten gegeven over het aantal verrichtingen en de aard daarvan, zoals die als eerste therapie werden uitgevoerd voor respectievelijk primaire tumor en lymfekliermetastasen.

7.3.2 Therapie primaire tumor

Tabel 43 geeft een overzicht betreffende de therapie van de primaire tumor bij 130 patiënten.

Radiotherapie werd bij 20 patiënten als deel van een combinatiebehandeling toegepast: 3 x pre- en 17 x postoperatief. De combinatie van pre- en postoperatieve bestraling kwam niet voor. Dertien patiënten ondergingen palliatieve radiotherapie. Chemotherapie werd bij 10 patiënten als deel van een curatief opgezette behandeling toegepast met de volgende wijze van toediening: 2 x per os, 7 x per arteriële infusie en 1 x per os + arteriële infusie. Cytostatica werden 2 x palliatief gegeven.

TABEL 43

Aantal verrichtingen en de aard daarvan als eerste therapie van de primaire tumor bij 130 patiënten. RT = radiotherapie; CT = chemotherapie.

	+ RT	+ CT	+ RT + CT	Totaal
Coagulatie (curatief)	3	2		5
Coagulatie (palliatief)	1			1
Excisie weke delen (coagulatie vooraf)	11	2	1	14
Excisie weke delen (zonder coagulatie)	1			1
Excisie weke delen (coagulatie vooraf) + marginale botresectie	12	4		16
Excisie weke delen (zonder coagulatie) + marginale botresectie	1			1
Excisie weke delen (coagulatie vooraf) + continuïteitsresectie	38	9	2	51
Excisie weke delen (zonder coagulatie) + continuïteitsresectie	5	1		6
Radiotherapie, curatief opgezet en adequaat ¹	7	5		12
Radiotherapie, curatief opgezet en niet adequaar	4			4
Radiotherapie, palliatief	13	2		15
	18	10	2	
Geen therapie				4
				130

¹ Zie voor criteria paragraaf 6.4.5.

7.3.3 Therapie lymfekliermetastasen

Tabel 44 geeft een overzicht van de eerste behandeling van de lymfeklieren bij 130 patiënten. De indeling komt sterk overeen met die uit tabel 43 betreffende de therapie van de primaire tumor. In het begin werden tumor en metastasen ook wel afzonderlijk en op verschillende manieren behandeld; het aantal op deze wijze behandelde patiënten staat tussen haakjes in de tabel aangegeven. De primaire tumor werd dan meestal bestraald of soms gecoaguleerd, waarna klierextirpatie volgde. Vooral na 1965 werden primaire tumor en lymfeklieren en bloc geëxideerd (commando-resectie).

TABEL 44

Aantal verrichtingen en de aard daarvan als eerste therapie van de regionale lymfeklieren bij 130 patiënten. SHKE = suprahyoïdale klierextirpatie; HKE = volledige halsklierextirpatie; RT = radiotherapie; CT = chemotherapie. Tussen haakjes staat vermeld het aantal patiënten bij wie primaire tumor en regionale lymfeklieren afzonderlijk werden behandeld.

	+ RT	+ CT	+ RT + CT	Totaal
Extirpatie, simultaan met de primaire tumor (na behandeling van de primaire tumor)				
SHKE homolateraal	12 (1)			12 (1)
SHKE bi- of contralateraal	2 (1)	1	1	4 (1)
HKE homolateraal	20 (1)	7 (6)	1	28 (7)
HKE bi- of contralateraal	1 (1)	1		2 (1)
HKE homolateraal + SHKE contralateraal	3			3
HKE contralateraal + SHKE homolateraal		1		1
Radiotherapie				
Curatief, adequaat ¹	3	2		5
Curatief, inadequaar	3			3
Palliatief	13	1		14
In eerste instantie geen therapie				48

¹ Zie voor criteria paragraaf 6.4.5.

Radiotherapie werd bij 17 patiënten als deel van een curatieve behandeling toegepast: 3 x pre-, 13 x post- en 1 x pre- + postoperatief. Dertien patiënten werden palliatief bestraald. Chemotherapie maakte 5 x deel van de behandeling uit in de volgende toediening: 1 x curatief per os, 2 x curatief per intra-arteriële infusie, 1 x curatief per os + arteriële infusie en 1 x palliatief per os.

7.4 Pathologisch-anatomisch onderzoek van de operatiepreparaten

7.4.1 Algemeen

Alle in paragraaf 7.4 voorkomende gegevens werden ontleend aan de destijds opgestelde PA-verslagen. In tegenstelling tot de proefexcisies werden de operatiepreparaten niet gerevisieerd.

7.4.2 Verband mate van radicaliteit/frequentie lokaal recidief

Van belang leek het verband tussen de mate van radicaliteit en frequentie van het recidief; in tabel 45 is het verband vastgelegd voor respectievelijk primaire tumor, bot en lymfeklieren. Doordat bij enkele patiënten de follow-up niet lang genoeg was (gevolg van intercurrent overlijden), werden ze uit dit vergelijkende onderzoek gelicht.

Ondanks de beoordeling van radicaal uitgevoerde operatie bleef de kans op recidief bestaan, vooral bij botresecties. Doordat de tumor zich makkelijk en over grote afstand in het bot kan uitbreiden, is de radicaliteit moeilijk te beoor-

TABEL 45

Verband tussen de mate van radicaliteit en de frequentie en plaats van recidieven.

Mate van radicaliteit	Recidief		Tijdsverloop 1e operatie- recidief in maanden	Plaats recidief
	Aantal	%		
Mucosa:				
43 radicaal	2	5	10 en 13 (gem. 11,5)	1 x in bot na 1 maand en pas na 5 mnd. in mucosa
9 dubieus	5	56	6, 7, 7, 25 en 34 (gem. 16)	15 x in mucosa
14 niet-radicaal	9	64	1, 1, 2, 3, 4, 4, 4, 6 en 11 (gem. 4)	
Bot:				
48 radicaal	11	23		alle (11 x) in mucosa
2 dubieus	2	100	5 en 25 (gem. 15)	alle (2 x) in bot
4 niet-radicaal	2	50	1 en 4 (gem. 2,5)	alle (2 x) in bot
Halskliergroep homolateraal:				
34 radicaal	0	0		
9 dubieus	3	33	2, 6 en 7 (gem. 5)	in behandelde gebied
3 niet-radicaal	0	0		
Halskliergroep contralateraal:				
7 radicaal	0	0		
4 dubieus	1	25	8	in behandelde gebied
0 niet-radicaal				

delen. Bovendien was bij 5 van 15 patiënten met botrecidief een marginale resectie uitgevoerd, waarbij het te reseceren botstuk vaak in delen en niet als één stuk verwijderd werd (par. 9.3). Bij beoordeling naar radicaliteit werd de patholoog-anatoom dan ook voor extra problemen gesteld.

Van 16 recidieven bij 66 patiënten die allen excisie van de mucosa hadden ondergaan, ontstonden 15 in het slijmvlies. Eén van deze 16 werd het eerst in het bot manifest na 1 maand en in de mucosa pas na 5 maanden.

7.4.3 Voorkomen van tumorcellen in het bot

Van de 74 patiënten die resectie van de onderkaak ondergingen vond ook microscopisch onderzoek van het bot naar de aanwezigheid van tumorcellen plaats (tabel 46).

Over de discrepantie tussen röntgenologische en microscopische bevindingen werd reeds in paragraaf 6.5.9 gesproken.

TABEL 46

Voorkomen van tumorcellen in het bot bij microscopisch onderzoek.

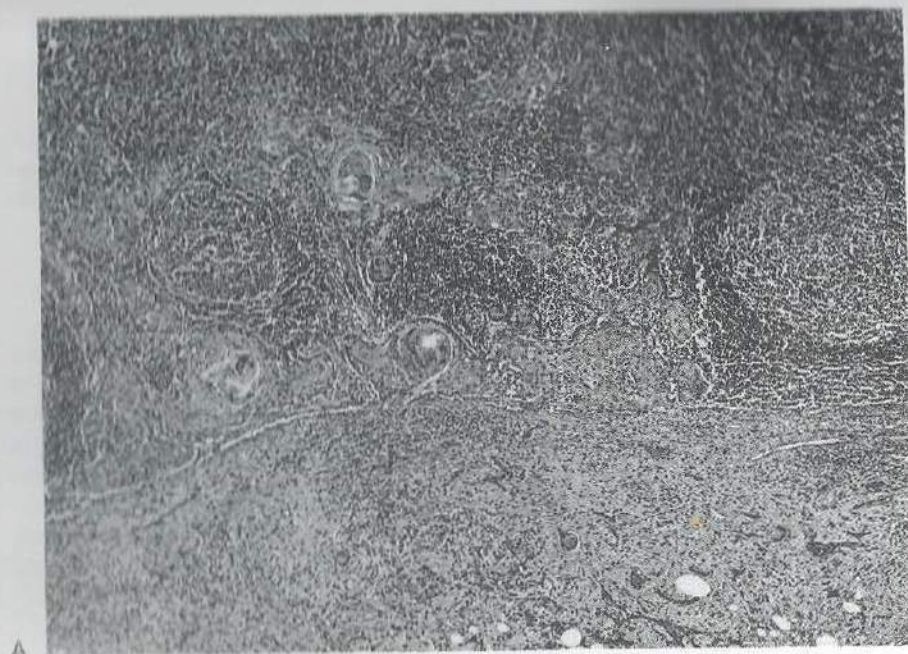
	Aantal	%
Periost	1	1
Corticalis	4	5
Corticalis + spongiosa	29	39
Aanwezigheid dubieus	1	1
Preparaat niet te beoordelen	21	28
Geen tumorcellen	18	24

7.4.4 Voorkomen van tumorcellen in de regionale lymfeklieren

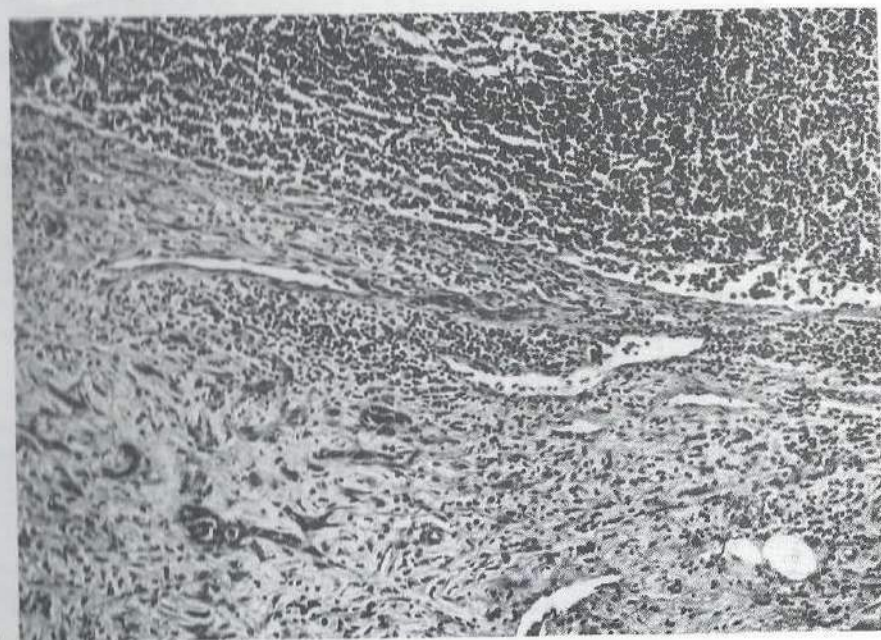
Voor pathologisch-anatomisch onderzoek stonden, wat de homolaterale kant betreft in totaal 53 gevallen van HKE (volledige halsklierextirpatie) en 17 van SHKE (suprahyoïdale klierextirpatie) ter beschikking. Voor de contralaterale kant waren het aantallen van respectievelijk 13 x HKE en 9 x SHKE.

De infiltratie van de regionale lymfeklieren werd als volgt ingedeeld:

- micro-invasie: aanwezigheid van gemetastaseerde tumorcellen waarvoor bij macroscopisch onderzoek geen aanwijzingen bestonden en die alleen microscopisch aantoonbaar waren;
- macro-invasie: aanwezigheid van zoveel tumorcellen dat de klieren daarvoor bij macroscopisch onderzoek duidelijk verdacht waren, gekenmerkt door vergroting en vaste consistentie — microscopisch onderzoek bleef voor bewijs noodzakelijk;
- infiltratie in de omgeving: groei van gemetastaseerd tumorweefsel door het kapsel (kapselperforatie, kapselruptuur) en dus infiltratie in de omgeving (fig. 14).

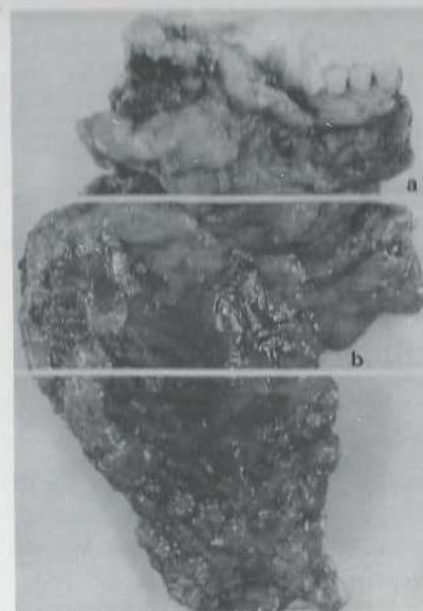


A



B

Fig. 14A, B. Groei van tumorweefsel door het lymfeklierkapsel. A: oorspronkelijke vergroting 48 x; B: vergroting (2,5 x) van het rechter onderkwadrant van A.



A



B

Fig. 15A, B. Resectiepreparaat en bloc, bestaande uit mondbodem, deel van de onderkaak, deel van de wang en laterale halsgebied met de daarin aanwezige lymfeklieren, waarop de indeling in hoog (suprahyoïdaal), midden en laag is aangegeven. Lijn a gaat door het os hyoideum en lijn b loopt halverwege a en de ondergrens van het preparaat. A: van lateraal gezien; B: van mediaal gezien.

Doordat de criteria niet scherp zijn te stellen, zal de beoordeling in een aantal gevallen geen scherp karakter krijgen. In het operatiepreparaat kwamen de verschillende wijzen van infiltratie vaak naast elkaar voor. Bij dit onderzoek werd alleen de ernstigste vorm vermeld, zodat de volgorde ontstond: infiltratie in de omgeving, macro-invasie, micro-invasie, vrij van tumor (par. 9.3).

Om de halskliermetastasen te lokaliseren werd een indeling gemaakt in hoog, midden en laag met behulp van twee denkbeeldige, horizontaal verlopende lijnen, waarvan de eerste (a) door het os hyoideum ging en de tweede (b) zich halverwege os hyoideum-ondergrens operatiepreparaat bevond (fig. 15). 'Hoog' is bij deze indeling synoniem met suprahyoïdaal.

Uitgaande van voornoemde indelingen werden tabel 47 (A en B) en figuur 16 samengesteld, die aantal en mate van door tumormetastasen aangetaste lymfekliergebieden aangeven.

Het blijkt dat, in caudale richting gaande, frequentie en pathogene betekenis van de metastasen, zowel in de homolaterale als in de contralaterale halslymfeklieren, afnemen. Voor de reeds vermelde discrepantie tussen klinisch en pathologisch-anatomisch onderzoek zie paragraaf 6.5.8.2 en tabel 34.

De uitkomsten van het onderzoek van 17 x SHKE homolateraal en 9 x SHKE contralateraal staan in tabel 48 en figuur 17 vermeld.

Het grote percentage suprahyoïdale klierpreparaten dat vrij van tumor-metastasen was (homolateraal 76% en contralateraal 78%), valt op. Waarschijnlijk waren het voornamelijk extirpaties die met een diagnostisch doel werden uitgevoerd (par. 5.4.4.1).

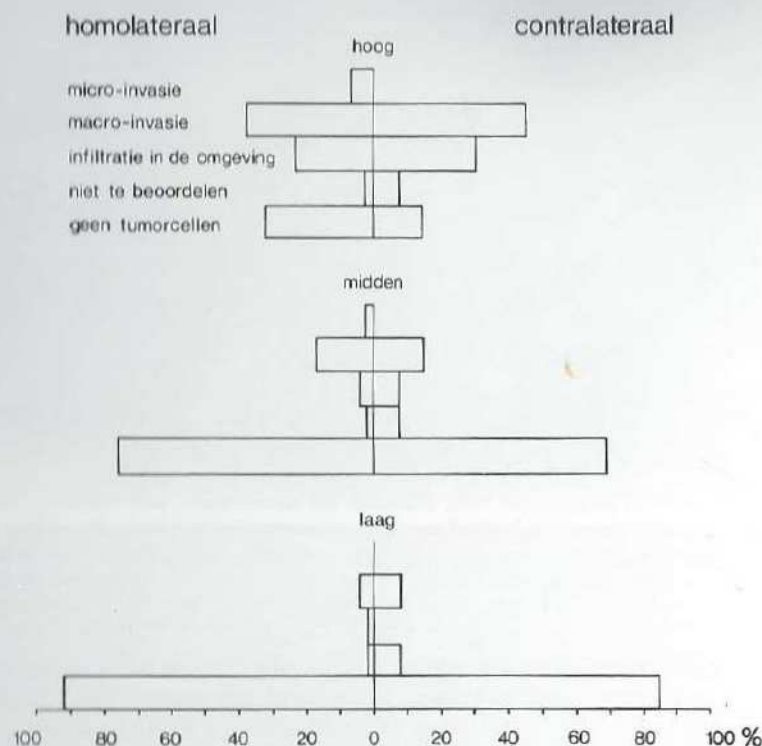


Fig. 16. Percentage en mate van door tumormetastasen aangetaste lymfekliergebieden bij 53 homolaterale en 13 contralaterale halsklierpreparaten.

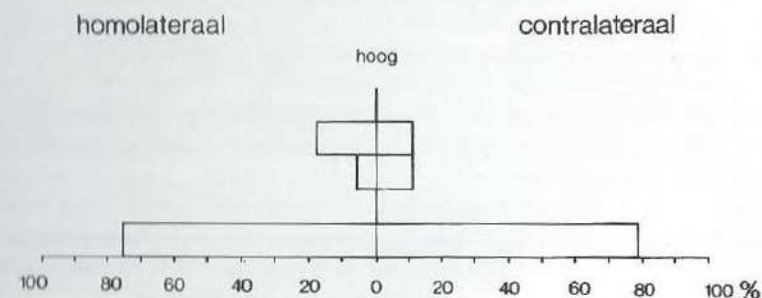


Fig. 17. Percentage en mate van door tumormetastasen aangetaste lymfekliergebieden bij 17 homolaterale en 9 contralaterale suprahyoïdale klierpreparaten.

TABEL 47

Aantal en mate van door tumormetastasen aangetaste lymfekliergebieden bij 53 homolaterale (A) en 13 contralaterale (B) halsklierpreparaten.

	Hoog		Midden		Laag	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
A. Homolateraal:						
micro-invasie	3	8	1	2	0	0
macro-invasie	20	38	9	17	2	4
infiltratie in de omgeving	12	23	2	4	1	2
niet te beoordelen	1	2	1	2	1	2
geen tumorcellen	17	32	40	75	49	92
	53		53		53	
B. Contralateraal:						
micro-invasie	0	0	0	0	0	0
macro-invasie	6	46	2	15	1	8
infiltratie in de omgeving	4	31	1	8	0	0
niet te beoordelen	1	8	1	8	1	8
geen tumorcellen	2	15	9	69	11	83
	13		13		13	

TABEL 48

Aantal en mate van aantasting door tumormetastasen bij 17 homolaterale en 9 contralaterale suprahyoïdale klierpreparaten.

	Homolateraal		Contralateraal	
	Aantal	%	Aantal	%
Micro-invasie	0	0	0	0
Macro-invasie	3	18	1	11
Infiltratie in de omgeving	1	6	1	11
Niet te beoordelen	0	0	0	0
Geen tumorcellen	13	76	7	78
	17		9	

7.5 Reconstructie onderkaak

In oktober 1963 werd in het AvL de eerste onderkaaksreconstructie uitgevoerd. Zoals in tabel 43 (par. 7.3.2) vermeld, werd bij 57 patiënten een continuïteitsresectie als onderdeel van de eerste behandeling verricht; later ondergingen nog 2 patiënten de ingreep. Van het totale aantal van 59 patiënten vond bij 20 (gemiddelde leeftijd 54 jaar) reconstructie van de onderkaak plaats volgens de in paragraaf 5.3.3 genoemde methode. In geen enkel geval was het gebied van onderkaak en omgeving bestraald. De gemiddelde wachttijd tussen resectie en

begin van de rehabilitatie bedroeg 4,6 maanden. De kans op een tussentijds recidief van de primaire tumor was dus wel degelijk aanwezig; bij 4 patiënten deed het verschijnsel zich voor. Daardoor kon bij 2 van deze 4 patiënten het resultaat van de reconstructie niet beoordeeld worden, doordat de follow-up te kort was. Als voorwaarde gold namelijk dat de klinische en röntgenologische controle ten minste 3 maanden plaats diende te vinden; meestal was er een jarenlange follow-up. In tabel 49 staan de resultaten vermeld, terwijl figuur 18 (A en B) twee voorbeelden van geslaagd herstel laat zien met een controle-duur van respectievelijk 111 en 43 maanden. Vermeld moet nog worden dat bij de verschillende reconstructieve ingrepen geen noemenswaardige complicaties ontstonden.

Op een aantal van 36 te beoordelen contactvlakken was dus bij 30 (83%) een

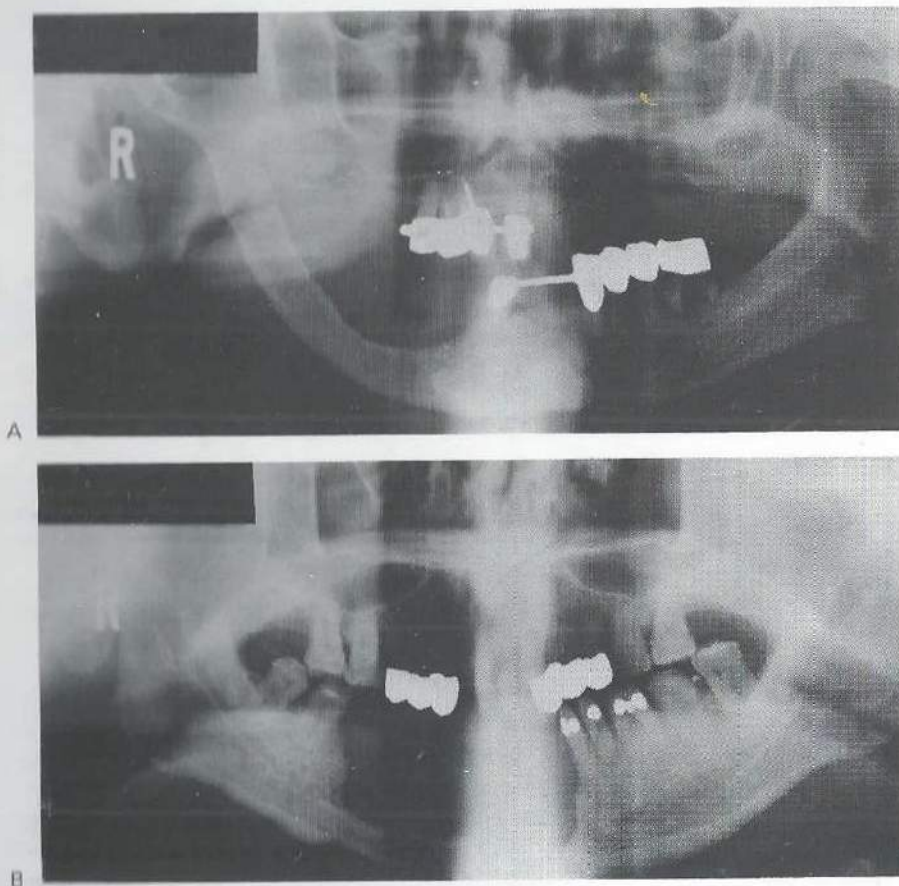


Fig. 18A, B. Onderkaaksreconstructies. A: na ruim 9 jaar (111 maanden); B: na ruim 3,5 jaar (43 maanden).

TABEL 49

Resultaten van onderkaaksreconstructie bij 20 patiënten, klinisch en röntgenologisch beoordeeld.

20	patiënten (gemiddelde leeftijd 54 jaar): 18 mannen, 2 vrouwen (niet bestraald)
2	niet te beoordelen als gevolg van recidief primaire tumor
18	13 x beide kanten vergroeiing
	4 x één kant vergroeiing (andere kant pseudo-arthrose)
	1 x beide kanten geen vergroeiing (pseudo-arthrose)

volledige vergroeiing ontstaan. Bij patiënten bij wie het implantaat aan beide kanten met het kaakbot vergroeid was, kon na inbrengen van Thiersche lappen een goed functionerende gebitsprothese vervaardigd worden. De reconstructie bij de 5 patiënten met pseudo-arthrose mag zeker niet als mislukt worden beschouwd. Afhankelijk van de plaats van pseudo-arthrose en van de coöperatie van de patiënt, was het prothetische herstel van dien aard, dat in de meeste gevallen toch een bevredigend cosmetisch en functioneel resultaat werd bereikt.

7.6 Reactie van de primaire tumor op de eerste therapie

Getracht werd een indruk te geven over de reactie van de primaire tumor op de eerste behandeling, ongeacht de vorm van therapie (curatief, palliatief, etc.). Primair stond de vraag in hoeverre de therapie aan de gestelde verwachtingen beantwoordde. De uitkomsten waren dáárom niet maatgevend voor het uiteindelijk slagen van de eerste behandeling, omdat de meeste patiënten meer dan één behandeling ondergingen (par. 8.6). Beoordeling van de indicatiestelling werd wel enigermate mogelijk. Recidief na curatief opgezette behandeling werd uiteraard beoordeeld als 'geen reactie'. Tabel 50 geeft de uitkomsten weer.

TABEL 50

Reactie van de primaire tumor op de eerste therapie.

	Aantal	%
Goed	97	75
Dubieus	23	18
Geen-nauwelijks	6	5
Geen therapie	4	3

7.7 Complicaties na therapie

Met behulp van het schema uit bijlage 1 (vak 56) konden de complicaties worden nagegaan.

7.7.1 Chirurgische therapie

Bij 102 patiënten werd in het AvL de een of andere chirurgische ingreep uitgevoerd die de eigenlijke therapie vormde of deel uitmaakte van een combinatie-therapie. Alle patiënten stonden bloot aan het risico van narcose en operatie. Zes (6%) patiënten overleden kort na de operatie (< 2 weken); tabel 51 verschaft nadere gegevens. Hoge leeftijd van de patiënten en uitgebreidheid van de operaties vergrootten de kans op postoperatieve complicaties. De laatste patiënt (52-jarige man) gebruikte dagelijks grote hoeveelheden alcoholica.

TABEL 51

Gegevens over 6 kort na operatie overleden patiënten.

Leeftijd	Geslacht	Moment van overlijden	Oorzaak	Jaar van behandeling
64 jaar	V	9 dagen na 2e operatie	longembolie	1956
68 jaar	M	op de dag van 2e operatie	ademhalingsinsufficiëntie	1960
85 jaar	M	op de dag van 1e operatie	?	1963
87 jaar	M	13 dagen na 1e operatie	longembolie	1971
77 jaar	M	6 dagen na 1e operatie	ademhalingsinsufficiëntie	1971
52 jaar	M	einde 1e operatie	hartstilstand	1971
gem. 72 jaar				

Bij 5 patiënten kwamen minder ernstige verwikkelingen voor:

- sequestervorming in de onderkaak na elektrocoagulatie van de primaire tumor; 1 x;
- wondinfectie; 2 x;
- totaal hartblock na operatie bij een 81-jarige vrouw, die daarna nog 49 maanden leefde;
- na HKE in de schouder heftige pijn die 1,5 jaar bleef bestaan: 1 x.

Uit de gegevens blijkt nog eens het grote belang van de factor algemene gezondheid (par. 6.4.2) bij de in te stellen therapie.

7.7.2 Radiotherapie

Bij 11 patiënten ontstonden klachten die geheel of gedeeltelijk als een gevolg van de bestraling moesten worden gezien, namelijk beschadiging van weefsels die in het stralenveld hadden gelegen. Voor de onderkaak uitte zich dat in necrose, sequestervorming, fracturen en huidfistels. In de weke delen deden zich necrose, ulceratie en fibrose voor. De complicaties waren overigens bij sommige patiënten van tijdelijke aard. In een aantal gevallen konden infiltratie, necrose en ulceratie van recidiverend tumorweefsel mede voor de klachten na de behandeling verantwoordelijk gesteld worden. In paragraaf 5.2.1 worden de complica-

ties uitgebreider besproken. Tabel 52 geeft een overzicht van de eigen ervaringen, gesplitst naar bestralingsbron. Het totale aantal patiënten dat op een bepaalde wijze bestraald werd, wordt vermeld met daarbij degenen bij wie zich complicaties voordeden. Twee van de 11 patiënten met verwikkelingen hadden bovendien nog cytostatica toegediend gekregen. Verder wordt in de tabel vermeld of de oorspronkelijke tumor (door zijn recidief en/of metastasen) een causale rol in het klachtenpatroon speelde.

TABEL 52

Aantal uitsluitend radiotherapeutisch behandelde patiënten, aantal met complicaties en aantal waarbij de oorspronkelijke tumor bij de klachten een rol speelde.

Bestralingsbron	Totale aantal patiënten	Aantal met complicaties	Aantal met invloed tumor
Orthovolttherapie	12	4	1
Radium	2	1	
Kobalt-60	7	1	
Combinatie van 2 bestralingsbronnen	3	2	2
	24	8	3
Elders behandeld met onbekende bestralingsvorm	11	3	2

Bij 2 patiënten ontstond een fractuur van de onderkaak, terwijl 1 patiënt (58-jarige vrouw) overleed ten gevolge van spontaan opgetreden bloedingen die zich in het bestraalde gebied voordeden. Doordat bij voorafgaande exploratie en later bij obductie geen tumorweefsel gevonden werd, moest worden aangenomen dat de elders ingestelde orthovolttherapie een belangrijke oorzaak voor de fatale afloop gevormd heeft (par. 5.2.1). Bij bijna de helft van het aantal patiënten met complicaties bestond doorgroei van tumorweefsel. Verder bleek uit deze kleine groep patiënten dat bij kobalttherapie het percentage complicaties kleiner was dan bij de drie overige vormen van bestraling. Ter vergelijking dienen de gegevens uit paragraaf 5.2.1 en tabel 14.

7.7.3 Chemotherapie

Bij 1 van de 9 patiënten die cytostatica per intra-arteriële infusie kregen toegediend, ontstond een hemiplegie, waarschijnlijk als gevolg van hersenembolie. De beschadigingen die cytostatica in de vaatwand zouden kunnen veroorzaken, zijn mogelijk ook van belang geweest. Het was een 68-jarige man bij wie zich in verloop van 4 maanden een plaveiselcelcarcinoom in de mondbodem rechts ontwikkelde, dat bij het eerste consult in het AvL reeds als incurabel werd beschouwd. De patiënt overleed 10 weken later ten gevolge van de uitbreidingen van de tumor.

Het aantal complicaties na de verschillende combinatietherapieën bij 37 patiënten wordt in tabel 53 vermeld.

TABEL 53

Aantal patiënten met combinatietherapie, ingedeeld naar vorm van behandeling, met het aantal bij wie weefselnecrosen ontstonden en met eventuele invloed van de oorspronkelijke tumor.

Combinatietherapie	Totale aantal patiënten	Aantal met complicaties	Aantal met invloed tumor
Operatie + orthovolttherapie	17	4	3
Operatie + radium	2	1	
Operatie + kobalt-60	11	3	2
Operatie + combinatie van 2 bestrahlingsbronnen	7	3	
	37	11	5
Elders behandeld en onbekend	5	2	2

Bij 2 patiënten ontstond een fractuur van de onderkaak, terwijl 1 patiënt (70-jarige vrouw) overleed ten gevolge van bloedingen in het bestraalde gebied. Hier was in het rechter supraclaviculaire gebied radium geïmplanterd in verband met later ontstane lymfekliermetastasen. Bij obductie werd geen tumorweefsel gevonden, zodat de aanwezige necrose voor de fatale afloop (mede) verantwoordelijk gesteld moest worden. Evenals uit tabel 52 blijkt, speelde bij ongeveer de helft van het aantal patiënten met complicaties de aanwezigheid van de oorspronkelijke tumor een rol.

In tabel 54 wordt een kort overzicht gegeven van het aantal patiënten dat uitsluitend in het AvL was behandeld en het aantal met complicaties.

TABEL 54

Aantal uitsluitend in het AvL behandelde patiënten en het aantal met complicaties.

Therapie	Totale aantal patiënten	Aantal patiënten met complicaties	
		letaal	niet-letaal
Chirurgische therapie	102	6	5
Alleen radiotherapie	24		8
Chemotherapie (per intra-arteriële infusie)	9		1
Chirurgische therapie + radiotherapie	37	1	10

VERLOOP VAN DE ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

8.1 Overleving

Voor het verloop van de ziektegeschiedenis was de overleving van groot belang, waarbij als eis gesteld werd dat de follow-up voldoende lang was. De controle strekte zich bij de patiënten tot 1970 ten minste over 5 jaar uit en bij degenen uit 1970 en '71 op zijn minst over 3 jaar (zie Inleiding). Als gevolg van deze criteria bleven de ziektegeschiedenissen van 116 patiënten over, een aantal waarvan in dit hoofdstuk steeds wordt uitgegaan, tenzij anders vermeld.

Voor bepaling van de overleving (uitgedrukt in %) na een bepaalde periode werd de actuariële methode gebruikt. Hierbij wordt de overleving op een bepaald tijdstip t_2 berekend uit de overleving op een eerder tijdstip t_1 en uit de overleving tussen t_1 en t_2 . Patiënten die op het moment t_1 nog in leven waren maar een kortere follow-up hadden dan t_2 , deden wel mee bij het vaststellen van de overleving op het tijdstip t_1 , maar niet (volledig) voor de overleving tussen t_1 en t_2 . Indirect beïnvloedde ze wel de overleving op het ogenblik t_2 . Figuur 19 geeft het verloop van de overleving weer. De 3-jaars en 5-jaars overleving bedroegen respectievelijk 41% en 34%.

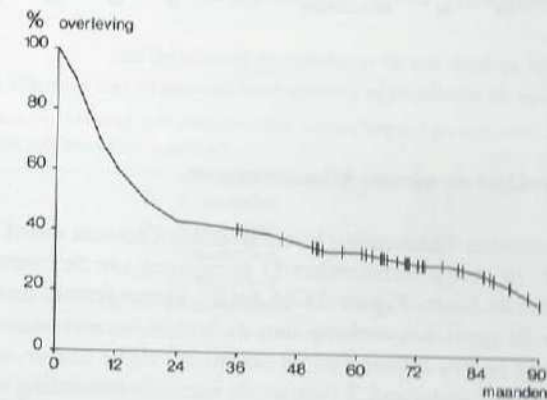


Fig. 19. Verloop van de overleving van 116 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak. De verticale strepen geven het aantal patiënten aan voor wie de follow-up niet verder reikte.

8.2 Lokaal recidief

In totaal ontstond bij 62 (53%) patiënten een lokaal recidief, namelijk bij 49 in de mucosa en bij 13 in het bot. Figuur 20A geeft het cumulatieve verloop weer en figuur 20B toont het verloop van de recidief-vrije periode voor mucosa en bot.

Alle lokale recidieven ontstonden binnen 3 jaar na de eerste behandeling van de primaire tumor; ruim 85% daarvan werd in het eerste jaar al manifest. Een follow-up van 3 jaar blijkt dus voor plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en onderkaak voldoende te zijn voor de beoordeling van het resultaat van een behandelingswijze van de primaire tumor.

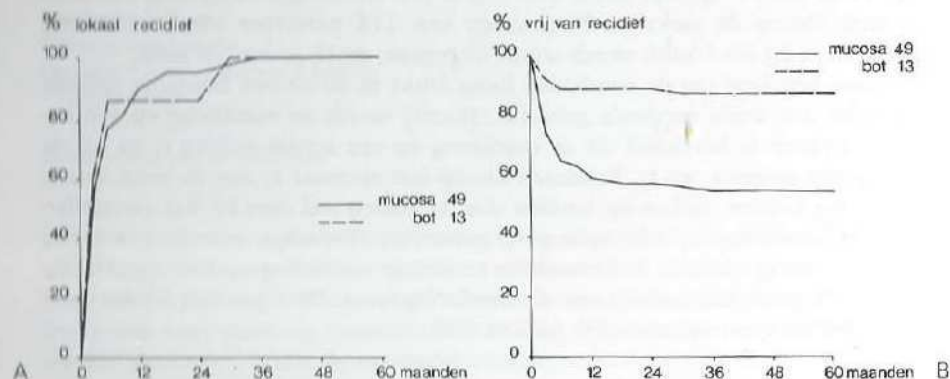


Fig. 20A. Cumulatief verloop van de recidieven in mucosa en bot.

Fig. 20B. Verloop van de recidief-vrije periode voor mucosa en bot voor alle patiënten.

8.3 Regionair recidief en nieuwe kliermetastasen

Bij 53 (46%) patiënten ontstonden kliermetastasen binnen en/of buiten het behandelde gebied. In totaal ontstonden 41 recidieven aan de homolaterale en 23 aan de contralaterale kant. Figuur 21 (A en B), samengesteld naar analogie met figuur 20 (A en B) geeft het verloop van de lymfekliermetastasen, respectievelijk naar cumulatie en vrij blijven van de oorspronkelijke tumor, weer.

Het laatste recidief ontstond 5 jaar na de eerste behandeling van de primaire tumor. Daarom dient de follow-up zich ten minste over een periode van 5 jaar uit te strekken als men regionale recidieven en nieuwe kliermetastasen vroeg wil herkennen.

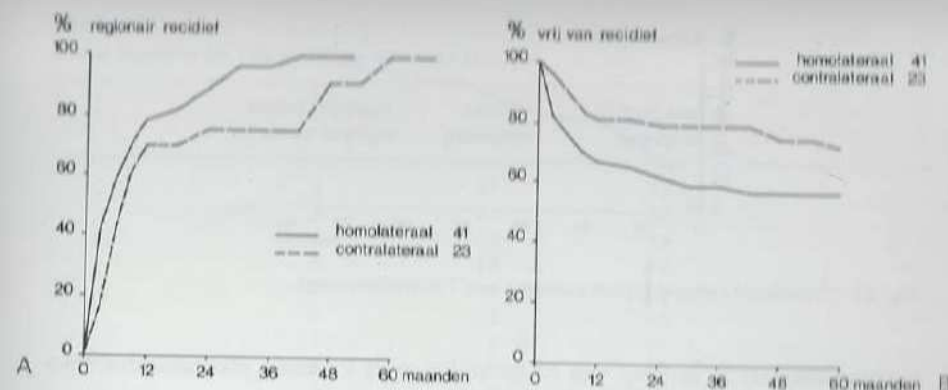


Fig. 21A. Cumulatief verloop van het ontstaan van regionale recidieven en nieuwe kliermetastasen.

Fig. 21B. Verloop van de recidief-vrije periode bij regionale recidieven en nieuwe kliermetastasen voor alle patiënten.

8.4 Metastasen op afstand

Drie patiënten hadden reeds bij binnenkomst metastasen op afstand, waaraan in verloop van 24 maanden nog 8 toegevoegd moesten worden. In tabel 55 wordt per periode (tijd tussen begin van de eerste behandeling van de primaire tumor en het manifest worden) het aantal patiënten met metastasen op afstand aangegeven.

TABEL 55

Aantal metastasen op afstand per periode (tijd tussen begin van de eerste behandeling van de primaire tumor en het manifest worden).

0- 3 maanden	1
4- 6 maanden	3
7- 9 maanden	2
10-12 maanden	0
13-24 maanden	2

8.5 Dubbeltumoren

Bij 7 (6%) patiënten (4 mannen, 3 vrouwen) ontstond een tweede plaveiselcelcarcinoom: 6 x in de mond en 1 x in de sinus pyriformis. De periode tussen eerste behandeling en ontstaan van de tweede primaire tumor varieerde bij de 7 patiënten van 4-83 maanden (fig. 22). Bij 3 van de 7 patiënten kwam nog een derde plaveiselcelcarcinoom in de mondholte voor, terwijl bij 1 patiënt (een

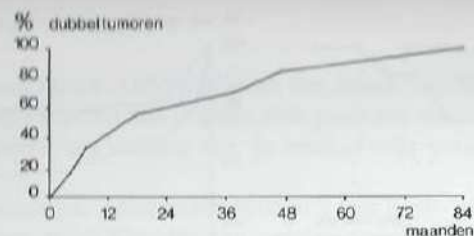


Fig. 22. Cumulatief verloop bij het ontstaan van 7 dubbeltumoren.

kettingrookster) in verloop van 88 maanden zelfs 5 nieuwe plaveiselcelcarcinomen in hetzelfde gebied ontstonden.

Aangezien er verband zou kunnen bestaan tussen roken en het ontstaan van (dubbel)tumoren (par. 3.2.1.3), werd bij de 7 vermelde patiënten nagegaan of zij tabak en alcohol gebruikten (tabel 56). Drie patiënten bleken geen tabak te gebruiken; als gevolg van het geringe aantal patiënten was interpretatie niet mogelijk.

TABEL 56

Aantal gebruikers van tabak en/of alcohol van 7 patiënten met een tweede plaveiselcelcarcinoom in mondholte en sinus pyriformis.

	man	vrouw
Tabak	1	1
Tabak + alcohol	3	
Geen intoxicatie		2

8.6 Aantal behandelingen na de eerste therapie

In tabel 57 wordt een overzicht gegeven van het aantal behandelingen die 126 patiënten na de eerste therapie nog ondergingen. Elke vorm van therapie werd als behandeling beschouwd, evenals de verschillende fasen van onderkaaks-reconstructie. Vier van de 130 patiënten werden niet behandeld: 2 weigerden therapie en 2 waren voor advies gekomen.

Het gemiddelde van het aantal behandelingen na de eerste therapie bedroeg dus bijna 2.

8.7 Obductie

Zeker in het AvL werden weinig obducties verricht, doordat de meeste patiënten elders overleden. Zover was na te gaan werd ook dan weinig geobduceerd,

TABEL 57

Aantal ingrepen bij 126 patiënten na eerste therapie.

Aantal ingrepen na eerste therapie	Aantal patiënten	Totaal aantal ingrepen
1	27	27
2	20	40
3	8	24
4	13	52
5	5	25
6	2	12
7	3	21
8	2	16
9	2	18
		<u>235</u>

zodat het totale aantal secties op 13 uitkwam. Tabel 58 geeft een indeling naar het voorkomen van lokaal recidief en/of metastasen.

Doordat het aantal obducties relatief klein was, waren geen conclusies te trekken; zie daarentegen paragraaf 5.1. Daarom werd in tabel 58 ook niet het interval tussen tijdstip van eerste behandeling en obductie vermeld.

TABEL 58

Bevindingen bij 13 geobduceerde patiënten.

Vrij van tumor	7
Lokale tumor	2
Alleen metastasen (regionair en/of op afstand)	2
Lokale tumor + metastasen (regionair en/of op afstand)	1
Tumor onbekend	1

STATISTISCHE UITKOMSTEN

9.1 Inleiding

Mede in verband met het onderzoek naar prognostische factoren werd eerst nagegaan in hoeverre de daarvoor in aanmerking komende factoren onderling samenhangen. Een samenhang kon namelijk van invloed zijn op de interpretatie van eventueel geconstateerde verbanden met de prognose. In bijlage 4 wordt de opzet van het statistische onderzoek beschreven. De gevonden onderlinge verbanden en de prognostische factoren worden respectievelijk in paragraaf 9.2 en 9.3 weergegeven. Wanneer een geconstateerd verband verdwijnt na correctie voor de relevante factoren moet aangenomen worden dat de betrekking via die factoren, dus indirect, tot stand was gekomen. Aan de andere kant kwam het voor dat een aanvankelijk niet bekend verband manifest werd na genoemde correctie, zoals tussen aantal mitosen en T-stadium.

9.2 Onderlinge verbanden

Van het grote aantal betrekkingen tussen de verschillende factoren worden eerst de naar onze mening belangrijkste vermeld. Daarna worden alle gevonden verbanden met de daarbij behorende P-waarde beschreven naar de rangschikking van figuur 23 en naar het schematische overzicht van figuur 24. De gekozen volgorde stemt grotendeels overeen met die uit hoofdstuk 6 waar ook de terminologie wordt uiteengezet. Bij correctie (par. 9.1) verdween meer dan de helft van de in eerste instantie gevonden betrekkingen; de resterende, reële verbanden zijn cursief gedrukt. Als grenswaarde voor significantie werd gekozen $P = 0,05$.

Voornaamste uitkomsten:

- Na 1965 werden meer patiënten geopereerd; er vonden vooral meer continuïteitsresecties plaats, maar minder marginale resecties.
- Met toename van leeftijd verminderde het percentage gebruikers van tabak en alcohol. Bij oudere patiënten verminderde ook de frequentie van mediaanlijnvorschrijding van de primaire tumor.
- Bij slecht gebit langer delay (duur van de klachten).
- Bij slechtere differentiatie minder papillaire en meer sprieterige infiltratie.
- Bij sterkere polymorfie meer mitosen, minder exofytische groei en korter delay.
- Lymfeklieren vaker vrij van metastasen bij papillaire infiltratie van de primaire tumor.
- Vaker metastasen op afstand bij slechtere differentiatie.

9.2.1 Betrekkingen tussen de gegevens van de patiënt en de primaire tumor

Periode

- *leeftijd*: na 1965 meer jongere patiënten dan voor die tijd. $P = 0,019$.
- *intoxicatie*: na 1965 meer intoxicatie. Ongecorrigeerd $P = 0,031$; gecorrigeerd voor periode $P = 0,11$.

Geslacht

- *intoxicatie*: meer gevallen van intoxicatie bij de man dan bij de vrouw. $P < 0,0001$.
- *toestand gebit*: beter gebit bij de man. Ongecorrigeerd $P = 0,014$; gecorrigeerd voor intoxicatie $P = 0,92$.
- *verband tumor/gebit*: bij de man was de tumor vaker in of bij het betande deel van de onderkaak gelokaliseerd. Ongecorrigeerd $P = 0,0021$, gecorrigeerd voor intoxicatie $P = 0,84$.

Leeftijd

- *intoxicatie*: minder gevallen van intoxicatie bij toenemende leeftijd. Ongecorrigeerd $P = 0,0033$; gecorrigeerd voor periode $P = 0,010$. Zie figuur 7 en paragraaf 6.4.6.
- *toestand gebit*: in de groep jonger dan 60 jaar kwamen weinig edentate patiënten voor en veel met een goed gebit. De groep 60-69 jaar bestond daarentegen uit veel edentate patiënten en uit weinig met een goed gebit. Bij patiënten die 70 jaar of ouder waren, bleken de uitkomsten het gemiddelde te zijn van de twee andere groepen. Ongecorrigeerd $P = 0,00099$ en gecorrigeerd voor intoxicatie $P = 0,0066$.
- *verband tumor/gebit*: bij patiënten jonger dan 60 jaar zat de tumor vaker in of bij het betande deel van de onderkaak. Ongecorrigeerd $P = 0,014$, gecorrigeerd voor toestand gebit $P = 0,25$.
- *mediaanlijnoverschrijding*: bij hogere leeftijd minder vaak mediaanlijnoverschrijding. $P = 0,013$.

Intoxicatie

- *toestand gebit*: bij minder intoxicatie meer patiënten met een slecht gebit. Ongecorrigeerd $P = 0,13$, gecorrigeerd voor geslacht en leeftijd $P = 0,38$.
- *groeiwijze (microscopisch)*: bij minder intoxicatie meer gevallen van exofytische groeiwijze. $P = 0,012$.

Toestand gebit

- *verband tumor/gebit*: hoe beter het gebit, hoe vaker de tumor in het betande gebied voorkwam. Ongecorrigeerd $P < 0,00001$, gecorrigeerd voor leeftijd $P < 0,00001$.
- *delay*: bij slecht gebit langer delay, bij goed gebit kort delay. Ongecorrigeerd $P = 0,012$, gecorrigeerd voor verband tumor/gebit $P = 0,020$.
- *röntgenologische botdestructie*: bij slecht gebit vaak (vaag begrensde) bot-

destructie. Ongecorrigeerd $P = 0,024$, gecorrigeerd voor verband tumor/gebit en delay $P = 0,026$.

Uitbreiding in horizontale richting

- *verband tumor/gebit*: bij lokalisatie in A of A + B (fig. 25) zat de tumor vaker los van het gebit. $P = 0,043$.
- *aantal mitosen*: bij lokalisatie in A of A + B was het gemiddelde aantal mitosen hoger dan elders. $P = 0,0498$.

Periode (jaar van binnenkomst)

Geslacht

Leeftijd

Intoxicatie (tabak en alcohol)

Toestand gebit

Uitbreiding in horizontale richting

Verband tumor/gebit — Verband tumor/tong

Microscopie: Differentiatie — Polymorfie — Aantal mitosen
Groeiwijze — Infiltratie

Groeisnelheid

Aspect — Mate van infiltratie (klinisch)

Delay

T-stadium

Mediaanlijnoverschrijding

Verband tumor/onderkaak

Botdestructie (röntgenologisch)

Lymfekliermetastasen (microscopisch)

N-stadium — M-stadium

Mate van curabiliteit

Behandeling primaire tumor: Chirurgische therapie

Coagulatie

Radiotherapie

Vrij van tumor (par. 9.3)

Fig. 23. Rangschikking van de verschillende factoren bij het statistische onderzoek.

	Periode	Geslacht	Leeftijd	Intoxicatie	Toestand gebit	Uitbreiding hor. richting	Verband tumor/gebit	Verband tumor/tong	Differentiatie	Groeiwijze ¹	Polymorfie	Aantal mitosen	Infiltratie ¹	Groeisnelheid	Aspect
Periode		☆													
Geslacht			☆												
Leeftijd			☆	☆											
Intoxicatie										☆					
Toestand gebit							☆								
Uitbreiding hor. richting							☆					☆			
Verband tumor/gebit															
Verband tumor/tong								☆		☆				☆	
Differentiatie									☆				☆		
Groeiwijze ¹															
Polymorfie										☆		☆			
Aantal mitosen															
Infiltratie ¹															
Groeisnelheid															
Aspect															
Mate van infiltratie															
Delay															
T-stadium															
Mediaanlijnvorschrijding															
Verband tumor/onderkaak															
Botdestructie ²															
Lymfekliermetastasen ¹													☆		
N-stadium															
M-stadium									☆						
Mate van curabiliteit					☆										
Chirurgische therapie	☆						☆								
Coagulatie															
Radiotherapie															
Vrij van tumor															☆

Fig. 24. Schematisch overzicht van alle betrekkingen tussen de verschillende gegevens bij $P = 0,05$. De belangrijkste verbanden zijn met een zwart sterretje (☆) aangegeven. Voor de uiteenzetting wordt verwezen naar paragraaf 9.2.1-9.2.8 en bijlage 4.

	Mate van infiltratie	Delay	T-stadium	Mediaanlijnvorschrijding	Verband tumor/onderkaak	Botdestructie ²	Lymfekliermetastasen ¹	N-stadium	M-stadium	Mate van curabiliteit	Chirurgische therapie	Coagulatie	Radiotherapie	Vrij van tumor
Periode														
Geslacht														
Leeftijd				☆										
Intoxicatie														
Toestand gebit		☆			☆									
Uitbreiding hor. richting	☆			☆	☆									
Verband tumor/gebit		☆		☆	☆									
Verband tumor/tong			☆	☆										
Differentiatie														
Groeiwijze ¹														
Polymorfie		☆	☆											
Aantal mitosen														
Infiltratie ¹	☆	☆												
Groeisnelheid	☆													
Aspect														
Mate van infiltratie		☆	☆		☆	☆								
Delay				☆	☆	☆								
T-stadium				☆										
Mediaanlijnvorschrijding														
Verband tumor/onderkaak					☆									
Botdestructie ²														
Lymfekliermetastasen														
N-stadium		☆	☆											
M-stadium														
Mate van curabiliteit			☆	☆	☆		☆	☆						
Chirurgische therapie									☆	☆				
Coagulatie											☆			
Radiotherapie						☆	☆		☆	☆				
Vrij van tumor						☆		☆	☆	☆				

¹microscopisch
²röntgenologisch

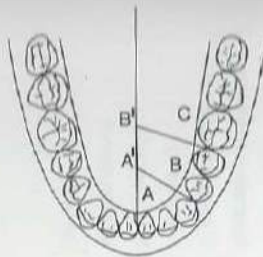


Fig. 25. Schema voor vastleggen van de klinisch vaststelbare uitbreiding van de tumor in horizontale richting en voor aangeven van de plaats van mediaanlijnoverschrijding.

- *mate van infiltratie (klinisch)*: bij lokalisatie van de tumor in de regio's A of A + B minder infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,0005$, gecorrigeerd voor verband tumor/gebit $P = 0,0028$.
- *T-stadium*: in A of A + B kwamen minder T_4 -tumoren voor. Ongecorrigeerd $P = 0,0005$, gecorrigeerd voor relatie tumor/gebit en mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,22$.
- *mediaanlijnoverschrijding*: bij lokalisatie in A of A + B vaker mediaanlijnoverschrijding en dan vooral bij A. Ongecorrigeerd $P < 0,0001$, gecorrigeerd voor aantal mitosen en T-stadium $P = 0,3 \times 10^{-8}$.
- *verband tumor/onderkaak*: bij lokalisatie in A of A + B zat de tumor vaker los van de kaak. Ongecorrigeerd $P = 0,0004$, gecorrigeerd voor verband tumor/gebit en mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,035$.
- *botdestructie*: bij lokalisatie van de tumor in A of A + B was het aantal gevallen van botdestructie kleiner. Ongecorrigeerd $P = 0,016$, gecorrigeerd voor verband tumor/gebit, mate van infiltratie (klinisch) en verband tumor/onderkaak $P = 0,36$.

Verband tumor/gebit

- *aspect*: indien de tumor los van het gebit zat waren er minder gevallen van invasieve groei. Ongecorrigeerd $P = 0,012$, gecorrigeerd voor mate van infiltratie $P = 0,13$.
- *mate van infiltratie (klinisch)*: indien de tumor los van het gebit zat waren er minder gevallen van infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,023$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting en aspect $P = 0,42$.
- *delay*: wanneer de tumor vastzat aan het onbetande deel van de onderkaak was er een langer delay; indien los van het gebit een kort delay. Ongecorrigeerd $P = 0,034$, gecorrigeerd voor toestand gebit $P = 0,045$ en voor groeisnelheid en mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,034$.
- *T-stadium*: in geval van los van het gebit waren er minder T_4 -tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,0063$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting $P = 0,096$.
- *verband tumor/onderkaak*: indien de tumor los van het gebit zat, dan ook los van de kaak. Wanneer de tumor vast zat aan het onbetande deel van de

kaak, dan zat hij ook vaker aan de kaak vast. Ongecorrigeerd $P < 10^{-8}$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting $P < 10^{-9}$.

- *botdestructie*: wanneer de tumor los van het gebit zat was er geen botdestructie. $P = 0,0008$.

Verband tumor/tong

- *differentiatie*: bij aantasting van de tong door de tumor was er vaker een matige en minder vaak een goede differentiatie. $P = 0,034$.
- *polymorfie*: bij aantasting van de tong was er meer polymorfie. $P = 0,047$.
- *groeisnelheid*: bij aantasting van de tong was er een snellere groei. $P = 0,049$.
- *aspect*: bij aantasting van de tong was er vaker een invasief aspect. Ongecorrigeerd $P = 0,019$, gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,082$.
- *mate van infiltratie (klinisch)*: bij aantasting van de tong was er meer infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,015$, gecorrigeerd voor differentiatie, groeisnelheid en aspect $P = 0,52$.
- *T-stadium*: bij tongaantasting alleen T_4 -tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,0001$, gecorrigeerd voor groeisnelheid $P = 0,00014$.
- *mediaanlijnoverschrijding*: bij tongaantasting vaker overschrijding van de mediaanlijn. Ongecorrigeerd $P < 0,0001$, gecorrigeerd voor T-stadium $P = 0,00016$.

Differentiatie

- *infiltratie (microscopisch)*: bij slechtere differentiatie minder papillaire en meer sprieterige infiltratie. $P = 0,026$.
- *aspect*: bij matige differentiatie vaker invasief aspect. Ongecorrigeerd $P = 0,048$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong en mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,12$.
- *mate van infiltratie (klinisch)*: bij goede differentiatie minder en bij matige differentiatie meer infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,040$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong en aspect $P = 0,19$.
- *botdestructie*: bij slechtere differentiatie minder (en minder vaag begrensde) botdestructie. Ongecorrigeerd $P = 0,043$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong en tumor/onderkaak $P = 0,14$.

Groeiwijze (microscopisch)

- *infiltratie (microscopisch)*: bij exofytische groei veel papillaire infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,0037$, gecorrigeerd voor polymorfie $P = 0,058$.

Polymorfie

- *aantal mitosen*: bij sterkere polymorfie nam het aantal mitosen toe. $P = 0,018$.
- *groeiwijze (microscopisch)*: bij meer polymorfie minder exofytische groei. Ongecorrigeerd $P = 0,00082$, gecorrigeerd voor infiltratie (microscopisch) $P = 0,019$.

- infiltratie (microscopisch): bij sterkere polymorfie minder papillaire en meer sprieterige infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,016$, gecorrigeerd voor groeiwijze (microscopisch) $P = 0,16$.
- aspect: bij sterkere polymorfie vaker invasief aspect. Ongecorrigeerd $P = 0,040$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong $P = 0,11$.
- delay: bij sterkere polymorfie korter delay. Ongecorrigeerd $P = 0,028$, gecorrigeerd voor aantal mitosen $P = 0,012$.

Aantal mitosen

- delay: bij een gemiddeld aantal mitosen van 0,5-0,9 per gezichtsveld was er vaak een delay van 3-5 maanden. Bij 1 of meer mitosen per gezichtsveld bestond weinig delay van 3-5 maanden, maar veel delay van 6 maanden of langer. Ongecorrigeerd $P = 0,030$, gecorrigeerd voor polymorfie $P = 0,0077$.
- T-stadium: bij veel mitosen meer T₄-tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,12$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting $P = 0,020$.
- mediaanlijnoverschrijding: bij toename van het aantal mitosen waren er meer gevallen van mediaanlijnoverschrijding. Ongecorrigeerd $P = 0,041$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting, delay en T-stadium $P = 0,35$.

Groeisnelheid

- aspect: bij hoge groeisnelheid vaker invasief aspect. Ongecorrigeerd $P = 0,0002$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong en mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,085$.
- mate van infiltratie (klinisch): bij hogere groeisnelheid vaker sterke infiltratie. Ongecorrigeerd $P < 0,0001$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong en aspect $P = 0,0048$.
- delay: bij lage groeisnelheid vaker lang delay. $P < 0,00001$.
- T-stadium: in geval van snelle groei waren er meer T₄-tumoren. Ongecorrigeerd $P < 0,0001$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong en mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,26$.
- botdestructie: bij snelle groei vaker (vaag begrensde) botdestructie. Ongecorrigeerd $P = 0,035$, gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch) en delay $P = 0,063$.

Aspect

- infiltratie (klinisch): bij invasief aspect meer voorbeelden van sterke infiltratie. Ongecorrigeerd $P < 0,0001$, gecorrigeerd voor verband tumor/gebit, verband tumor/tong, differentiatie en groeisnelheid $P = 0,0018$.
- T-stadium: bij invasief aspect meer T₄-tumoren. Ongecorrigeerd $P < 0,0001$, gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,054$.

Mate van infiltratie (klinisch)

- delay: bij weinig tot matige infiltratie kort delay. Ongecorrigeerd $P = 0,59$, gecorrigeerd voor groeisnelheid en verband tumor/gebit $P = 0,0077$.
- T-stadium: bij sterke infiltratie vaker T₄-tumoren. Ongecorrigeerd $P <$

0,0001, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting, groeisnelheid en aspect $P < 10^{-6}$.

- verband tumor/onderkaak: bij sterke infiltratie zaten meer tumoren vast aan de kaak. Ongecorrigeerd $P = 0,0001$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting, verband tumor/tong en T-stadium $P = 0,024$.
- botdestructie: bij sterke infiltratie meer gevallen van botdestructie, die bovendien vaker begrensd was. Ongecorrigeerd $P = 0,0000016$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting, groeisnelheid, T-stadium en verband tumor/onderkaak $P = 0,0039$.

Delay

- mediaanlijnoverschrijding: bij delay 3-5 maanden weinig gevallen van mediaanlijnoverschrijding in A (onderfrontstreek). Ongecorrigeerd $P = 0,015$, gecorrigeerd voor aantal mitosen $P = 0,024$.
- verband tumor/onderkaak: bij korter delay zaten de tumoren vaker los van de kaak. Ongecorrigeerd $P = 0,074$, gecorrigeerd voor groeisnelheid en mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,044$.
- botdestructie: bij langer delay meer gevallen van botdestructie, die bovendien vaker vaag begrensd was. Ongecorrigeerd $P = 0,0025$, gecorrigeerd voor toestand gebit, verband tumor/gebit en groeisnelheid $P = 0,00028$.

T-stadium (par. 6.5.8.1)

- mediaanlijnoverschrijding: T₄-tumoren overschreden de mediaanlijn weinig in A, daarentegen veel elders. Ongecorrigeerd $P = 0,0059$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting, verband tumor/tong en aantal mitosen $P = 0,34$.
- verband tumor/onderkaak: T₄-tumoren zaten vaker aan de kaak vast. Ongecorrigeerd $P = 0,0007$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong en mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,019$.
- botdestructie: bij T₄-tumoren vaker botdestructie, die bovendien vaker een vaag begrensd karakter had. Ongecorrigeerd $P = 0,0013$, gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch) en verband tumor/onderkaak $P = 0,44$.

Versand tumor/onderkaak

- botdestructie: wanneer de tumor los van de onderkaak zat was er geen botdestructie. Ongecorrigeerd $P = 0,00000029$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting, verband tumor/gebit, mate van infiltratie (klinisch) en T-stadium $P = 0,0036$.

9.2.2 Lymfekliermetastasen

Lymfekliermetastasen (microscopisch)

- infiltratie (microscopisch): regionale lymfeklieren vaker vrij van tumor-metastasen en vooral weinig micro-invasie bij papillaire infiltratie. $P = 0,034$.

9.2.3 N-stadium (par. 6.5.8.2)

N-stadium

- verband tumor/gebit: N-stadium lager wanneer de tumor los van het gebit zat. Ongecorrigeerd $P = 0,038$, gecorrigeerd voor T-stadium $P = 0,10$.
- verband tumor/tong: hoger N-stadium bij tongaantasting. Ongecorrigeerd $P = 0,049$, gecorrigeerd voor T-stadium en mediaanlijnoverschrijding $P = 0,73$.
- aspect: hoger N-stadium bij invasief aspect. Ongecorrigeerd $P = 0,014$, gecorrigeerd voor infiltratie (klinisch) $P = 0,064$.
- infiltratie (klinisch): hoger N-stadium bij sterke infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,047$, gecorrigeerd voor T-stadium $P = 0,69$.
- T-stadium: hoger N-stadium bij T₄-tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,092$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong en mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,036$.
- mediaanlijnoverschrijding: hoger N-stadium bij mediaanlijnoverschrijding van de tumor achter in de mond. Ongecorrigeerd $P = 0,00070$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong $P = 0,010$.

9.2.4 M-stadium

M-stadium

- differentiatie: vaker M₁ (tumormetastasen op afstand) bij slechtere differentiatie. $P = 0,042$.

9.2.5 Mate van curabiliteit

Mate van curabiliteit

- uitbreiding in horizontale richting: curabiliteit verbeterde bij lokalisatie van de tumor in A of A + B. Ongecorrigeerd $P = 0,00088$, gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch), mediaanlijnoverschrijding en verband tumor/onderkaak $P = 0,0080$.
- verband tumor/tong: tumor werd minder curabel bij aantasting van de tong. Ongecorrigeerd $P = 0,000035$, gecorrigeerd voor T-stadium en mediaanlijnoverschrijding $P = 0,081$.
- groeisnelheid: minder vaak curabel bij hogere groeisnelheid. Ongecorrigeerd $P = 0,017$, gecorrigeerd voor infiltratie (klinisch) $P = 0,29$.
- aspect: minder vaak curabel bij invasief aspect. Ongecorrigeerd $P = 0,017$, gecorrigeerd voor infiltratie (klinisch) $P = 0,34$.
- mate van infiltratie (klinisch): minder vaak curabel bij sterke infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,000084$, gecorrigeerd voor T-stadium $P = 0,23$.
- T-stadium: minder curabiliteit bij T₄-tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,00018$, gecorrigeerd voor infiltratie (klinisch), verband tumor/onderkaak en N-

stadium $P = 0,032$.

- mediaanlijnoverschrijding: veel gevallen van dubieuze curabiliteit bij mediaanlijnoverschrijding achteraan. Ongecorrigeerd $P = 0,00011$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting, verband tumor/tong en N-stadium $P = 0,045$.
- verband tumor/onderkaak: minder gevallen van curabiliteit bij vastzitten van de tumor aan de kaak. Ongecorrigeerd $P = 0,0015$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting, mate van infiltratie (klinisch) en T-stadium $P = 0,050$.
- botdestructie: minder gevallen van curabiliteit bij vaag begrensde botdestructie. Ongecorrigeerd $P = 0,012$, gecorrigeerd voor infiltratie (klinisch) $P = 0,32$.
- N-stadium: in geval van N_{1b} en N_{2b} de meeste gevallen van curabiliteit en bij N₃ de minste. Ongecorrigeerd $P = 0,00017$, gecorrigeerd voor T-stadium en mediaanlijnoverschrijding $P = 0,0033$.
- M-stadium: bij M₁ (metastasen op afstand) niet curabel. $P = 0,00022$.

9.2.6 Chirurgische therapie

Chirurgische therapie

- periode: meer chirurgische therapie na 1965, vooral meer continuïteitsresecties, maar minder marginale resecties. $P < 0,0001$.
- toestand gebit: minder chirurgische therapie bij slecht gebit. Ongecorrigeerd $P = 0,019$, gecorrigeerd voor botdestructie $P = 0,089$.
- uitbreiding tumor in sagittale richting: vaker excisie bij lokalisatie van de tumor in A of A + B. Ongecorrigeerd $P = 0,023$, gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,19$.
- verband tumor/gebit: meer excisies wanneer de tumor los van het gebit zat. Ongecorrigeerd $P = 0,000004$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting en verband tumor/onderkaak $P = 0,055$.
- verband tumor/tong: weinig continuïteitsresecties bij tongaantasting. Ongecorrigeerd $P = 0,045$, gecorrigeerd voor differentiatie, T-stadium en mediaanlijnoverschrijding $P = 0,019$.
- differentiatie: minder chirurgische therapie bij matig gedifferentieerde tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,0058$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong en M-stadium $P = 0,12$.
- aspect: minder excisies bij invasief aspect. Ongecorrigeerd $P = 0,012$, gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,42$.
- mate van infiltratie (klinisch): minder chirurgische therapie, vooral minder excisies, bij sterke infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,0002$, gecorrigeerd voor T-stadium $P = 0,057$.
- T-stadium: minder chirurgische therapie, vooral minder excisies, bij T₄-tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,0012$, gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,50$.

- mediaanlijnoverschrijding: minder chirurgische therapie bij mediaanlijnoverschrijding achteraan. Ongecorrigeerd $P = 0,011$, gecorrigeerd voor verband tumor/tong en curabiliteit $P = 0,21$.
- verband tumor/onderkaak: minder excisies, maar meer continuïteitsresecties bij vastzitten van de tumor aan de kaak. Ongecorrigeerd $P < 0,0001$, gecorrigeerd voor verband tumor/gebit en infiltratie (klinisch) $P = 0,37$.
- botdestructie: meer excisies, maar minder continuïteitsresecties bij een röntgenologisch intact lijkende botstructuur. Ongecorrigeerd $P = 0,0091$, gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch) en verband tumor/onderkaak $P = 0,35$.
- *M-stadium*: geen chirurgische therapie bij M_1 (metastasen op afstand) $P = 0,028$.
- *mate van curabiliteit*: meer chirurgische therapie, vooral meer continuïteitsresecties, bij curabel lijkende tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,00000010$, gecorrigeerd voor uitbreiding in sagittale richting, verband tumor/tong en mate van infiltratie (klinisch) $P = 0,00073$.

9.2.7 Coagulatie

Coagulatie

- periode: meer coagulaties na 1965. Ongecorrigeerd $P = 0,033$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,28$.
- uitbreiding in sagittale richting: meer coagulatie bij tumorlokalisatie in A of A + B. Ongecorrigeerd $P = 0,047$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,084$.
- differentiatie: minder coagulaties bij matig gedifferentieerde tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,030$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,50$.
- mate van infiltratie (klinisch): minder coagulaties bij toenemende infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,001$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,014$ en gecorrigeerd voor botdestructie, curabiliteit en chirurgische therapie $P = 0,35$.
- T-stadium: minder coagulaties bij T_4 -tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,031$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,12$.
- botdestructie: meer coagulaties bij afnemende botdestructie. Ongecorrigeerd $P = 0,010$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,022$ en gecorrigeerd voor infiltratie (klinisch), curabiliteit en chirurgische therapie $P = 0,34$.
- *M-stadium*: bij M_1 geen coagulatie. Ongecorrigeerd $P = 0,031$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,88$.
- *mate van curabiliteit*: meer coagulaties bij toenemende curabiliteit. Ongecorrigeerd $P < 10^{-8}$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P < 10^{-8}$ en gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch), botdestructie en chirurgische therapie $P = 0,15$.
- *chirurgische therapie*: bij niet instellen van chirurgische therapie minder coagulaties. $P < 10^{-4}$.

9.2.8 Radiotherapie

Radiotherapie

- mate van infiltratie (klinisch): vaker radiotherapie bij toenemende infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,00062$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,0041$ en gecorrigeerd voor T-stadium, verband tumor/onderkaak en chirurgische therapie $P = 0,30$.
- verband tumor/tong: vaker radiotherapie (vooral palliatief) bij aantasting van de tong door de tumor. Ongecorrigeerd $P = 0,0040$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,088$.
- differentiatie: vaker radiotherapie bij matig gedifferentieerde tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,00055$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,80$.
- aspect: vaker radiotherapie bij invasief aspect. Ongecorrigeerd $P = 0,0088$, gecorrigeerd voor infiltratie (klinisch) en chirurgische therapie $P = 0,58$.
- T-stadium: vaker radiotherapie bij T_4 -tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,00032$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,0021$ en gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch), verband tumor/onderkaak en chirurgische therapie $P = 0,28$.
- mediaanlijnoverschrijding: vaker radiotherapie bij mediaanlijnoverschrijding achteraan. Ongecorrigeerd $P = 0,0038$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,12$.
- verband tumor/onderkaak: vaker radiotherapie bij vastzitten van de tumor aan de kaak. Ongecorrigeerd $P = 0,029$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,038$ en gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch), T-stadium en chirurgische therapie $P = 0,11$.
- *lymfeklieren (microscopisch)*: vaker radiotherapie bij sterkere aantasting van de lymfeklieren. $P = 0,00070$.
- *N-stadium*: vaker radiotherapie bij hoger N-stadium. $P = 0,00047$.
- *mate van curabiliteit*: vaker palliatieve radiotherapie bij slechtere curabiliteit. Ongecorrigeerd $P = 0,0000027$, gecorrigeerd voor mate van infiltratie (klinisch), T-stadium en chirurgische therapie $P = 0,0046$.
- *chirurgische therapie*: vaker radiotherapie wanneer geen chirurgische therapie werd ingesteld. $P < 10^{-7}$.

9.3 Prognostische factoren

In de Inleiding werd de verwachting uitgesproken factoren te vinden die voor het ziekteverloop van belang waren. Als maatstaf werd vrij blijven van de oorspronkelijke tumor genomen: vrij van lokaal recidief en metastasen. Patiënten bij wie een nieuwe primaire tumor ontstond, deden bij het onderzoek niet mee. In eerste instantie leken 13 factoren van belang, waarvan na correctie 5 een reëel verband met de prognose hadden, namelijk aspect, kliermetastasen (microscopisch), mate van curabiliteit, chirurgische therapie en M-stadium.

Aspect: kleiner percentage van tumor vrij blijvende patiënten bij invasief

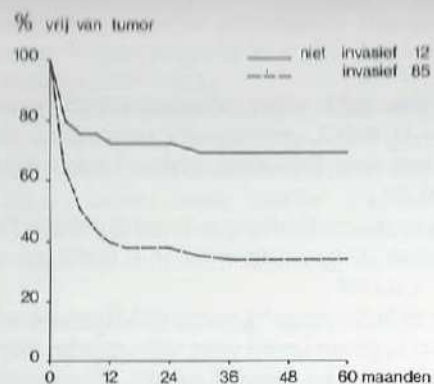


Fig. 26. Verband tussen percentage van tumor vrij blijvende patiënten en aspect; gecorrigeerd voor T-stadium en chirurgische therapie ($P = 0,019$).

aspect. Ongecorrigeerd $P = 0,0068$, gecorrigeerd voor T-stadium en chirurgische therapie $P = 0,019$ (fig. 26) en gecorrigeerd voor T-stadium, curabiliteit en chirurgische therapie $P = 0,023$.

Kliermetastasen (microscopisch): afnemend percentage van tumor vrij blijvende patiënten gaande van vrij van metastasen via aanwezigheid van metastasen naar groei door het kapsel (infiltratie). Ongecorrigeerd $P = 0,00028$, gecorrigeerd voor radiotherapie $P = 0,00090$ (fig. 27). Halsklierpreparaten dienen daarom niet alleen op aanwezigheid van metastasen en radicaliteit onderzocht te worden, maar ook op groei van tumorweefsel door het lymfeklierkapsel.

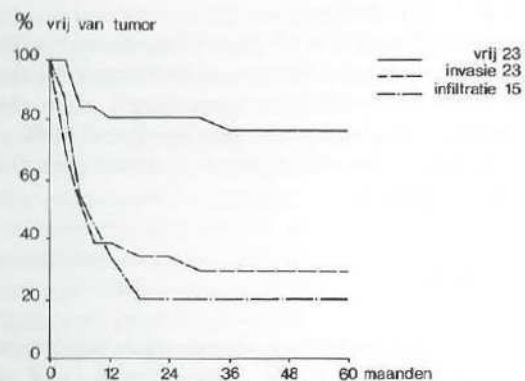


Fig. 27. Verband tussen percentage van tumor vrij blijvende patiënten en lymfekliermetastasen; gecorrigeerd voor radiotherapie $P = 0,00090$. Bij invasie bevindt het tumorweefsel zich binnen het kapsel, bij infiltratie ook daarbuiten.

Mate van curabiliteit: kleiner percentage van tumor vrij blijvende patiënten bij afnemende curabiliteit. Ongecorrigeerd $P = 0,00000011$, gecorrigeerd voor

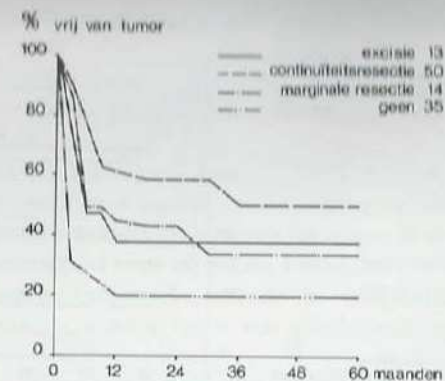


Fig. 28. Verband tussen percentage van tumor vrij blijvende patiënten en chirurgische therapie; gecorrigeerd voor periode en M-stadium $P = 0,0053$. 'Geen' betekent dat chirurgische therapie niet was ingesteld.

T-stadium en chirurgische therapie $P = 0,031$. Doordat niet curabel lijkende processen alleen maar palliatief behandeld werden, was de prognose bij voorbaat al infaust. Daarom dient de waarde van deze factor in duidelijke samenhang gezien te worden met de eigen criteria betreffende curabel, dubieus curabel en niet curabel.

Chirurgische therapie: groter percentage van tumor vrij blijvende patiënten bij chirurgische therapie, vooral na continuïteitsresectie. Ongecorrigeerd $P < 0,00001$, gecorrigeerd voor periode en M-stadium $P = 0,0053$ (fig. 28) en gecorrigeerd voor periode, T- en M-stadium $P = 0,00086$. Figuur 29 (A en B) werd gemaakt door de gegevens uit figuur 28 naar periode in te delen. Het ogenschijnlijke verband tumorvrij blijven/periode verdwijnt na correctie voor chirurgische therapie ($P = 0,20$). In paragraaf 5.3.3 wordt duidelijk gewag gemaakt van de marginale botresectie. Figuur 29 laat zien dat het percentage van tumor vrij blijvende patiënten in geval van continuïteitsresectie groter was. De uitspraak moet niet meteen ten nadele van de marginale botresectie in het algemeen geïnterpreteerd worden, doordat in de beginperiode in het AvL de resectie niet bestond uit extirpatie in één stuk, maar uit het verwijderen van het bot in verschillende delen met behulp van boor en/of knabbeltang. Toepassing van de laatste methode kan ten koste van de radicaliteit gaan. Mede nog als gevolg van het geringe aantal marginale resecties, zeker in de periode 1966-'71 waarin juist vaak geopereerd werd, is een vergelijking tussen de beide vormen van onderkaaksresectie met betrekking tot het vrij blijven van de oorspronkelijke tumor vrijwel niet mogelijk. Worden figuur 30A en 30B, waarin de chirurgische therapie naar het T-stadium is gesplitst, met elkaar vergeleken, dan zou gesteld mogen worden dat in elk geval een marginale botresectie bij T_4 -tumoren niet geïndiceerd is.

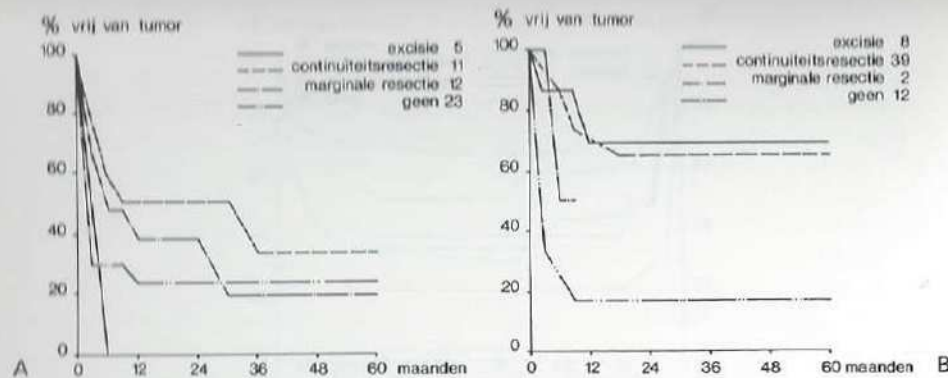


Fig. 29A, B. Verband tussen percentage van tumor vrij blijvende patiënten en chirurgische therapie gesplitst naar periode, respectievelijk 1955-'65 en 1966-'71.

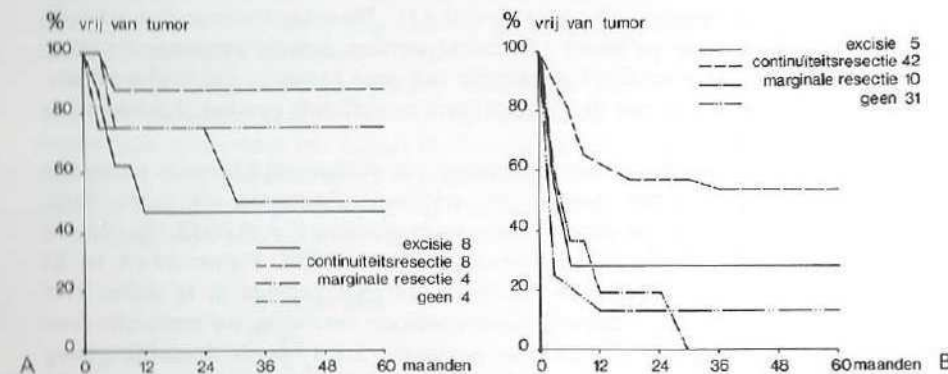


Fig. 30A, B. Verband tussen percentage van tumor vrij blijvende patiënten en chirurgische therapie gesplitst naar T-stadium, respectievelijk T_{1,2,3}- en T₄-stadium.

M-stadium: doordat bij stadium M₁ (metastasen op afstand) de tumorvrije periode op nul werd gesteld, ontstond een betrekking met het M-stadium.

De 8 na correctie verdwenen verbanden waren:

tumorvrij blijven

- periode: langere tumorvrije periode na 1965. Ongecorrigeerd $P = 0,00063$, gecorrigeerd voor chirurgische therapie $P = 0,20$.
- differentiatie: kortere tumorvrije periode bij lagere differentiatie. Ongecorrigeerd $P = 0,037$, gecorrigeerd voor aspect, M-stadium en chirurgische therapie $P = 0,74$.
- groeisnelheid: kortere tumorvrije periode bij hoge groeisnelheid. Ongecorrigeerd $P = 0,0054$, gecorrigeerd voor aspect, T-stadium en curabiliteit $P = 0,094$.

– infiltratie (klinisch): kortere tumorvrije periode bij sterke infiltratie. Ongecorrigeerd $P = 0,048$, gecorrigeerd voor aspect, curabiliteit en chirurgische therapie $P = 0,66$.

– T-stadium: kortere tumorvrije periode bij T₄-tumoren. Ongecorrigeerd $P = 0,0066$, gecorrigeerd voor aspect, curabiliteit en radiotherapie $P = 0,92$.

– N-stadium: kortere tumorvrije periode bij hoger N-stadium. Ongecorrigeerd $P = 0,047$, gecorrigeerd voor aspect en T-stadium $P = 0,28$.

– coagulatie: langere tumorvrije periode na coagulatie. Ongecorrigeerd $P = 0,00004$, gecorrigeerd voor mate van curabiliteit en chirurgische therapie $P = 1,00$.

– radiotherapie: korte tumorvrije periode na radiotherapie. Ongecorrigeerd $P < 10^{-8}$, gecorrigeerd voor T-stadium en chirurgische therapie $P = 0,30$.

9.4 Rol van radiotherapie en chemotherapie

Zoals reeds in paragraaf 9.3 vermeld wordt, bleek radiotherapie geen betrekking met het vrij blijven van tumor te hebben (gecorrigeerd voor T-stadium en chirurgische therapie $P = 0,30$). Het effect van radiotherapie werd nadelig beïnvloed doordat inoperabele tumoren, waarvan de prognose bij voorbaat al slecht was, juist bestraald waren. Desalniettemin blijkt uit figuur 31 dat nog ruim 1/3 deel van de patiënten met behulp van radiotherapie genezen werd.

Ook over de rol van chemotherapie was weer voornamelijk als gevolg van het kleine aantal patiënten geen oordeel te vellen, hoewel uit figuur 32 blijkt dat het curatieve effect er gunstig door beïnvloed leek te worden.

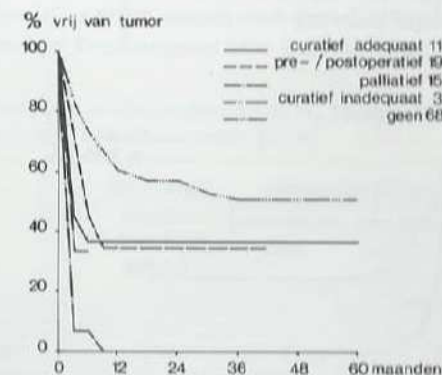


Fig. 31. Percentage van tumor vrij blijvende patiënten en radiotherapie.

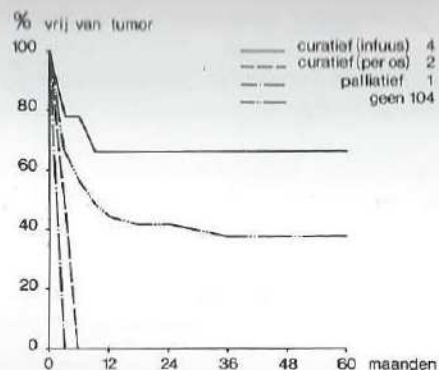


Fig. 32. Percentage van tumor vrij blijvende patiënten en bij wie chemotherapie een deel van de behandeling vormde.

9.5. Onderlinge vergelijking van de perioden 1955-'65 en 1966-'71

Doordat na 1965 meer geopereerd werd dan voor die tijd (par. 9.2.6) en door chirurgische therapie de resultaten verbeterden (par. 9.3), kon in het tweede tijdvak (1966-'71) een groter percentage patiënten die vrij van de oorspronkelijke tumor bleven, verwacht worden, mits de beide groepen met elkaar vergelijkbaar waren. Uit de statistische berekeningen bleek dat de factor 'periode' geen betrekking met het tumorproces had (par. 9.2.1), zodat de vergelijking mocht worden uitgevoerd. Uit het eerste tijdvak bleef 21% en uit het tweede 54% van de patiënten vrij van tumor (fig. 33). Het verschil leek significant ($P = 0,00063$), maar bij correctie voor de causale factor 'chirurgische therapie' verdween het verband periode/vrij van tumor blijven ($P = 0,20$). Natuurlijk werden de nieuwe primaire tumoren niet meegerekend bij het bepalen van fac-

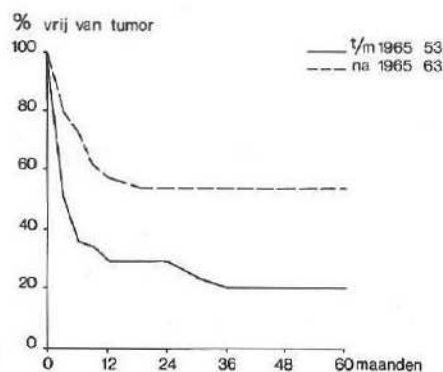


Fig. 33. Percentage van tumor vrij blijvende patiënten uit de perioden 1955-'65 en 1966-'71.

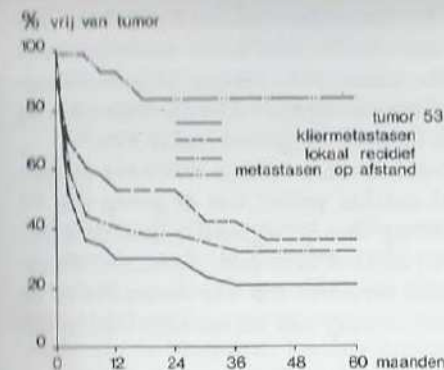


Fig. 34A, B. Van tumor vrij blijvende patiënten uit de perioden 1955-'65 (A) en 1966-'71 (B), ingedeeld naar vrij blijven van respectievelijk lokaal recidief, kliermetastasen en metastasen op afstand.

toren die voor de tumorvrije periode van belang waren.

Uit figuur 34A blijkt dat in de periode 1955-'65 het niet vrij blijven van tumor zich voornamelijk manifesteerde als weinig van elkaar verschillende percentages aan lokaal recidief en lymfekliermetastasen (binnen en buiten het behandelde gebied), respectievelijk 68% en 64%. In het tweede tijdvak daarentegen (fig. 34B) domineerden de kliermetastasen (43%); lokaal recidief kwam bij 26% van de patiënten voor. Het verbeterde resultaat moet vooral het gevolg geweest zijn van veelvuldig opereren. Doordat het percentage lokale recidieven aanzienlijk daalde, werd nu het probleem van de lymfekliermetastasen het urgentst.

Van 116 patiënten met een voldoende lange follow-up (par. 8.1) ondergingen 51 lymfeklierextirpatie. Bij 4 van hen ontstonden later kliermetastasen binnen

TABEL 59

Indeling van later ontstane lymfekliermetastasen bij 53 van 116 patiënten naar eerste therapie en plaats ten opzichte van het behandelde gebied.

Aantal patiënten	Metastasen binnen behandelde gebied	Metastasen buiten behandelde gebied aan		
		behandelde zijde	niet behandelde zijde (= bijna altijd contra-lateraal)	+ niet behandelde zijde
51 met klierextirpatie	4	4	9	4
65 met radiotherapie of geen behandeling van de regionale lymfeklieren	12	3	14	3
	16	7	23	7
				20
				17

en bij 17 buiten het behandelde gebied. De metastasen binnen het behandelde gebied moeten het gevolg geweest zijn van wondrecidief en/of achtergebleven kliermetastasen. Van de resterende 65, die alleen radiotherapie of geen behandeling van de regionale lymfeklieren hadden ondergaan, ontwikkelden zich bij 12 metastasen binnen en bij 20 buiten het behandelde gebied (tabel 59).

Voor het vinden van factoren die verband konden hebben met het ontstaan van lymfekliermetastasen binnen het behandelde gebied was de groep van 65 patiënten (radiotherapie of geen behandeling van de regionale lymfeklieren) niet bruikbaar. De 12 met recidief waren palliatief bestraald, zodat een dergelijk verschijnsel zonder meer te voorspellen was. Het was wel verantwoord de genoemde groep te gebruiken bij de beschouwing van metastasen buiten het behandelde gebied (20 van 65 patiënten).

Bij de 51 geopereerde patiënten ontstonden de kliermetastasen in het behandelde gebied 3, 6, 7 en 9 maanden na behandeling. De reactie van de primaire tumor op de ingestelde therapie bleek hiermee verband te hebben ($P = 0,036$). Maar 2 van 46 patiënten met een goede reactie kregen recidief in tegenstelling tot 2 van 5 met een dubieuze reactie. Werden de 51 patiënten naar het N-stadium (par. 6.5.8.2) ingedeeld, dan bleek geen recidief ontstaan te zijn bij 16 met stadia N_0 , N_{1a} en N_{2a} , maar wel bij 4 van 32 met stadia N_{1b} en N_{2b} . Bij 3 geopereerde patiënten met N_3 -stadium was geen recidief voorgekomen. Bij indeling naar het pathologisch-anatomische onderzoek bleek dat in de groep van 23 patiënten bij wie de geëxstirpeerde lymfeklieren vrij van tumor waren, geen recidief was voorgekomen, daarentegen wel bij 2 van 18 met metastasen en bij 2 van 10 patiënten met tumorgroei door het klierkapsel (tabel 60).

Volgens tabel 59 ontstonden bij 37 patiënten metastasen in de lymfeklieren *buiten het behandelde gebied*:

TABEL 60

Indeling van 4 *klierrecidieven* bij 51 patiënten naar respectievelijk reactie van de primaire tumor op de ingestelde therapie en naar klinisch en microscopisch onderzoek van de geëxstirpeerde lymfeklieren.

		Aantal patiënten	Aantal recidieven
Reactie primaire tumor op de ingestelde therapie ($P = 0,036$):	goed	46	2
	dubieus	5	2
Klinische indeling regionale lymfeklieren:	N_0 , N_{1a} , N_{2a}	16	0
	N_{1b} , N_{2b}	32	4
	N_3	3	0
Pathologisch-anatomisch onderzoek geëxstirpeerde lymfeklieren:	vrij van tumor	23	0
	invasie	18	2
	infiltratie	10	2

- 7 x naast het behandelde gebied (dus aan de behandelde kant); 4 patiënten uit deze groep hadden klierextirpatie ondergaan, terwijl bij de overige 3 de lymfeklieren waren bestraald;
- 23 x aan de niet behandelde (andere) kant: 9 x na klierextirpatie en 14 x na radiotherapie of zonder behandeling van de hals;
- 7 x aan beide kanten: 4 x na chirurgische behandeling en 3 x na radiotherapie.

Bij 23 van de 37 patiënten (62%) ontstonden de kliermetastasen uitsluitend aan de niet behandelde (= bijna altijd de contralaterale) zijde van de hals. De uitkomsten zouden de opvatting van een aantal onderzoekers bij aanwezigheid van homolaterale kliermetastasen de contralaterale kliergebieden electief te extirperen of te bestralen, kunnen steunen (par. 5.4.4.1 en 5.4.5); zie voor onze richtlijnen paragraaf 10.4.

Voor het ontstaan van kliermetastasen buiten het behandelde gebied waren 4 factoren van belang: microscopische bevindingen bij geëxstirpeerde lymfeklieren, differentiatiegraad van de primaire tumor, groeisnelheid van de primaire tumor en reactie van de primaire tumor op de ingestelde therapie.

Microscopische bevindingen bij geëxstirpeerde lymfeklieren: stijgende kans op kliermetastasen gaande van vrij van tumor via metastasen naar infiltratie (kapselperforatie). $P = 0,0028$ (fig. 35). Weer valt het grote belang van het microscopische onderzoek van geëxstirpeerde lymfeklieren op; zie ook paragraaf 9.3. Het N-stadium bleek niet van belang te zijn. $P = 0,31$ (fig. 36).

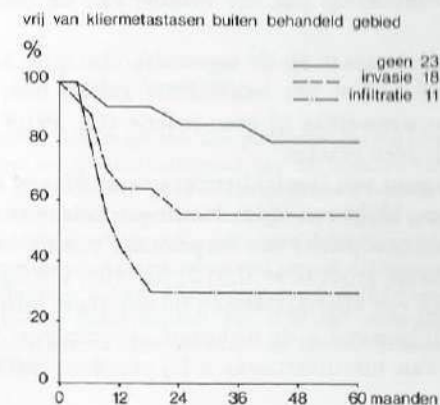


Fig. 35. Verband tussen percentage patiënten dat vrij bleef van kliermetastasen buiten behandelde gebied en aanwezigheid van tumorweefsel in geëxstirpeerde lymfeklieren; $P = 0,0028$. Invasie wil zeggen tumorweefsel binnen het kapsel, terwijl bij infiltratie ook daarbuiten tumor voorkomt.

Differentiatiegraad van de primaire tumor: het aantal patiënten bij wie kliermetastasen ontstonden nam toe naarmate de differentietiegraad afnam. Voor

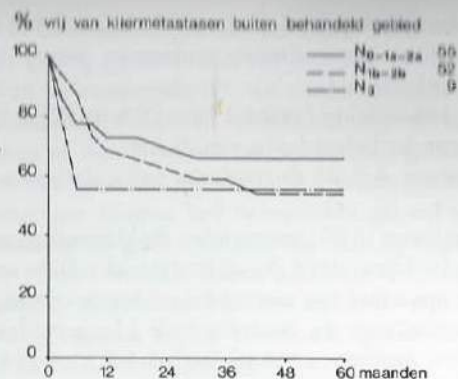


Fig. 36. Percentage patiënten dat vrij bleef van kliermetastasen buiten behandeld gebied en N-stadium: $P = 0,31$.

goed-matig gedifferentieerd $P = 0,0022$ en voor goed-slecht gedifferentieerd $P = 0,00052$ (fig. 37). Na indeling van alle patiënten in twee groepen volgens 'klierextirpatie ondergaan' en 'geen klierextirpatie ondergaan (dus radiotherapie of geen therapie)' bleek bij onderlinge vergelijking dat het al of niet uitgevoerd zijn van klierextirpatie geen invloed had op het verband differentiatiegraad/ontstaan van kliermetastasen buiten behandeld gebied ($P = 0,39$; fig. 37A, B).

Groeisnelheid van de primaire tumor: meer gevallen van kliermetastasen bij hoge groeisnelheid (verdubbeling van het volume van de tumor < 6 weken). $P = 0,0070$ (fig. 38).

Reactie van de primaire tumor op de ingestelde therapie: het aantal patiënten met kliermetastasen buiten het behandelde gebied nam toe gaande van goede via dubieuze naar nauwelijks of geen reactie (fig. 39); $P = 0,0022$. Recidief werd beschouwd als geen reactie.

Wanneer wordt uitgegaan van lymfekliermetastasen *binnen en buiten het behandelde gebied* tezamen, blijkt een vijfde factor van belang te zijn, namelijk de wijze van infiltratie (microscopisch) van de primaire tumor: meer gevallen van metastasering bij sprieterige groei ($P = 0,012$; fig. 40). Uit figuur 40 blijkt dat de kans op later ontstaan van kliermetastasen bij papillaire infiltratie het kleinst is. Vergelijkbaar met dit gegeven is de uitkomst uit paragraaf 9.2.2: regionale lymfeklieren vaker vrij van tumormetastasen bij papillaire infiltratie van de primaire tumor.

De microscopische onderzoeken naar differentiatie, infiltratie en het al of niet voorkomen van lymfekliermetastasen in het operatiepreparaat waren met een vrij grote mate van nauwkeurigheid uit te voeren. De groeisnelheid en de reactie van de primaire tumor op de ingestelde therapie werden bij benadering vastgesteld, zodat de beide laatste factoren hier als minder belangrijk beschouwd dienen te worden.

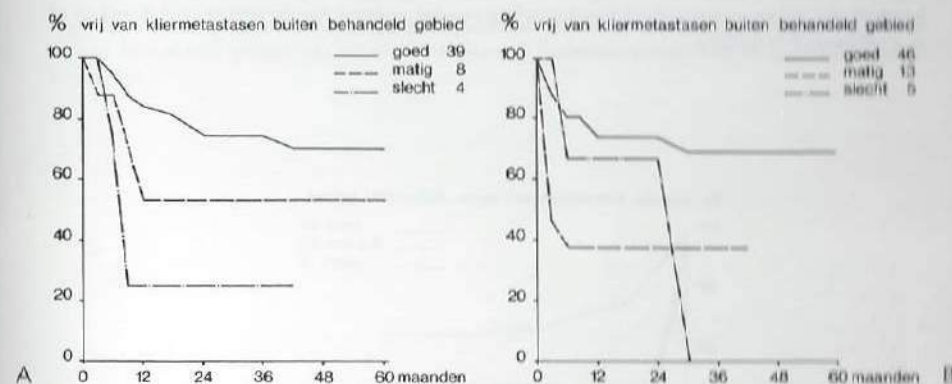
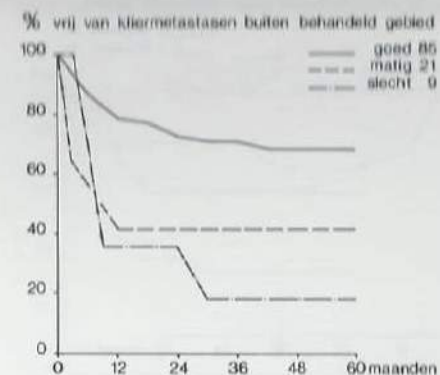


Fig. 37. Verband tussen percentage van alle patiënten dat vrij bleef van kliermetastasen buiten behandeld gebied en differentiatiegraad van de primaire tumor. Voor goed-matig gedifferentieerd $P = 0,0022$ en voor goed-slecht gedifferentieerd $P = 0,00052$. A en B werden samengesteld na alle patiënten ingedeeld te hebben volgens respectievelijk 'klierextirpatie ondergaan' en 'geen klierextirpatie ondergaan (dus radiotherapie of geen therapie)'. A: Verband 'vrij van kliermetastasen buiten behandeld gebied'-differentiatiegraad bij patiënten met klierextirpatie. B: Verband 'vrij van kliermetastasen buiten behandeld gebied'-differentiatiegraad bij patiënten zonder klierextirpatie. Het al of niet ondergaan hebben van klierextirpatie had geen invloed op het verband ontstaan van kliermetastasen buiten behandeld gebied-differentiatie; $P = 0,39$.

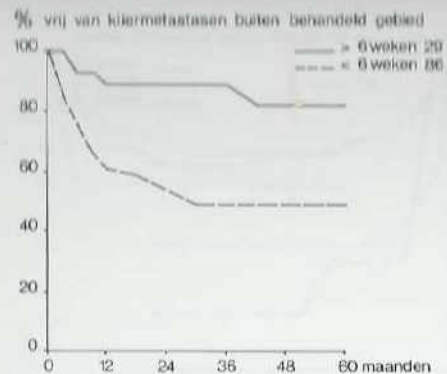


Fig. 38. Verband tussen percentage patiënten dat vrij bleef van kliermetastasen buiten behandeld gebied en groeisnelheid (verdubbeling van het volume van de tumor in > 6 weken of < 6 weken); $P = 0,0070$.

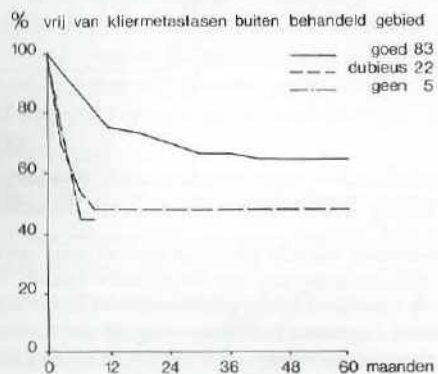


Fig. 39. Verband tussen percentage patiënten dat vrij bleef van kliermetastasen buiten behandeld gebied en reactie van de primaire tumor op de ingestelde therapie; $P = 0,0022$.

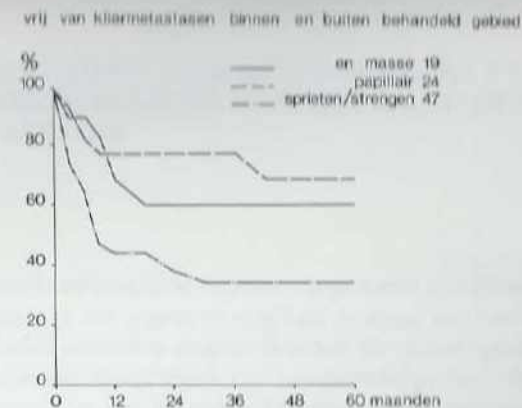


Fig. 40. Verband tussen percentage patiënten dat vrij bleef van kliermetastasen binnen en buiten behandeld gebied en wijze van infiltratie (microscopisch) van de primaire tumor; $P = 0,012$.

ALGEMENE RICHTLIJNEN VOOR DE BEHANDELING VAN PLAVEISEL- CELCARCINOMEN UITGAANDE VAN HET SLIJMVLIES VAN MOND- BODEM EN ONDERKAAK

10.1 Algemeen

Uit de voorgaande hoofdstukken hebben wij getracht richtlijnen voor de therapie samen te stellen. In het algemeen zou naar analogie van hoofdstuk 3 gebruik van tabak en alcohol ontraden moeten worden bij aanwezigheid van proliferatieve of precancereuze afwijkingen van het mondslijmvlies. Patiënten die een plaveiselcelcarcinoom in het bovenste 1/3 deel van de tractus respiratorius of tractus digestivus hebben doorgemaakt, moet het gebruik van beide genotmiddelen verboden worden na elke met curatieve opzet uitgevoerde behandeling (par. 3.2.1.3).

Bij curatief opgezette behandeling van plaveiselcelcarcinomen van mondbodem en onderkaak dient thans aan chirurgische therapie de voorkeur gegeven te worden (par. 9.3). Als gevolg van de ontwikkelingen van de radiotherapie, zoals bestraling met neutronen, waardoor het curatieve effect bij plaveiselcelcarcinomen groter is dan tot nu toe bereikt werd met megavolttherapie, is het wenselijk deze vorm van therapie te gaan beoordelen bij gevallen van dubieuze operabiliteit.

10.2 Primaire tumor

Doordat na 1965 ca. 75% van de patiënten vrij bleef van lokaal recidief (fig. 34B), kan het huidige behandelingsplan gecontinueerd worden, dat wil zeggen elektrocoagulatie van de primaire tumor met daarop volgende excisie op een afstand van 1,5 cm van de bij coagulatie-fulguratie macroscopisch vastgestelde grenzen (par. 5.2.2).

In paragraaf 9.3 wordt vermeld dat bij plaveiselcelcarcinomen met klinisch invasief aspect de gemiddelde tumorvrije periode korter is dan bij de niet-invasieve groep. Omdat lokaal recidief altijd nog een belangrijke factor vormt voor mislukking dient een vorm van combinatietherapie van de primaire tumor overwogen te worden, vooral bij T₄-tumoren (UICC-classificatie). Bij preoperatieve therapie van plaveiselcelcarcinomen van de mondholte is chemotherapie te verkiezen boven radiotherapie. Bij chemotherapie zijn de schadelijke bijwerkingen reversibel en van kortere duur dan bij radiotherapie, zodat met een tweede fase van behandeling eerder begonnen kan worden, terwijl de frequentie van later optredende complicaties niet groter is dan bij chirurgische therapie alleen. In het AvL wordt methotrexaat (MTX) gebruikt dat per intra-arteriële infusie via één van de takken van de arteria carotis externa wordt toe-

gediend (50 mg/24 uur) met leucovorin als antidotum (4 x daags 6 mg intramusculair); zie paragraaf 5.2.3. Dit onderzoek verschaftte geen duidelijke argumenten voor een gunstig effect van een combinatie van chirurgische therapie en/of radiotherapie met chemotherapie, doordat de studiegroep klein was en een vergelijkbare groep zonder intra-arteriële toediening van MTX ontbrak. Uit de literatuurstudie kwamen daarentegen wel bewijzen naar voren (par. 5.2.4.2).*

Wanneer chemotherapie geen effect heeft wordt curatief opgezette radiotherapie ingesteld bij primair niet operabel lijkende processen (7000 rad/7 weken).

10.3 Onderkaak

Waarschijnlijk veroorzaakt door dezelfde feiten als bij de chemotherapie (par. 10.2) bleek geen verband te bestaan tussen de behandelingsmethoden van de onderkaak en vrij blijven van de oorspronkelijke tumor. Het was daarom niet mogelijk tot een scherpere indicatiestelling te komen voor marginale resectie en continuïteitsresectie (par. 9.3). Ten hoogste zou gesteld mogen worden dat bij T₄-tumoren continuïteitsresectie *moet* worden uitgevoerd. De huidige opvattingen dienen dan ook voorlopig ongewijzigd te blijven (par. 5.3). Continuïteitsresectie blijft geïndiceerd bij aan de kaak vastzittende tumoren, ook al is op de röntgenfoto's geen botdestructie waarneembaar. Een marge van 2 cm gezond bot aan weerszijden van het gebied dat volgens klinisch onderzoek door tumor aangetast kan zijn, wordt bij de resectie betrokken. Marginale resectie kan overwogen worden bij exofytisch groeiende tumoren met een maximale doorsnee van 2 cm, die op de röntgenfoto's een gave botstructuur laten zien en in de van de rand van de tumor afkomstige proefexcisie geen sprieterige infiltratie vertonen (fig. 41).

10.4 Regionale lymfeklieren

In paragraaf 9.5 worden de factoren genoemd die verband hielden met het ontstaan van lymfekliermetastasen na de eerste behandeling. Vijf bevindingen van de primaire tumor waren van belang met als gevolg dat de frequentie van metastasen toenam bij:

- slechtere differentiatie;
- infiltratie in sprieten;
- snelle groei (verdubbeling van het volume van de tumor in minder dan 6 weken);
- nauwelijks of geen reactie op eerder ingestelde niet-chirurgische therapie;
- ontstaan van recidief.

* Van een in EORTC (European Organisation for Research on Treatment of Cancer) verband opgezet onderzoek over de rol van chemotherapie bij plaveiselcelcarcinomen van het slijmvlies van de mondbodem worden nadere gegevens verwacht.

De zesde factor was afkomstig van de uitslag van het microscopisch onderzoek van geëxcideerde lymfeklieren. De frequentie van metastasen in niet verwijderde klieren nam toe bij microscopische bevindingen van de geëxtirpeerde lymfeklieren in de volgorde van vrij van tumor via metastasen naar groei door het lymfeklierkapsel.

Uit het bovenstaande kan worden afgeleid dat bij aanwezigheid van één of meer van deze 6 factoren de behandeling van regionale lymfeklieren bij plaveiselcelcarcinomen van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak over een groter gebied dient plaats te vinden dan tot 1972 het geval was. Deze electieve behandeling staat in het schema van figuur 41 vermeld, naast richtlijnen voor chirurgische therapie bij de verschillende T-stadia. Bij electieve therapie is voor het homolaterale halsgebied chirurgische benadering uit technische overwegingen te prefereren; voor de contralaterale kant is radiotherapie eerder geïndiceerd. Bartelink (1978) adviseert om pas tot electieve bestraling van het contralaterale halskliergebied over te gaan wanneer in het homolaterale operatiepreparaat 3 of meer tumor bevattende lymfeklieren en/of groei van tumorweefsel door het kapsel worden aangetroffen.

Bij bovengenoemde electieve lymfeklierbehandeling blijven de richtlijnen voor pre- en postoperatieve radiotherapie van het *bele* halsgebied bij HKE (volledige halsklierextirpatie) gelden (Bartelink, 1976 en par. 5.4.7), namelijk: *preoperatieve bestraling* (4000 rad/4 weken) bij gefixeerde lymfekliermetastasen gevold door postoperatieve radiotherapie (2500 rad/2,5 weken), *postoperatieve bestraling* (5000 rad/5 weken + surdosage van ca. 1500 rad/1,5 week op nog tumor bevattende gebieden) wanneer:

- tumorweefsel moet worden achtergelaten bij operatie;
- de snijvlakken bij pathologisch-anatomisch onderzoek niet vrij van tumor zijn;
- bij pathologisch-anatomisch onderzoek tumorweefsel ook buiten het lymfeklierkapsel wordt aangetroffen;
- wanneer aan de supraclaviculaire kant van het operatiepreparaat kliermetastasen blijken voor te komen (mediastinum superius moet dan meebestraald worden: 5000 rad/5 weken);
- bij pathologisch-anatomisch onderzoek 3 of meer lymfekliermetastasen gevonden worden;
- de grootste doorsnee van ten minste één lymfekliermetastase groter dan 3 cm is;
- bij pathologisch-anatomisch onderzoek tumorembolie in de lymfebanen wordt aangetroffen.

I Primaire tumor		II Onderkaak
T ₁	grootste doorsnee < 2 cm, nauwelijks infiltratie	
T ₂	idem, maar geringe infiltratie, röntgenologisch geen botdestructie	
T ₃	grootste doorsnee ≥ 2 cm of, los van de afmetingen, sterke lokale infiltratie; bij lokalisatie op de onderkaak: röntgenologisch botdestructie	
T ₄	uitbreiding in naburige organen of anatomische gebieden	
T _{1,2}	Electrocoagulatie + excisie	Afstand tumor-onderkaak > 1,5 cm: geen behandeling. Afstand tumor-onderkaak 0-1,5 cm, maar los van de kaak: excisie periost. Tumor vast aan de onderkaak: marginale resectie met de vaatzenwubundel ingesloten.
T ₃	Electrocoagulatie + excisie	Afstand tumor-onderkaak > 1,5 cm: geen behandeling. Afstand tumor-onderkaak 0,5-1,5 cm: excisie periost. Afstand tumor-onderkaak 0-0,5 cm, maar los van de kaak: marginale botresectie met de vaatzenwubundel ingesloten. Tumor vast aan de onderkaak: continuïteitsresectie (per definitie botdestructie).
T ₄	Electrocoagulatie + excisie. Alleen preoperatieve chemotherapie per regionale infusie bij diep infiltrerende, dubieus of niet operabel lijkende tumoren.	Altijd continuïteitsresectie, ongeacht het röntgenologische beeld.

Fig. 41. Algemene richtlijnen voor de eerste behandeling van respectievelijk primaire tumor, onderkaak en regionale lymfeklieren bij curabel lijkende plaveiselcelcarcinomen uitgaande van het slijmvlies van mondbodem en onderkaak.

III Regionale lymfeklieren			
Homolateraal t.o.v. de primaire tumor		Contralateraal t.o.v. de primaire tumor	
N ₀	geen palpabele lymfeklieren	N ₀	geen palpabele lymfeklieren
N _{1a}	homolateraal palpabele lymfeklieren, niet verdacht voor metastasen	N _{2a}	bi- of contralateraal palpabele lymfeklieren, niet verdacht voor metastasen
N _{1b}	homolateraal palpabele lymfeklieren, wel verdacht voor metastasen	N _{2b}	bi- of contralateraal palpabele lymfeklieren, wel verdacht voor metastasen
N ₃	gefixeerde kliermetastasen	N ₃	gefixeerde kliermetastasen
HKE: volledige halsklierextirpatie		HKE: volledige halsklierextirpatie	
N _{0,1a}	1. Geen behandeling. 2. Electieve extirpatie suprahyoïdale kliergebied bij de volgende kenmerken van de primaire tumor: matige of slechte differentiatie, sprieterige infiltratie, snelle groei, als deel van chirurgische behandeling bij onvoldoende reactie op ingestelde radiotherapie of bij chirurgische behandeling van recidief. Bij tumor-positieve klieren (vriescoups of cytologisch onderzoek) meteen HKE. Bij kapselperforatie of meer dan 3 positieve klieren, electieve bestraling van het hele contralaterale halsgebied (5000 rad/5 weken) en postoperatieve bestraling homolateraal.	N _{0,2a}	1. Geen behandeling. 2. Wanneer de primaire tumor zich dicht bij of over de mediaanlijn bevindt en één of meer ongunstige kenmerken genoemd onder N _{0,1a} -2 voorkomen, wordt het suprahyoïdale kliergebied geëxtirpeerd met de gedragslijn volgens N _{0,1a} -2.
N _{1b}	Extirpatie suprahyoïdale kliergebied of direct HKE met dezelfde gedragslijn als bij N _{0,1a} -2.	N _{2b}	Extirpatie suprahyoïdale kliergebied (vriescoups of cytologisch onderzoek); bij positieve klieren, aanvullende HKE. Directe HKE valt te overwegen.
N _{0,1a}	Altijd extirpatie suprahyoïdale kliergebied met dezelfde gedragslijn als bij N _{0,1a} -2.	N _{0,2a}	Alleen extirpatie suprahyoïdale kliergebied wanneer de tumor zich dicht bij of over de mediaanlijn bevindt met dezelfde gedragslijn volgens N _{0,1a} -2. Bij microscopisch positieve, supraclaviculaire klieren in het operatiepreparaat, electieve bestraling mediastinum superius (5000 rad/5 weken).
N _{1b}	Altijd HKE. Bij kapselperforatie of 3 positieve klieren, electieve bestraling van het hele contralaterale halsgebied (5000 rad/5 weken) en postoperatieve bestraling homolateraal.	N _{2b}	Altijd HKE. Bij microscopisch positieve, supraclaviculaire klieren in het operatiepreparaat electieve bestraling van het mediastinum superius (5000 rad/5 weken).
N _{0,1a} , N _{1b}	Altijd HKE. Bij kapselperforatie of 3 positieve klieren electieve bestraling van het hele contralaterale halsgebied (5000 rad/5 weken) of in tweede operatie contralaterale HKE bij klinisch suspecte klieren na rembestraling (2500 rad/2,5 week). Bij in het operatiepreparaat aangetoonde supraclaviculaire kliermetastasen, electieve bestraling van het mediastinum superius (5000 rad/5 weken).	N _{0,2a}	Wanneer de primaire tumor zich dicht bij of over de mediaanlijn bevindt extirpatie van het suprahyoïdale kliergebied. Bij metastasen (vriescoups of cytologisch onderzoek) meteen HKE of bij te groot risico bij tweede operatie na voorafgaande rembestraling (2500 rad/2,5 week).
		N _{2b}	Meteten HKE of bij tweede operatie na voorafgaande rembestraling (2500 rad/2,5 week). Bij supraclaviculaire metastasen in het operatiepreparaat, electieve bestraling mediastinum superius (5000 rad/5 weken).

Opmerkingen:

1. In het algemeen geen dubbelzijdige HKE in één operatie, maar liever in twee etappes met een rembestraling van de als laatste te opereren kant (2500/2,5 week) en sparen van de vena jugularis interna aan de minst bedreigde zijde.
2. Bij N₃-stadium preoperatieve radiotherapie (4000 rad/4 weken) gevolgd door postoperatieve bestraling (2500 rad/2,5 week), in beide gevallen van het hele halsgebied.

GENERAL GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMAS ORIGINATING FROM THE MUCOUS MEMBRANE OF THE FLOOR OF THE MOUTH AND MANDIBLE

10.1 General

On the basis of the data analysed in the foregoing chapters we have tried to establish some guidelines for the clinician. According to Chapter 3, tobacco and alcohol should be prohibited whenever changes in the oral mucous membrane are found that may be regarded as precancerous or merely proliferative. Patients who have had a squamous cell carcinoma in the upper third of the respiratory or digestive tract must be forbidden both pleasures after any treatment with a curative aim (Par. 3.2.1.3).

For curative treatment of squamous cell carcinomas of the floor of the mouth and mandible surgical therapy should be given preference (Par. 9.3). However, in view of developments in radiotherapy such as neutron beam irradiation, the curative effect of which appears to be greater in squamous cell carcinoma than hitherto reached with megavoltage, it seems warranted to start a trial with this modality in cases with borderline operability.

10.2 Primary tumour

In view of the fact that since 1965 about 75% of the patients have remained free from local recurrence (Fig. 34B) the present plan of treatment may be continued; that is to say, electrocoagulation of the primary tumour followed by excision with a margin of 1.5 cm beyond the macroscopical limits defined during coagulation-fulguration (Par. 5.2.2).

In Paragraph 9.3 it is mentioned that in squamous cell carcinoma with a clinically invasive aspect the average tumour-free period is shorter than the average for the non-invasive group. Moreover, because local recurrence is a major factor of failure some form of combined therapy of the primary tumour should be considered in particular when the tumour is classified as T₄ (UICC). When planning preoperative therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity, chemotherapy should still be preferable to radiotherapy. In chemotherapy the local damage to normal tissues is reversible and of shorter duration than in radiotherapy, so that the second phase of treatment can soon follow and late complications are no more frequent than after surgery alone. In the Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis methotrexate (MTX) is used, administered by intra-arterial infusion via one of the branches of the external carotid artery (50 mg/24 hours) with leucovorin as a systemic antidote (4 times a day 6 mg intramuscularly); see Paragraph 5.2.3. This study yielded no clear evi-

dence of a favourable effect due to a combination of surgery and/or radiotherapy with chemotherapy (Par. 9.4) chiefly because the study group was small and there was no comparable group in which no intra-arterial MTX was given, but such evidence was found in the study of the literature (Par. 5.2.4.2).*

Whenever chemotherapy has no effect, curative radiotherapy (7000 rads/7 weeks) is administered in primarily inoperable cases.

10.3 Mandible

In all probability for the same reason as stated above no connection was found to exist between the methods of treatment of the mandible and freedom from the original tumour. Therefore, it was not possible to arrive at a more sharply defined indication for marginal resection or continuity resection (Par. 9.3). At most it may be stated that continuity resection of the mandible in T₄-tumours had to be performed. The present-day notions must, for the meantime, remain unchanged (Par. 5.3). Continuity resection is to be performed in tumours firmly adherent to the mandible, even though no destruction of bone can be observed on the X-rays. A margin of 2 cm of healthy bone on either side of the area probably involved by tumour according to clinical examination should be included in the resection. Marginal resection can be taken into consideration for exophytically growing tumours with a maximal cross section of 2 cm, that show a normal bone structure on the X-rays, and no sprouting type of infiltration in a biopsy from the border of the tumour (Fig. 42).

10.4 Regional lymph nodes

In Paragraph 9.5 mention is made of the factors that are connected with the appearance of lymph node metastases after the first treatment. Five findings related to the primary tumour were found to be connected with an increased incidence of metastases:

- poor differentiation;
- infiltration in fine strands;
- rapid growth (doubling of the volume of the tumour in less than 6 weeks);
- little or no reaction to non-operative primary therapy;
- the appearance of recurrences.

The sixth factor could be derived from the result of the microscopic examination of the excised lymph nodes. The incidence of other metastases appearing in nodes that were not removed increased according to whether the examined

nodes were found to be free from tumour, contained metastases, or showed growth through the capsule of the lymph node.

From what has been said above it can be deduced that when one or more of the 6 factors are present, the treatment of regional lymph nodes in cases with squamous cell carcinomas of the mucosa of the floor of the mouth and the mandible should cover a greater area than that which was treated up to 1972. This elective treatment is laid down in a treatment schedule (Fig. 42). In elective therapy for the homolateral cervical area, surgical approach is preferable for technical reasons, where as for the contralateral side radiotherapy is preferable, Bartelink (1978) advises the application of elective irradiation to the contralateral cervical area when 3 or more lymph nodes in the homolateral node dissection specimen are found to contain tumour and always when growth of tumour through the capsule of even a single node is encountered.

In the above-mentioned elective treatment of lymph nodes the guidelines for pre- and postoperative radiotherapy of the *whole* cervical area in conjunction with radical neck dissection remain valid (Bartelink, 1976, and Par. 5.4.7), namely: *preoperative irradiation* (4000 rads/4 weeks when there are fixed lymph node metastases; the dissection is then followed by radiotherapy (2500 rads/2.5 weeks). *Postoperative irradiation* (5000 rads/5 weeks + extradosage of about 1500 rads/1.5 week on areas with residual tumour) whenever:

- tumour tissue must be left behind at operation; placing of clips to recognize the area is mandatory;
- the cut surfaces are found not to be free from tumour on pathological examination;
- on pathological examination tumour tissue is found outside the capsule of the lymph nodes;
- node metastases are found on the supraclavicular side of the operation specimen; in these cases the upper mediastinum must be irradiated as well (5000 rads/5 weeks);
- on pathological examination 3 or more lymph node metastases are found;
- the maximal diameter of at least one lymph node metastasis is more than 3 cm;
- there is tumour embolization in the lymphatics.

*Further data are expected from a research initiated by the EORTC (European Organisation for Research on Treatment of Cancer) on the role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the mucosa of the floor of the mouth.

I. Primary tumour		II Mandible
T ₁	greatest diameter < 2 cm, very slight infiltration	
T ₂	idem, but moderate infiltration, no bone destruction on X-rays	
T ₃	greatest diameter ≥ 2 cm or, independent of its dimensions, deep infiltration; if localized on the mandible, bone destruction on X-rays	
T ₄	extension into neighbouring organs or anatomical areas	
T _{1,2}	Electrocoagulation with subsequent excision.	Distance from tumour to mandible > 1.5 cm: no treatment. Distance from tumour to mandible 0-1.5 cm, but no involvement of the mandible: excision including adjacent periosteum. Tumour adherent to the mandible: marginal bone resection including the neurovascular bundle.
T ₃	Electrocoagulation with subsequent excision.	Distance from tumour to mandible > 1.5 cm: no treatment. Distance from tumour to mandible 0.5-1.5 cm: excision of adjacent periosteum. Distance from tumour to mandible 0-0.5 cm, no involvement of the mandible: marginal bone resection including the neurovascular bundle. Tumour adherent to the mandible: continuity resection (generally bone destruction found on the X-rays).
T ₄	Electrocoagulation with subsequent excision. Preoperative chemotherapy by regional infusion in case of deeply infiltrating, doubtfully operable or inoperable tumours.	Always continuity resection without regard to the roentgenological aspect.

III Regional lymph nodes

Homolateral to the primary tumour		Contralateral to the primary tumour	
N ₀	no palpable lymph nodes	N ₀	no palpable lymph nodes
N _{1a}	homolateral nodes palpable, but not suspect for metastases	N _{2a}	bi- or contralateral palpable lymph nodes, not suspect for metastases
N _{1b}	homolateral nodes suspect for metastases	N _{2b}	bi- or contralateral palpable lymph nodes, suspect for metastases
N ₃	fixed node metastases	N ₃	fixed node metastases
RND: radical neck dissection SHD: suprahyoidal dissection		RND: radical neck dissection SHD: suprahyoidal dissection	
N _{0,1a}	1. No treatment. 2. Elective SHD when one or more of the following characteristics of the primary tumour are present: moderate or poor differentiation, sprouting infiltration, rapid growth. Also as part of surgical treatment in case of insufficient reaction to instituted radiotherapy or in surgical treatment of recurrence. When nodes contain tumour (frozen section or cytological examination): immediate RND. In case of growth through the lymph node capsule or presence of 3 or more positive nodes: elective irradiation of the entire contralateral cervical area (5000 rads/5 weeks) and postoperative irradiation homolaterally.	N _{0,2a}	1. No treatment. 2. When the primary tumour is close to, or crosses the median line and one of the unfavourable properties detailed in N _{0,1a} -2 exists, SHD is to be performed with the line of conduct as described in N _{0,1a} -2.
N _{1b}	SHD or immediate RND with the same line of conduct as mentioned in N _{0,1a} -2.	N _{2b}	SHD (frozen section or cytological examination) is negative; in case of tumour-positive nodes, complete RND. Immediate RND is to be considered.
N _{0,1a}	Always SHD with the same line of conduct as mentioned in N _{0,1a} -2.	N _{0,2a}	Only SHD when the primary tumour is close to, or crosses the median line: same line of conduct as described in N _{0,1a} -2. When the supraclavicular nodes in the operation specimen are microscopically tumour-positive: elective irradiation of the upper mediastinum (5000 rads/5 weeks).
N _{1b}	Always RND. In case of growth through the lymph node capsule or 3 or more tumour-positive nodes: elective irradiation of the whole contralateral cervical area (5000 rads/5 weeks) and postoperative irradiation homolaterally.	N _{2b}	Always RND. When the supraclavicular nodes in the operation specimen are microscopically tumour-positive: elective irradiation of the upper mediastinum (5000 rads/5 weeks).
N _{0,1a}	All cases RND. In case of growth through the lymph node capsule or 3 or more tumour-positive nodes, elective irradiation of the whole contralateral cervical area (5000 rads/5 weeks). When clinically suspect nodes are found contralaterally: irradiation (2500 rads/2.5 weeks) to arrest growth, followed by RND in a second stage.	N _{0,2a}	When the primary tumour is close to, or crosses the median line, SHD. When metastases are found in frozen sections complete RND or if risk seems too great: RND in a second stage after irradiation (2500 rads/2.5 weeks).
N _{1b}	When the supraclavicular nodes in the operation specimen contain metastases: elective irradiation of the upper mediastinum (5000 rads/5 weeks).	N _{2b}	Immediate RND or in a second session RND with previous irradiation (2500 rads/2.5 weeks). When the supraclavicular lymph nodes in the operation specimen are microscopically tumour-positive: elective irradiation of the upper mediastinum (5000 rads/5 weeks).

NB 1 It is advised not to perform bilateral RND in one operation, but rather in two stages with preoperative irradiation (2500 rads/2.5 weeks) and sparing of the internal jugular vein on the least affected side.

2 N₃: preoperative radiotherapy (4000 rads/4 weeks) followed by operation if possible. Postoperative irradiation (2500 rads/2.5 weeks) on both sides on the whole cervical area.

Fig. 42. General guidelines for the first treatment of respectively primary tumour, mandible and regional lymph nodes for potentially curable squamous cell carcinoma originating from the mucous membrane of the floor of the mouth and the lower jaw.

SAMENVATTING

In de inleiding wordt het doel van het onderzoek uiteengezet:

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

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

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

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

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

- ouder zijn dan 50 jaar en dan vooral mannen;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

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

— those who have previously had a squamous cell carcinoma in the upper third of the respiratory or digestive tract.

Of the various diagnostic procedures such as inspection and palpation, X-ray examination, cytological examination and vital staining, only histological examination provides the definitive diagnosis. One or more biopsies that appropriately represent the lesion, enable the pathologist to establish not only the diagnosis but also a number of the peculiarities of the disease.

Of the 'pre-malignant changes' leukoplakia, erythroplakia and submucous fibrosis are discussed; the 'speckled' type of leukoplakia seems to undergo malignant degeneration more often than the other two.

Chapter 5 takes up the question of therapy in general and with which the methods of treatment in the Antoni van Leeuwenhoek Hospital are compared. In the Antoni van Leeuwenhoek Hospital the treatment schedule is composed by the representatives of the several specialisms and the execution is fulfilled in that way. Although the different steps of treatment are nearly always carried out in a planned sequence, it would seem better from a practical point of view to discuss separately the therapy of the primary tumour, the mandible and the regional lymph nodes.

Today, whenever the tumour appears to be curable, surgical treatment is the first choice. For the primary tumour this implies electrocoagulation, immediately followed by excision with a margin of 1.5 cm of healthy tissue. In large, deeply infiltrating tumours, which are primarily regarded inoperable, or in which operability is in doubt, intra-arterial infusion of methotrexate (MTX) is applied as a first step in a dose of 50 mg/24 hours, together with leucovorin as a protective antidote (4 x 6 mg/day, intramuscular). When this chemotherapy is not successful, the primary tumour and the regional lymph nodes are submitted to high-dose radiotherapy (7000 rads/7 weeks).

When the tumour is attached to the mandible, as a rule a continuity resection is done with a margin of 2 cm of healthy bone on either side of the area that is probably involved by tumour according to clinical examination. A marginal resection is considered in tumours with a maximal diameter of 2 cm that grow exophytically and show no sprouting infiltration in the biopsy, whilst the bone looks entirely unaffected on the X-rays. In every form of resection of the mandible (that always includes the neurovascular bundle), it is essential to make a careful pathological examination of the resected portion of bone with regard to radicality — especially at the site of the mandibular canal.

In small tumours that have no evident infiltrative growth pattern and a maximal cross section of 1 cm, and also in exophytically growing tumours whose greatest diameter does not exceed 2 cm, the regional lymph nodes may remain untreated provided, of course, that there is no evidence of node metastasis. In all other cases nodes lying above the hyoid are excised for diagnostic reasons. If tumour tissue is encountered in the preoperative frozen sections then the whole chain of cervical lymph nodes is removed (radical neck dissection: RND). As a rule cervical lymph node dissection is done only when there are obvious clinical or microscopic indications of the presence of metastases

(therapeutic RND). Elective RND is done only in T₄-tumours. When lymph nodes metastases are not freely movable, the whole cervical area is preoperatively irradiated (4000 rads/4 weeks) and the node dissection is followed by radiotherapy (2500 rads/2.5 weeks) depending on the data of the report of the pathologist.

Postoperative radiotherapy is given to a dose of 5000 rads/5 weeks over the whole operation area with an extra dose of 1500 rads/1.5 weeks in areas where residual tumour is known or expected to be present on the following indications:

- when, for instance, tumour tissue must be left behind because of unexpectedly wide extension of the growth; the sites with residual tumour are marked with metal clips for exact determination of fields;
- pathological examination shows that the cut surfaces are not free from tumour;
- tumour tissue is encountered outside the capsule of lymph nodes;
- lymph node metastases are present at the supraclavicular margin of the operation specimen;
- at pathological examination 3 or more lymph nodes with metastases are found;
- the greatest cross section of one or more lymph node metastases is more than 3 cm;
- on microscopic examination tumour embolization is found in the lymphatics.

Cure of lymph node metastases is possible with radiotherapy alone (7000 rads/7 weeks). In the Antoni van Leeuwenhoek Hospital it is only applied when the general condition of the patient is a contraindication to surgical treatment. Furthermore, now that enough experience with megavoltage radiotherapy has been acquired, it is a point of discussion whether in poorly differentiated squamous cell carcinomas in the head and neck region it might be advisable to irradiate the primary tumour and the regional lymph node metastases as part of the integral curative program either as preoperative treatment (4000 rads/4 weeks) or as definitive treatment (7000 rads/7 weeks).

Chapter 6 presents data on 130 patients with a histologically proven squamous cell carcinoma. In all of them it arose from the mucosa of the floor of the mouth and the mandible. The male to female ratio was 3:1. Seventy-one per cent of the patients were older than 59 years and 58% of them had complaints for 3 months or longer. With increasing age the percentage of patients who regularly indulged in tobacco and/or alcohol became smaller. Sixty-nine per cent of the patients were edentulous; at least 10% had leukoplakia of the oral mucous membrane.

Of 130 squamous cell carcinomas 49% extended beyond the median line, in 32% the tongue was infiltrated, 80% appeared to be ulcerating and invasive, 73% were rapidly growing (doubling of the volume in less than weeks) and 71% were adherent to the mandible. In the TNM-classification 78% of the tumours belonged to the T₄-stage (UICC-classification), 54% of the

patients had palpable changes of the lymph nodes that raised the suspicion of metastases and 2% had distant metastases on admission to hospital. In the lymph nodes a great discrepancy was found between clinical and microscopic findings.

In 51% of the patients destruction of bone was seen on the X-rays; in 22% of the cases with a roentgenologically normal mandible there was microscopical tumour involvement of the bone.

On review of the biopsies 76% of the squamous cell carcinomas were well differentiated, 89% grew endophytically, 50% of them infiltrated in sprouts and/or in strands, 33% exhibited considerable pleomorphism, and 35% had more than 9 mitoses per 10 microscopic fields (magnification 10 x 40).

Chapter 7 states in the introduction that squamous cell carcinomas of the mucosa of the floor of the mouth and mandible were mainly irradiated up to 1960. Afterwards the trend was toward surgical therapy, while after 1965 operation was performed where this was possible. Using as criteria that (a) in distant metastases the process is incurable and (b) that in the presence of adherent lymph node metastases or extensive local infiltration cure was rare, 69% of all the tumours were regarded as curable, while curability seemed dubious in 23% and impossible in 8%.

In 75% of the patients submitted to treatment, the primary tumour was initially treated surgically and in 73% excision of regional lymph nodes was performed. The treatment of 60 (73%) patients out of the group of 82 patients who had to undergo node dissection, was as follows: SHD (suprahyoid dissection) homolaterally 13 x, SHD bi- or contralaterally 5 x, RND (radical neck dissection) homolaterally 35 x, RND bi- or contralaterally 3 x, RND homolaterally + SHD contralaterally 3 x and RND contralaterally + SHD homolaterally 1 x. In a number of patients the treatment was combined with radiotherapy and/or chemotherapy.

Although according to the pathological examination of the specimen an excision could be regarded as radical, the chance of recurrence still existed, especially in cases where resection of bone had been performed. In the lymph node areas the number of involved nodes and the local spread of individual metastases decreased in a caudal direction, both homolaterally and contralaterally.

Reconstruction of the mandible after continuity resection with the aid of a bone graft from the iliac crest proved successful; 20 of 59 patients who had undergone continuity resection were reconstructed in this manner. In 83% of the contact surfaces between mandible and implant satisfactory bone union occurred.

Complications of the primary treatment in the Antoni van Leeuwenhoek Hospital were the following: 6% of the patients died shortly (less than 2 weeks) after the operation alone. One in 9 patients died after chemotherapy alone and 1 in 37 after surgery with radiotherapy. The complications after radiotherapy alone and after a combination of surgery with radiotherapy were chiefly caused by necrosis of normal tissues included in the irradiation field; this

occurred in 18 (30%) of 61 patients. In 4 of these this resulted in a fracture of the mandible.

Chapter 8 reports the clinical course of 116 patients with a sufficiently long follow-up. The 3 and 5 year survival rate, according to the actuarial method was 41% and 34% respectively. In 62 (53%) patients there was a local, and in 53 (46%) a regional recurrence. Three patients already had distant metastases on admission to hospital and in 8 they became apparent within 24 months. In 7 patients (4 men, 3 women) a second squamous cell carcinoma developed in the course of 4 to 83 months; 6 in the mouth and 1 in the pyriform sinus.

The average of the total number of treatments after the initial therapy amounted to almost 2. A post mortem report was available on 13 patients; 7 were found to be free from tumour when they died.

Chapter 9 reports the statistical results. Many factors were found to be interrelated; as threshold value for significance $P = 0.05$ was chosen. Some of the most important results were:

- after 1965 relatively more patients were operated upon than before;
- lymph nodes on pathological examination were often more free from tumour metastases if papillary infiltration was found in the biopsy of the primary tumour than in the other types of infiltration;
- more patients with distant metastases in the group with poor differentiation of the primary tumour.

Five factors were directly related to the course of the disease (no evidence of disease was taken as the criterion):

- local growth pattern (clinical): smaller percentage of patients who remained free from tumour for 'invasive pattern';
- lymph node metastases (microscopic): decreasing percentage of patients who remained free from tumour by pathological data of dissected lymph nodes ranging from 'freedom from metastases' through 'presence of metastases' to 'growth through the lymph node capsule';
- initial evaluation of curability: smaller percentage of patients with freedom from tumour with diminishing curability;
- initially surgical therapy: increasing percentage of patients who remained free from tumour after surgical therapy;
- M-stage: in the M₁-stage evidently no tumour free period.

The items 'radiotherapy' and 'chemotherapy' had each by itself no relation with 'freedom from the original tumour'.

Twenty-one percent of the patients treated in the period 1955-'65, and 54% out of the period 1966-'71, remained free from tumour. The more frequent use of surgical therapy in the second period must be the main factor of the improvement. In the first period the chief localization of recurrence was the area of the primary tumour and in the second period (1966-'71) it was the area of the lymph nodes. In 70% of all new localizations of tumour in lymph nodes, these were found *outside* the treated area; of these localizations outside the treated area 62% were contralateral. For the occurrence of node metastases *within* and *outside* the treated area the following properties of the primary

tumour were important: differentiation, infiltration (microscopic), growth rate, response to radiotherapy, and local recurrence. The percentage of patients with metastases increased with decreasing differentiation, increasing infiltration in sprouts or strands, higher growth rate, less favourable response of the primary tumour to treatment, and appearance of local recurrence. Furthermore the result of the microscopic examination of excised lymph nodes was of importance: involvement of tumour and growth through the node capsule showed a positive relation with increasing incidence of nodes metastases in other localizations.

Chapter 10 gives some general guidelines for the therapy of squamous cell carcinomas of the mucous membrane of the floor of the mouth and mandible. They were mainly derived from recent literature data and from results of the present study.

Today surgical therapy should be considered first. Intra-arterial infusion of methotrexate (MTX) is given preoperatively in cases with deeply infiltrating, primarily inoperable tumours or tumours of doubtful operability. The primary tumour is excised following electrocoagulation, together with a margin of 1.5 cm of healthy tissue. In T₄-tumours (UICC-classification) marginal resection of bone is not indicated: continuity resection is to be performed. The primary tumour, mandible and regional lymph nodes have to be removed in one block. In a number of cases a larger lymph node area should be treated than was usable up to 1972. Elective treatment of regional lymph nodes is indicated when the primary tumour has the following characteristics: moderate or poor grade of differentiation, infiltration in sprouts or strands and rapid growth. When the tumour reacts only partially or not at all to radiotherapy, in case of local recurrence and when tumour is proven in dissected nodes, RND should be performed in conjunction with the treatment of the primary site if surgical approach is still possible. Furthermore, the guidelines for pre- and postoperative radiotherapy remain valid as mentioned in Chapter 10.

LITERATUURLIJST

- Ackerknecht, E. H. 1958. Historical notes on cancer. *Med. Hist.* 14, 114-119.
- Bett, W. R. 1957. Historical aspects of cancer. *Cancer research into causation*, Butterworth and Co. Ltd.
- Bishop, W. J. 1960. The early history of surgery. Hale, Ltd., London.
- Brunn, W. von. 1928. *Kurze Geschichte der Chirurgie*. Springer, Berlin.
- Crile, G. W. 1906. Excision of cancer of the head and neck. *JAMA* 47, 1780-1789.
- Dupuytren, G. 1820. Observation sur une resection de la mâchoire inférieure. *J. univ. Sci. med.* 19, 77-98.
- Klopp, C. T., T. C. Alford, J. Bateman, G. N. Berry and T. Winship. 1950. Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl-bis-amine-hydrochloride: preliminary report. *Ann. Surg.* 132, 811-815.
- Kocher, T. 1880. Über Radicalheilung des Krebses. *Deutsche Zeitschr. Chirurgie* 13, 134-143.
- Koecken, L. 1828. An essay on the diseases of the jaws, and their treatment; with observations on the amputation of a part or the whole of the inferior maxilla: tending to prove that such an operation is seldom, if ever, necessary. Underwood, London.
- Körbler, J. 1972. *Geschichte der Krebskrankheit*. Dr. Herta Ranner, Wien.
- Lamy, L. 1910. Etude de statistique clinique de 134 cas de cancer de l'oesophage et du cardia. *Arch. Mal. Appar. Digest.* 4, 451-475.
- Dran, H. F. Le. 1757. Mémoire avec un précis de plusieurs observations sur le cancer. *Mémoires de l'Académie Royale de Chirurgie (Paris)* 3, 1-56.
- Alford, T. C. and C. T. Klopp. 1958. The surgical treatment of cancer of the floor of the mouth. *Cancer* 11, 1-11.
- Lindeboom, G. A. 1971. Inleiding tot de geschiedenis der geneeskunde. De Erven F. Bohn N.V., Haarlem.
- Niblock, W. J. 1902. Cancer in India. *Ind. Med. Gaz.* 37, 161-163.
- Regnoli, G. 1826. Dell'amputazione di una porzione di mascella inferiore per epulide cancerosa ed osteo-sarcoma e di un'operazione di tracheotomia. Pesaro.
- Schürch, O. 1937. Die Behandlung der bösartigen Geschwülste der Mundhöhle. Enke Verlag, Stuttgart.
- Seemen, H. von. 1932. *Allgemeine und spezielle Elektrochirurgie*. Springer Verlag, Berlin.
- Sömmering, S. Th. 1795. *De Morbis Vasorum Absorbentivum Corporis Humani*. Varven-trapp und Wenner, Frankfurt a.M.
- Sijpesteijn, P. J. 1975. De papyrus Ebers. *Voordracht Med. Encycl. Inst. Vrije Universiteit, Amsterdam*, 11-10-'75.
- Triolo, V. A. 1964. Nineteenth century foundations of cancer research; origins of experimental research. *Cancer Res.* 24, 4-27.
- Vaillancourt, Pauline M. 1969. Bibliographic control of the literature of oncology 1800-1960. The Scarecrow Press, Inc., Metuchen, N.Y.
- Ward, G. E. and J. O. Robben. 1951. A composite operation for radical neck dissection and removal of cancer of the mouth. *Cancer* 4, 98-110.
- Alford, T. C. and C. T. Klopp. 1958. The surgical treatment of cancer of the floor of the mouth. *Cancer* 11, 1-11.

- Anastassov, K. en Chr. Chpatov. 1967. Du rapport étiologique entre la leucoplasie, la syphilis et le cancer de la cavité buccale. *Revue Française d'Odonto-Stomatologie* 14, 1530-1536.
- Anastassov, K., K. Popov, V. Andreev and I. Ivanov. 1974. Clinical and morphologic evidence of malignant degeneration of leukoplakia. *Onkologiya (Bulgarie)* 11, 74-82.
- Anlyan, A. J. 1965. Immediate reconstruction of mandibular defects with autogenous bone chip grafts. *Am. Journ. Surg.* 110, 564-567.
- Arthur, K. and H. W. Farr. 1972. Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx. *Am. Journ. Surg.* 124, 489-492.
- Atkinson, L., I. C. Chester, F. G. Smyth and R. E. J. ten Seldam. 1964. Oral cancer in New Guinea (A study in demography and etiology). *Cancer* 17, 1289-1298.
- Ballantyne, A. J. 1974. Surgical modifications necessary after radiation therapy in treatment for head and neck cancer. Neoplasia of head and neck. 17th annual conference, Houston (Texas), 1972, Year Book Medical Publishers, Inc., 135 East Wacker Drive, Chicago. 85-96.
- Bánóczy, J. 1977. Follow-up studies in oral leukoplakia. *Journ. Max.-Fac. Surg.* 5, 69-75.
- Bánóczy, J. and A. Csiba. 1972. Comparative study on the clinical picture and histopathologic structure of oral leukoplakia. *Cancer* 29, 1230-1234.
- Bánóczy, J. and L. Sugár. 1972. Longitudinal studies in oral leukoplakias. *Journ. of Oral Path.* 1, 265-272.
- Barkley, H. T., G. H. Fletcher, R. H. Jesse and R. D. Lindberg. 1972. Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx. *Am. Journ. Surg.* 124, 462-467.
- Baron, F. en J. Gaillard. 1969. Persoonlijk mededelingen.
- Bartelink, G. M. M. 1976. Radiotherapie van halskliermetastasen van tumoren in het hoofd-halsgebied. Voordracht sub-werkgroep hoofd-halstumoren, Amsterdam, nov. '76.
- Bartelink, G. M. M. 1978. Persoonlijke mededelingen.
- Batsakis, J. G. 1974. Tumors of the head and neck. The Williams & Wilkins Company, Baltimore.
- Becker, R. 1977. Rekonstruktion des Unterkiefers. Voordracht afd. Mondheelkunde, Vrije Universiteit, Amsterdam.
- Bekerus, M., V. Mijanović, R. Božić and M. Bošković. 1974. Radiotherapy of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Radio-biol.-Radiother.* 15, 679-685.
- Bekke, J. P. H. 1977. Cryochirurgie in de mondholte. Academisch Proefschrift, Vrije Universiteit, Amsterdam, Mondeel-Offsetdrukkerij, Amsterdam.
- Berger, D. S., G. H. Fletcher, R. D. Lindberg and R. H. Jesse. 1971. Elective irradiation of the neck lymphatics for squamous cell carcinoma of the nasopharynx and the oropharynx. *Am. Journ. Roentgenol.* 111, 66-72.
- Berndt, H. und G. P. Wildner. 1971. Veränderungen der Krebsmorbidity in der DDR 1956-1966. in: Fortschritte der Krebsforschung in den sozialistischen Ländern. Verlag Theodor Steinkopff, Dresden.
- Bhaskar, S. N. 1965. Synopsis of oral pathology. The C.V. Mosby Company, Saint Louis.
- Binnie, W. H., R. A. Cawson, G. B. Hill and A. E. Soaper. 1972. Oral cancer in England and Wales. A national study of morbidity, mortality, curability and related factors. Office of Population, Censuses and Surveys, London, H.M.S.O.
- Blozis, G. G. 1972. Value of exfoliative cytology in diagnosis of oral cancer. *Int. Dent. Journ.* 22, 481-488.
- Borota, A., J. L. Morse and M. Owrandi. 1964. Observations on the effects of tobacco smoke on the oral mucosa. *Journ. Am. Geriatrics Soc.* 12, 67-72.
- Breur, K. 1952. Carcinomen van de mondholte. Eerste Jaarboek van de Vereniging het Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam 1951, J. H. de Bussy, Amsterdam, 98-111.
- Breur, K. 1972. Combinatie van radiotherapie en chirurgie bij de behandeling van gezwellen. Inleidende beschouwingen. 21e Jaarboek Kankeronderzoek en kankerbestrijding in Nederland 1971-1972. J. H. de Bussy, Amsterdam.
- Breur, K. 1974. Preoperative irradiation: recent clinical trials. International Cancer Congress in Florence: "Progress in Radiobiology and Radiotherapy".
- Brown, R. L., J. M. Suh, J. E. Scarborough, S. A. Wilkins and R. R. Smith. 1965. Snuff dippers intraoral cancer: Clinical characteristics and response to therapy. *Cancer* 18, 2-13.
- Cachin, Y., R. Blache et P. Tran-Ba-Huy. 1973. Bilan de l'autopsie de 100 malades porteurs de cancer des voies aéro-digestives supérieures (Institute Gustave-Roussy, 1967-68). *Ann. d'Oto-Laryngol.* 90, 275-283.
- Cady, B. 1970. Evaluation of neck masses. *Surg. Clin. North Am.* 50, 559-566.
- Cady, B. 1971. Carcinoma of the oral cavity. Evaluation and management. *Surg. Clin. North Am.* 51, 537-551.
- Cady, B. and D. Catlin. 1969. Epidermoid carcinoma of the gum. A 20-year survey. *Cancer* 23, 551-569.
- Cernéa, P., Cl. Brochériou, M. de Heaulme, J. Bertrand, P. Barrelier, Tribondeau, H. Szpirglas et C. Chastang. 1975. Métastases, deuxième cancers et deuxième localisations des carcinomes épidermoïdes du plancher de la bouche. In: Les cancers du plancher de la bouche. Coordonnateur P. Cernéa, Masson et Cie, Paris, 129-135.
- Cernéa, P., F. Guilbert et H. Szpirglas. 1975. Introduction à l'étude des carcinomes du plancher buccal. In: Les cancers du plancher de la bouche. Coordonnateur P. Cernéa, Masson et Cie, Paris, 1-4.
- Cernéa, P., J. M. Vaillant, F. Guilbert, C. Rouchon, A. Chanterelle, J. C. Bertrand, H. Szpirglas et C. Chastang. 1975. Carcinomes épidermoïdes du plancher buccal. Etude statistique et résultats des curages ganglionnaires. In: Les Cancers du plancher de la bouche. Coordonnateur P. Cernéa, Masson et Cie, Paris, 76-81.
- Compos, J. L., I. Lampe and J. V. Fagos. 1971. Radiotherapy of carcinoma of the floor of the mouth. *Radiology* 99, 677-682.
- Conley, J. J. 1954. Surgical treatment of cancer of the tongue, floor of the mouth and alveolus. *Acta (UICC), vol. X, no. 4, 233-245.*
- Cook, G. B. 1966. A comparison of single and multiple primary cancers. *Cancer* 19, 959-966.
- Crile, G. W. 1906. Excision of cancer of the head and neck. *JAMA* 47, 1780-1789.
- Daly, T. E., J. B. Drane and W. S. MacComb. 1972. Management of problems of the teeth and jaw in patients undergoing irradiation. *Am. Journ. Surg.* 124, 539-543.
- Dargent, M. et J. Papillon. 1947. Le cancer au plancher de la bouche. *Bulletin du cancer* T 34, 116-152.
- Dargent, M. et J. Papillon. 1955. Le cancer du plancher de la bouche. Masson et Cie, Paris.
- Delemarre, J. F. M. 1970. De betekenis van de plaveiselcellige hyperplasie van het larynx-epitheel. Academisch Proefschrift Gemeentelijke Universiteit, Amsterdam.
- Dikkenberg, G. 1973. Persoonlijke mededelingen.
- Doll, R., C. Muir and J. Waterhouse. 1975. Cancer incidence in five continents - volume II, UICC, Geneva.
- Donegan, W. L. and H. S. Harris. 1972. Factors influencing the success of arterial infusion chemotherapy for cancer of the head and neck. *Am. Journ. Surg.* 123, 549-559.
- Einhorn, J. and J. Wersäll. 1967. Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. *Cancer* 20, 2189-2193.
- Farr, H. W. and K. Arthur. 1972. Epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx 1960-1964. *The Journ. of Laryngol. and Otol.* 86, 243-253.
- Fayos, J. V. 1972. Management of squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Am. Journ. Surg.* 123, 706-711.
- Fédération Dentaire Internationale. 1972. Early detection of oral cancer. A. Sijthoff, Den Haag.
- Feind, C. R. and R. M. Cole. 1968. Cancer of the floor of the mouth and its lymphatic

- spread. *Am. Journ. Surg.* 116, 482-486.
- Fells, A. 1908. Remarks on cancer of mouth in Southern India, with analysis of 209 operations. *Brit. Med. Journ.* 1, 1357-1358.
- Flamant, R., O. Lasserre, P. Lazar, J. Leguerinais, P. Denoix and D. Schwartz. 1964. Differences in sex ratio according to cancer site and possible relationship with use of tobacco and alcohol. Review of 65,000 cases. *Journal of the National Cancer Institute* 32, 1309-1314.
- Fletcher, G. H. 1974. Radiation therapy and subclinical disease. In: Neoplasia of head and neck. 17th annual clinical conference on cancer, 1972, Houston, Texas. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago.
- Flynn, M. B. and C. Moore. 1974. Marginal resection of the mandible in the management of squamous cancer of the floor of the mouth. *Am. Journ. Surg.* 128, 490-493.
- Folsom, T. C., C. P. White, L. Bromer, H. F. Canby and G. E. Garrington. 1972. Oral exfoliation study: review of the literature and report of a three-year study. *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.* 33, 61-74.
- Frank, R. M., J. Herdly and E. Philippe. 1965. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *JADA* 70, 868-883.
- Franzén, S. 1974. Thin needle aspiration biopsy in clinical oncology. *Frontiers of radiation therapy and oncology* 9, 42-52, Karger, Basel.
- Freckman, H. A. 1972. Results in 169 patients with cancer of the head and neck treated by intra-arterial infusion therapy. *Am. Journ. Surg.* 124, 501-509.
- Gaisford, J. C., D. C. Hanna, R. B. Atwell and J. L. Terry. 1960. Evaluation of radical neck dissection and jaw reconstructions. *Plast. Reconstr. Surg.* 25, 39-44.
- Haam, E. von. 1965. The historical background of oral cytology. *Acta Cyt.* 9, 270-273.
- Hahn, W., K. Morgenroth and H. Themann. 1961. Pre-cancerous changes in the oral cavity. *Int. Dent. Journ.* 11, 343-362.
- Hanks, G. E., M. A. Bagshaw and H. S. Kaplan. 1969. The management of cervical lymph node metastasis by megavoltage radiotherapy. *Am. Journ. Roentgenol.* 105, 74-82.
- Hanna, D. C. 1969. The composite operation. In: Symposium on cancer of the head and neck (vol. II), J. C. Gaisford, C.V. Mosby Company, St. Louis.
- Harrold jr., Ch. C. 1971. Management of cancer of the floor of the mouth. *Am. Journ. Surg.* 122, 487-493.
- Helfrich, G. B., M. E. Nickels, A. El-Domeiri and T. K. DasGupta. 1972. Management of cancer of the floor of the mouth. *Am. Journ. Surg.* 124, 559-562.
- Henschke, U. K., E. L. Frazell, B. S. Hilaris, J. J. Nickson, H. R. Tollefsen, E. W. Strong. 1966. Value of preoperative X-ray therapy as an adjunct to radical neck dissection. *Radiology* 86, 450-453.
- Hoye, R. C., K. McD. Herrold, R. R. Smith and L. B. Thomas. 1962. A clinicopathological study of epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer* 15, 741-749.
- Hutter, R. V. P. and F. P. Gerold. 1966. Cytodiagnosis of clinically inapparent oral cancer in patients considered to be high risks. A preliminary report. *Am. Journ. Surg.* 112, 541-546.
- Inovage, J. and J. Bánóczy. 1961. The role of electric potential differences in the etiology of chronic diseases of the oral mucosa. *Journ. of Dent. Research* 40, 884-890.
- Jepsen, A. and J. E. Winther. 1965. Mykotic infection in oral leukoplakia. *Acta Odont. Scand.* 23, 239-253.
- Jessé, R. H. 1973. Combined therapy of upper jaw tumors. Voordracht gecombineerde Brits-Nederlandse vergadering hoofd-hals oncologie, Groningen.
- Jesse, R. H., H. T. Barkley, R. D. Lindberg and G. H. Fletcher. 1970. Cancer of the oral cavity. Is elective neck dissection beneficial? *Am. Journ. Surg.* 120, 505-508.
- Jong, P. C. de en D. J. Blonk. 1977. Cytologische diagnostiek van halszwellingen. Ontwikkelingen in de oncologie van het hoofd-halsgebied, Mondeel-Offsetdrukkerij, Amsterdam, 41-63.
- Jortay, A. 1974. Les complications de l'évidement complet du cou et leur prévention. *Acta Chir. Belg.* 73, 385-411.
- Keller, A. Z. 1967. Cirrhosis of the liver, alcoholism and heavy smoking associated with cancer of the mouth and pharynx. *Cancer* 20, 1015-1022.
- Keller, A. Z. and M. Terris. 1965. The association of alcohol and tobacco with cancer of the mouth and pharynx. *Am. Journ. Public Health* 55, 1578-1585.
- Ketcham, A. S., H. Wexler and N. Mantel. 1963. Effects of alcohol in mouse neoplasia. *Cancer Res.* 23, 667-670.
- Kissin, B. 1975. Epidemiologic investigations of possible biological interactions of alcohol and cancer of the head and neck. *Ann. New York Acad. Science* 252, 374-377.
- Lal, D. 1953. Diffuse oral submucous fibrosis. *Journ. All. India Dent. Ass.* 26, 1-3.
- Larson, D. G., S. R. Lewis, A. S. Rapperport, C. R. Coers and T. G. Blocken. 1965. Lymphatics of the mouth and neck. *Am. Journ. Surg.* 110, 625-630.
- Lawrence jr., W., J. J. Terz and C. Rogers. 1974. Preoperative irradiation for head and neck cancer: a prospective study. *Cancer* 33, 318-323.
- Lee, E. S. and J. S. P. Wilson. 1973. Carcinoma involving the lower alveolus. An appraisal of past results and an account of current management. *Brit. Journ. Surg.* 60, 85-107.
- Lemon, F. R., R. T. Walden and R. W. Woods. 1964. Cancer of the lung and mouth in seventh day adventists. *Cancer* 17, 486-497.
- Levin, M. L., L. C. Kress and H. Goldstein. 1942. Syphilis and cancer. *New York State Journ. Med.* 42, 1737-1744.
- Lichtveld, P. L. M. and G. B. Snow. 1973. Reconstruction by means of pedicled skin flaps in the head and neck region. *Arch. Chir. Neerl.* 25, 379-391.
- Lindberg, R. 1972. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29, 1446-1449.
- Lopes Cardozo, P. 1958. Praktische cytologie voor de huisarts. Stafleu, Leiden.
- Lopes Cardozo, P. 1976. Atlas of clinical cytology. Targa b.v., 's Hertogenbosch.
- MacComb, W. S., G. H. Fletcher and J. E. Healey Jr. 1967. Intra-oral cavity. In: W. S. MacComb and G. H. Fletcher, Cancer of the head and neck, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 4, 89-151.
- MacFee, W. F. 1959. Carcinoma of the floor of the mouth; clinical observations and surgical treatment. *Ann. Surg.* 149, 172-187.
- Marchetta, F. C., K. Sako and F. Camp. 1965. Multiple malignancies in patients with head and neck cancer. *Am. Journ. Surg.* 110, 537-541.
- Marchetta, F. C. and K. Sako. 1966. Results of radical surgery for intra-oral carcinoma related to tumor size. *Am. Journ. Surg.* 112, 554-557.
- Marchetta, F. C., K. Sako and W. Maxwell. 1967. Complications after radical head and neck surgery performed through previously irradiated tissues. *Am. Journ. Surg.* 114, 835-838.
- Marchetta, F. C., K. Sako and J. B. Murphy. 1971. The periosteum of the mandible and intra-oral carcinoma. *Am. Journ. Surg.* 122, 711-713.
- Marciani, R. D. and R. A. Plezia. 1974. Osteoradionecrosis of the mandible. *Journ. Oral Surg.* 32, 435-440.
- Martin, H. and C. E. Koop. 1942. The precancerous mouth lesions of avitaminosis B. *Am. Journ. Surg.* 57, 195-225.
- Martínez, I. 1969. Factors associated with cancer of the oesophagus, mouth and pharynx in Puerto Rico. *Journ. Nat. Cancer Inst.* 42, 1069-1094.
- Meinsma, L. 1972. Roken en gezondheid nu. Bewerking van het rapport van de Royal College of Physicians of England. Strengtholt, Naarden.
- Merrill, R. G. 1965. Aethiological aspects of oral cancer. 2nd Conference on Oral Surgery, Copenhagen.
- Millard, D. R., V. Dembrow, E. Shocket, J. Zavertnik and C. Clinton-Thomas. 1967. Immediate reconstruction of the resected mandibular arch. *Am. Journ. Surg.* 114, 605-613.
- Miller, D. 1973. Cryosurgery for the treatment of neoplasms of the oral cavity. IVth Inter-

national symposium on the locoregional treatment of tumors, Saint-Vincent (It.), sept. 1973.

Moertel, Ch. G., M. B. Dockerty and A. H. Baggenstoss. 1961. Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer* 14, 221-248.

Montgomery, P. W. and E. von Haam. 1951. A study of the exfoliative cytology in patients with carcinoma of the oral mucosa. *Journ. Dent. Res.* 30, 308-315.

Moore, C. 1965. Multiple mouth-throat cancer. *Am. Journ. Surg.* 110, 534-535.

Moore, C. and D. Catlin. 1967. Anatomic origins and locations of oral cancer. *Am. Journ. Surg.* 114, 510-513.

Mullan, S. 1973. Surgical management of pain in cancer of the head and neck. *Surg. Clin. North Am.* 53, 203-210.

National Cancer Institute. 1975. Third National Cancer Survey: Incidence Data. DHEW Publication No. (NIH) 75-787, US Department of Health, Education and Welfare, Monograph 41, Bethesda, Maryland 20014.

Niblock, W. J. 1902. Cancer in India. *Ind. Med. Gaz.* 37, 161-163.

Nichols, R. T. and L. J. Greenfield. 1968. Experience with radical neck dissection in the management of 426 patients with malignant tumors of the head and neck. *Ann. Surg.* 167, 23-34.

Northrop, M., G. H. Fletcher, R. H. Jesse and R. D. Lindberg. 1972. Evolution of neck disease in patients with primary squamous cell carcinoma of the oral tongue, floor of mouth, and palatine arch, and clinically positive neck nodes, neither fixed nor bilateral. *Cancer* 29, 23-30.

O'Brien, P. H., R. Carlson, E. A. Steubner and Ch. T. Staley. 1971. Distant metastases in epidermoid cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 27, 304-307.

Panders, A. K. 1973. Praemaligne afwijkingen van het mondslijmvlies. *Ned. Ver. tot Bev. der Chir. Wetenschappen*, Utrecht, 78-82.

Papanicolaou, G. N. and H. F. Traut. 1943. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. The Common Wealth Found., New York, N.Y.

Pape, H.-D. 1972. Die Früherkennung der malignen Mundschleimhauttumoren unter besonderer Berücksichtigung der exfoliativen Cytologie. Hanser Verlag, München.

Paymaster, J. C. 1962. Some observations on oral and pharyngeal carcinomas in the State of Bombay. *Cancer* 15, 578-584.

Perl, T. Z. 1972. Segmental sagittal splitting of the mandible in the surgical treatment of carcinoma of the floor of the mouth. *Journ. Oral Surg.* 30, 656-657.

Perriman, A. 1973. Oral cancer in Iraq: analysis of 202 cases. *Brit. Journ. Oral Surg.* 11, 146-151.

Pindborg, J. J. 1965. Oral cancer from an international point of view. *Journ. Can. Dent. Ass.* 31, 219-226.

Pindborg, J. J. 1971. Oral leukoplakia. *Austr. Dent. Journ.* 16, 83-93.

Pindborg, J. J. 1972. Submucous fibrosis. *Int. Dent. Journ.* 22, 474-480.

Pindborg, J. J., O. Jöbst, G. Renstrup and B. Roed-Petersen. 1968. Studies in oral leukoplakia. A preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients. *JADA* 76, 767-771.

Pindborg, J. J., F. S. Mehta and D. K. Daftary. 1970. Occurrence of epithelial atypia in 51 Indian villagers with oral submucous fibrosis. *Brit. Journ. Cancer* 24, 253-257.

Porter, E. H. 1971. The local prognosis after radical radiotherapy for squamous carcinoma of the alveolus and of the floor of the mouth. *Clin. Radiol.* 22, 139-143.

Pretzel, M., A. C. Giardina and E. H. Albano. 1964. The effect of liver imbalance on the development of oral tumors in mice following the application of benzpyrene or tobacco tar. *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.* 18, 622-631.

Rahn, A. O. and J. B. Drone. 1967. Dental aspects of the problems, care and treatment of the irradiated oral cancer patient. *JADA* 74, 957-963.

Ramulu, C., M. V. S. Raju, G. Venkatarathnam and C. R. R. M. Reddy. 1973. Nicotine

stomatitis and its relation to carcinoma of the hard palate in reversed smoking of chuttas. *Journ. Dent. Res.* 52, 711-718.

Rankow, R. M. 1968. An atlas of surgery of the face, mouth and neck. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto.

Reddy, C. R. R. M., V. R. Kameswari, C. Ramulu and P. G. Reddy. 1971. Histopathological study of stomatitis nicotina. *Brit. Journ. Cancer* 25, 403-410.

Reverdy, J. et J. Courtial. 1947. Le traitement des cancers du plancher de la bouche à la Fondation Curie de 1924 à 1941. *Bulletin du cancer* T 34, 162-176.

Richard, J. M. and G. B. Snow. 1975. Present role of chemotherapy in head and neck cancer. In: *Cancer of the head and neck, Proceedings of an International symposium, Montreux, Switzerland, April 2-4 1975, Excerpta Medica, Amsterdam*, 14-21.

Richards, G. J. and R. G. Chambers. 1975. Combined therapy in the treatment of carcinomas of the head and neck. In: *Cancer of the head and neck, Proceedings of an International symposium, Montreux, Switzerland, April 2-4 1975, Excerpta Medica, Amsterdam*, 22-32.

Roed-Petersen, B. 1971. Cancer development in oral leukoplakia. Follow-up of 331 patients. *Journ. Dent. Res.* 50, 611-712.

Roed-Petersen, B. and G. Renstrup. 1969. A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing, its application to 560 leukoplakias. *Acta Odont. Scand.* 27, 681-695.

Rosenfeld, L. and J. Callaway. 1963. Snuff dipper's cancer. *Am. Journ. Surg.* 106, 840-845.

Rothman, K. and A. Keller. 1972. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *Journ. Chronic. Dis.* 25, 711-716.

Roux-Berger, J. L., J. Band et J. Courtial. 1949. Cancer de la partie mobile de la langue. Le curage ganglionnaire prophylactique est-il justifié? *Statistique de la Foundations Curie, Mémoires de l'Académie de Chirurgie* 75, 120-126.

Sako, K., R. N. Pradier, F. C. Marchetta and J. W. Pickren. 1964. Fallibility of palpation in diagnosis of metastases to cervical nodes. *Surg. Gynec. Obst.* 118, 989-994.

Sako, K., F. C. Marchetta and R. L. Hayes. 1972. Cryotherapy of intraoral leukoplakia. *Am. Journ. Surg.* 124, 482-484.

Saltzstein, S. L. and A. M. Naham. 1973. Frozen section diagnosis: accuracy and errors, uses and abuses. *Laryngoscope* 83, 1128-1143.

Sandler, H. C. et al. 1963. Oral exfoliative cytology. Veterans Administration, Washington, D.C.

Sanfilippo, L. J., S. L. Lane, P. Sherman, J. Paoporti and F. M. Steichen. 1969. Treatment of advanced cancer of the head and neck with intensive pre-operative irradiation and radical surgery. *Am. Journ. Surg.* 118, 701-707.

Schipper, J. F. A. 1965. Het plaveiselepitheelcarcinoom van de mondholte. *Academisch Proefschrift, Utrecht*.

Schneider, J. J., G. H. Fletcher and H. T. Barkley. 1975. Control by irradiation alone of nonfixed clinically positive lymph nodes from squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, supraglottic larynx, and hypopharynx. *Am. Journ. Roentgenol.* 123, 42-48.

Schwartz, D., O. Lasserre, R. Flamant et J. Lellouche. 1966. Alcohol et cancer. *Europ. Journ. Cancer* 2, 367-372.

Shafer, W. G. and Ch. A. Waldron. 1961. A clinical and histopathologic study of oral leukoplakia. *Surg. Gynec. Obst.* 112, 411-420.

Shear, M. 1972. Erythroplakia of the mouth. *Int. Dent. Journ.* 22, 460-473.

Shear, M. and E. Ichilcik. 1973. Morphologic changes in lymph node deposits of oral squamous carcinoma. *Int. Journ. Oral Surg.* 2, 85-91.

Shedd, D. P., P. B. Hukill and S. Bahn. 1965. In vivo staining properties of oral cancer. *Am. Journ. Surg.* 110, 631-634.

Shedd, D. P., C. F. von Essen, R. R. Connelly and H. Eisenberg. 1968. Cancer of the floor of the mouth in Connecticut, 1935-1959. *Cancer* 21, 97-101.

- Shklar, G., E. Cataldo and I. Meyer. 1970. Reliability of cytologic smear in diagnosis of oral cancer. *Arch. Otolaryngol.* 91, 158-164.
- Simons, J. N., J. K. Masson and O. H. Beahrs. 1963. Results of radical treatment for intra-oral cancer. *Am. Journ. Surg.* 106, 819-825.
- Sindram, P. J. 1973. Intra-arteriële infusie van methotrexaat bij de rat. *Academisch Proefschrift*, Leiden, Mondeel-Offsetdrukkerij, Amsterdam.
- Skolnick, E. M., L. T. Tenta, M. E. Tardy jr. and D. M. Wineingen. 1968. Elective neck dissection in head and neck cancer. *Arch. Otolaryngol.* 87, 471-476.
- Slooten, E. A. van en G. Buwalda. 1963. Indicatiestelling voor halsklierextirpatie bij tongcarcinoom. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 187, 1625-1629.
- Slooten, E. A. van en H. H. Verkerk. 1976. Carcinoma of the floor of the mouth and/or the lower alveolar process. *Panminerva Medica* 18, 175-176, Edizioni Minerva Medica, Torino, Italia.
- Smart, C. R., J. L. Lyon, M. Skolnick, M. L. Wilson, C. B. Edwards and L. R. Cowan. 1974. Cancer of the head and neck in Utah. *Am. Journ. Surg.* 128, 463-465.
- Smith, C. J. 1973. Global epidemiology and aetiology of oral cancer. *Int. Dent. Journ.* 23, 82-93.
- Smith, J. F. 1975. Snuff dippers lesion. A ten year follow-up. *Arch. Otolaryngol.* 101, 276-277.
- Snow, G. B. 1966. Intra-arteriële infusie met cytotoxica bij maligne tumoren speciaal in het stroomgebied van de arteria carotis externa. *Academisch Proefschrift Universiteit van Amsterdam*, Scheltema en Holkema, Amsterdam.
- Sorock, M. L., H. H. Bloom and M. P. Owens. 1969. Results in the management of head and neck cancer. *Surg. Gynec. Obst.* 129, 501-504.
- Southam, J. C. 1970. The extension of squamous carcinoma along the inferior dental neurovascular bundle. *Brit. Journ. Oral Surg.* 7, 137-145.
- Spiessl, B. 1966. Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Thieme Verlag, Stuttgart, 43-49.
- Spiessl, B. 1972. Die klinische Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms nach dem TNM-System. Sammlung der Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich, Berlin.
- Spiro, R. H. and E. L. Frazell. 1968. Evaluation of radical surgical treatment of advanced cancer of the mouth. *Am. Journ. Surg.* 116, 571-577.
- Spiro, R. H., A. E. Alfonso, H. W. Farr and E. W. Strong. 1974. Cervical node metastasis from epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Am. Journ. Surg.* 128, 562-567.
- Spratt, J. S. and M. G. Hoag. 1966. Incidence of multiple primary cancers per man-year of follow-up: 20-year review from the Ellis Fischel State Cancer Hospital. *Ann. Surg.* 164, 775-784.
- Srivastava, S. P. 1975. Carcinoma of cheek and gums. Cancer of the head and neck. Proceedings of an International symposium, Montreux, Switzerland, Excerpta Medica, Amsterdam, 160-167.
- Stark, R. B. 1972. Oral cancer: reconstruction and rehabilitation. *Cancer* 22, 303-307.
- Steensma, D. J. 1971. Het plaveiselcelcarcinoom van de tong. *Academisch Proefschrift*, Groningen, Van Gorcum en Comp. N.V., Assen.
- Stichting Medische Registratie. 1972. Kanker naar localisatie. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 116, 244-246.
- Strong, E. W. 1969. Preoperative radiation and radical neck dissection. *Surg. Clin. North-Am.* 49, 271-276.
- Strong, E. W., U. K. Henschke, J. J. Nickson, E. L. Frazell, H. R. Tollefsen and B. S. Hilaris. 1966. Preoperative X-ray therapy as an adjunct to radical neck dissection. *Cancer* 19, 1509-1516.
- Strong, M. S., Ch. W. Vaughan and J. S. Ineze. 1968. Toluidine blue in the management of carcinoma of the oral cavity. *Arch. Otolaryngol.* 87, 527-531.
- Sullivan, R. D., E. Miller and M. P. Sikes. 1959. Antimetabolite-metabolite combination cancer chemotherapy (effects of intra-arterial methotrexate intramuscular citrovorum factor therapy in human cancers). *Cancer* 12, 1248-1262.
- Sundby, P. 1967. Alcoholism and mortality. Publ. no. 6, Nat. Inst. for Alcohol Research, Universitetsforlaget, Oslo.
- Suri, K., H. M. Goldman and H. Wells. 1971. Carcinogenic effect of a dimethyl sulphoxide extract of betel nut on the mucosa of the hamster buccal pouch. *Nature* 230, 383-384.
- Thomas, G. W. 1970. Causes of death in patients with oral cancer. *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.* 30, 817-823.
- Thomsen, J., J. C. Andreassen and C. Bangsbo. 1973. Fine-needle aspiration biopsy of tumors of head and neck. *Journ. of Laryngol. and Otol.* 87, 1211-1216.
- Topazian, D. S. 1961. Distant metastases in oral cancer. *Oral Surg., Oral Med., Oral Path.* 14, 705-711.
- Turner, P. E. 1923. Betel chewing and cancer. *Brit. Med. Journ.* 2, 734-739.
- Umiker, W. O., J. Lampe, R. Knapp and J. J. Hinxiker. 1960. Oral smears in the diagnosis of carcinoma and premalignant lesions. *Oral Surg.* 13, 897-705.
- Vahidy, N. A., S. H. M. Zaidi and N. A. Jafarey. 1972. Toluidine blue test for detection of carcinoma of the oral cavity: an evaluation. *Journ. Surg. Oncol.* 4, 424-438.
- Vincent, R. G. and F. Marchetta. 1963. The relationship of the use of tobacco and alcohol to cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Am. Journ. Surg.* 106, 501-505.
- Vitale, J. J. and L. S. Gottlieb. 1975. Alcohol and alcohol-related deficiencies as carcinogens. *Cancer Res.* 35, 3336-3338.
- Vogler, W. R., W. J. Lloyd and B. K. Milmore. 1962. A retrospective study of etiological factors in cancer of the mouth, pharynx and larynx. *Cancer* 15, 246-258.
- Waldrom, C. A. and W. C. Shafer. 1960. Current concept of leukoplakia. *Intern. Dent. Journ.* 10, 350-360.
- Ward, G. E., M. T. Edgerton, R. G. Chambers and D. M. McKee. 1959. Cancer of the oral cavity and pharynx and results of treatment by means of the composite operation (in continuity with radical neck dissection). *Ann. Surg.* 150, 202-220.
- Weisberger, D. 1957. Precancerous lesions. *JADA* 54, 507-508.
- Wizenberg, M. J., F. G. Bloedorn, S. Weiner and J. R. Gracia. 1972. Radiation therapy in the management of lymph node metastases from head and neck cancers. *Am. Journ. Roentgenol.* 114, 76-82.
- World Health Organization. 1964. Cancer agents that surround us. *World Health*, No. 9, 16-17.
- Wynder, E. L., J. J. Bross and R. M. Feldman. 1957. A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer* 10, 1300-1323.
- Wynder, E. L. and K. Mabuchi. 1972. Etiological and preventive aspects of human cancer. *Prev. Med.* 1, 300-334.
- Zarem, H. A. 1973. The management of complications in head and neck surgery. *Surg. Clin. North-Am.* W. B. Saunders Company, Philadelphia.

BIJLAGE 1 Onderzoekschema voor verzameling en rangschikking van de gegevens over maligne neoplasmata in het gebied van mondbodem en onderkaak

1e ponskaart (1-80)

1-7*	Statusnummer:		jaar/poliklinieknummer
8	Leeftijd:	1	jonger dan 60 jaar
		2	60-69 jaar
		3	70 jaar en ouder
9	Geslacht:	1	man
		2	vrouw
10	Gezondheid:	1	goed
		2	slecht
		9	onbekend
11	Duur der klachten:	1	minder dan 3 maanden
		2	variërend van 3-5 maanden
		3	6 maanden of meer
		9	onbekend
12	Vroeger in het gebied van mondbodem en onderkaak bestraald:	1	niet
		2	wel
		9	onbekend
13	Elders voor de tumor behandeld:	1	chirurgisch adequaat
		2	chirurgisch inadequaar
		3	bestraald
		4	bestraald inadequaar
		5	chirurgisch + bestraald = adequaat
		6	chirurgisch + bestraald = inadequaar
		7	niet behandeld
		8	wel behandeld, maar onbekend welke therapie
		9	onbekend
14	Intoxicatie:	1	tabak
		2	alcohol
		3	tabak + alcohol
		7	geen
		9	onbekend

*De cijfers geven het vakje of de vakjes op de ponskaart aan.

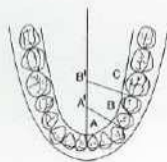
- 15 Interne afwijkingen:
- 1 diabetes, geen Plummer-Vinson
 - 2 Plummer-Vinson, geen diabetes
 - 3 diabetes + Plummer-Vinson
 - 4 diabetes, Plummer-Vinson onbekend
 - 5 Plummer-Vinson, diabetes onbekend
 - 6 geen diabetes, Plummer-Vinson onbekend
 - 7 geen diabetes, geen Plummer-Vinson
 - 8 geen Plummer-Vinson, diabetes onbekend
 - 9 beide onbekend

- 16 Luesreacties:
- 1 negatief
 - 2 positief
 - 9 onbekend (niet gedaan)

- 17 Andere mucosa-afwijkingen:
- 1 leukoplakie
 - 2 submukeuze fibrose
 - 3 lichen planus
 - 4 morbus Bowen
 - 5 combinatie van deze afwijkingen
 - 7 geen verdere mucosa-afwijkingen
 - 9 onbekend

- 18 Gebit (in de onderkaak):
- 1 edentaat
 - 2 slecht en onbruikbaar
 - 3 redelijk-goed
 - 9 onbekend

- 19 Lokalisatie in sagittale



- 1 A
- 2 B
- 3 C
- 4 A + B
- 5 B + C
- 6 A + B + C
- 7 geen tumor lokaal
- 9 onbekend

- 20 Mediaanlijnoverschrijding:
- 1 bij A over de mediaanlijn
 - 2 bij B over de mediaanlijn
 - 3 bij C over de mediaanlijn
 - 4 bij A + B over de mediaanlijn
 - 5 bij B + C over de mediaanlijn
 - 6 bij A + B + C over de mediaanlijn
 - 7 niet over de mediaanlijn
 - 9 onbekend

- 21 Lokalisatie in sagittale + transversale richting (zie ook fig. 8A, B)

- 1 mondbodem
- 2 kaak
- 3 mondbodem + tong
- 4 mondbodem + kaak
- 5 kaak + wang
- 6 mondbodem + kaak + wang
- 7 mondbodem + kaak + tong
- 8 mondbodem + kaak + wang + tong
- 9 onbekend

- 22 Relatie tumor/gebit:
- 1 tumor alleen in het betande deel van de onderkaak
 - 2 alleen in het onbetande deel van de onderkaak
 - 3 in het betande en onbetande deel
 - 7 los van de kaak
 - 9 onbekend

- 23 Aspect tumor:
- 1 exofytisch en/of verrukeus
 - 2 ulcererend
 - 3 ulcererend + invasief
 - 4 grotendeels submukeus (= invasief)
 - 9 onbekend

- 24 Infiltratie in de omgeving:
- 1 gering
 - 2 matig
 - 3 sterk
 - 9 onbekend

- 25 Groeisnelheid (verdubbeling van het volume):
- 1 verdubbeling in meer dan 4 maanden
 - 2 verdubbeling tussen 6 weken en 4 maanden
 - 3 verdubbeling in minder dan 6 weken
 - 9 onbekend

- 26 Relatie tumor/onderkaak:
- 1 afstand tumor-onderkaak groter dan 1,5 cm
 - 2 afstand tumor-onderkaak 1,5-0 cm, maar nog los van de onderkaak
 - 3 afstand tumor-onderkaak 1,5-0 cm, maar reeds met de onderkaak verbonden
 - 4 aan de kaak vastzittend
 - 9 onbekend

- 27 TNM-systeem:
- 1 T₁
 - 2 T₂
 - 3 T₃
 - 4 T₄
 - 5 T₃S
 - 7 T₀
 - 9 onbekend

28		1	N _{1a}
		2	N _{1b}
		3	N _{2a}
		4	N _{2b}
		5	N ₃
		7	N ₀
		9	onbekend
29	Metastasen op afstand (M):	1	alleen op thoraxfoto, elders niet
		2	op thoraxfoto, elders onbekend
		3	op thoraxfoto + elders
		4	niet op thoraxfoto, wel elders
		5	geen thoraxfoto gemaakt, wel metastasen bekend
		7	geen metastasen — M ₀ (röntgenologisch en klinisch onderzoek)
30	Diagnose:	9	onbekend (geen thoraxfoto gemaakt)
		1	goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom
		2	matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom
		3	slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom
		4	ongedifferentieerd carcinoom
		5	adenocarcinoom
		6	basale-cellencarcinoom
		7	geen tumor
		8	andere maligne tumoren, o.a. melanoom
31	Botdestructie op de röntgenfoto's van:	9	onbekend (o.a. geen proefexcisie)
		1	corticalis: scherp begrensd
		2	corticalis: niet scherp begrensd
		3	corticalis + spongiosa: scherp begrensd
		4	corticalis + spongiosa: niet scherp begrensd
		7	röntgenologisch geen botdestructie
32	Tijdstip van behandeling:	9	geen röntgenfoto's gemaakt
		1	tot 1960
		2	van 1960-'65
33	Therapie Curabiliteit van de tumor volgens de huidige opvattingen:	3	na 1965
		1	wel curabel
		2	dubieus curabel
34	I. Primaire tumor Chirurgische therapie: (A)	3	niet curabel
		1	coagulatie (alleen)
		2	coagulatie als onderdeel van de behandeling
		3	coagulatie palliatief
		7	geen coagulatie
		9	onbekend

35	(B)	1	excisie mucosa
		2	excisie mucosa + openen onderkaak
		3	excisie mucosa + periost
		4	excisie mucosa + periost + openen onderkaak
		5	excisie mucosa + marginale botresectie
		6	excisie mucosa + marginale botresectie + openen onderkaak
		7	excisie mucosa + continuïteitsresectie
		9	geen chirurgische therapie
36	Radiotherapie: (C)	1	radiotherapie curatief opgezet — volgens huidige opvattingen adequaat
		2	radiotherapie curatief opgezet — volgens huidige opvattingen inadequaat
		3	radiotherapie palliatief
		4	preoperatieve radiotherapie
		5	postoperatieve radiotherapie
		6	pre- + postoperatieve radiotherapie
		7	geen radiotherapie
37	Chemotherapie: (D)	1	onderdeel van curatieve behandeling, per os
		2	onderdeel van curatieve behandeling, per infuus
		3	palliatief per os
		4	palliatief per infuus
		5	per os + per infuus, curatief
		6	per os + per infuus, palliatief
		7	geen cytostatica
38	II. Regionaire lymfeklieren Chirurgische therapie: simultaan met de behandeling van de primaire tumor (E)	1	uitruimen suprahyoïdale driehoek (SHKE) homolateraal
		2	SHKE bi- of contralateraal
		3	volledige halsklierextirpatie (HKE) homolateraal
		4	HKE bi- of contralateraal
		5	HKE homolateraal + SHKE contralateraal
		6	HKE contralateraal + SHKE homolateraal
		7	geen chirurgische behandeling
39	na behandeling van de primaire tumor (maar deel daarvan uitmakend (F)	1	SHKE homolateraal
		2	SHKE bi- of contralateraal
		3	HKE homolateraal
		4	HKE bi- of contralateraal
		5	HKE homolateraal + SHKE contralateraal
		6	HKE contralateraal + SHKE homolateraal
		7	geen chirurgische behandeling

40	bij later manifest wordende metastasen	(G)	1	SHKE homolateraal
			2	SHKE bi- of contralateraal
			3	HKE homolateraal
			4	HKE bi- of contralateraal
			5	HKE homolateraal + SHKE contralateraal
			6	HKE contralateraal + SHKE homolateraal
			7	geen chirurgische behandeling
41	Radiotherapie:	(H)	1	radiotherapie curatief opgezet — volgens huidige opvattingen adequaat
			2	radiotherapie curatief opgezet — volgens huidige opvattingen inadequaar
			3	radiotherapie palliatief
			4	preoperatieve radiotherapie
			5	postoperatieve radiotherapie
			6	pre- + postoperatieve radiotherapie
			7	geen radiotherapie
42	Chemotherapie:	(I)	1	onderdeel van curatieve behandeling, per os
			2	onderdeel van curatieve behandeling, per infuus
			3	palliatief, per os
			4	palliatief, per infuus
			5	per os + per infuus, curatief
			6	per os + per infuus, palliatief
			7	geen cytostatica
43	Pathologische anatomie (betreft de radicaliteit van de operatie): mucosa		1	radicaal
			2	niet-radicaal
			3	dubieus
			4	niet of onvoldoende beoordeeld
			7	geen mucosa geëxcideerd
44	bot		1	radicaal
			2	niet-radicaal
			3	dubieus
			4	niet of onvoldoende beoordeeld
			7	geen botresectie
45	regionaire lymfeklieren homolateraal		1	radicaal
			2	niet-radicaal
			3	dubieus
			4	niet of onvoldoende beoordeeld
			7	geen klierextirpatie gedaan

46	regionaire lymfeklieren contralateraal		1	radicaal
			2	niet-radicaal
			3	dubieus
			4	niet of onvoldoende beoordeeld
			7	geen klierextirpatie gedaan
47	Aanwezigheid van tumorcellen in: bot		1	in periost
			2	in corticalis
			3	in corticalis + spongiosa
			4	dubieuze infiltratie
			5	niet of onvoldoende beoordeeld
48	klieren homolateraal (klieren hoog)		7	geen tumorcellen in bot
			9	geen botresectie gedaan
			1	micro-invasie
			2	macro-invasie
			3	infiltratie in omgeving (kapselperforatie)
49	(klieren midden)		4	dubieus
			5	niet of onvoldoende beoordeeld
			7	klieren vrij
			9	geen klierextirpatie gedaan
			idem	
50	(klieren laag)		idem	
			idem	
			idem	
			idem	
			idem	
51	klieren contralateraal (klieren hoog)		idem	
			idem	
			idem	
			idem	
			idem	
52	(klieren midden)		idem	
			idem	
			idem	
			idem	
			idem	
53	(klieren laag)		idem	
			idem	
			idem	
			idem	
			idem	
54	Reconstructie:		1	wel
			2	niet nodig daar er geen continuïteitsresectie van de onderkaak was gedaan
			7	geen reconstructie hoewel er continuïteitsresectie was gedaan
			idem	
			idem	
55	Reactie op de ingestelde therapie:		1	goed
			2	dubieus
			3	geen of nauwelijks
			4	behandeling geweigerd
			5	palliatieve therapie
			7	geen therapie, omdat het proces volkomen incurabel was
			9	onbekend

56	Complicatie als gevolg van de therapie:	1 chirurgische therapie 2 radiotherapie 3 chemotherapie 4 chirurgische therapie + radiotherapie 5 chirurgische therapie + chemotherapie 6 radiotherapie + chemotherapie 7 geen complicaties 8 complicaties bij de reconstructie 9 onbekend
	Ziekteverloop (aangegeven in maanden na de eerste behandeling; 9 9 betekent geen recidief of nieuwe tumor):	
57, 58	mucosa	recidief
59, 60		nieuwe tumor
61, 62	bot	recidief
63, 64	lymfeklieren homolateraal	later manifest wordende metastasen
65, 66		recidief
67, 68		metastasen in ander kliergebied dan behandelde
69, 70	lymfeklieren contralateraal	later manifest wordende metastasen
71, 72		recidief
73, 74		metastasen in ander kliergebied dan behandelde
75	Aantal behandelingen na de eerste behandeling:	
76	Metastasen op afstand:	1 0-2 maanden 2 3-5 maanden 3 6-8 maanden 4 9-11 maanden 5 12-24 maanden 6 25-36 maanden (of langer) 7 geen metastasen 8 metastasen bij binnenkomst 9 onbekend
77	Verloop	1 kort na de operatie overleden (< 2 weken) 2 aan tumor overleden — recidief 3 aan tumor overleden — metastasen 4 aan tumor overleden — metastasen + recidief 5 aan intercurrente ziekten met tumor overleden 6 aan intercurrente ziekten zonder tumor overleden 7 na 3 jaar in leven (zonder tumor) 8 overleden doordat de tumor incurabel was 9 onbekend

78, 79 Aantal maanden dat verlopen is tussen behandeling en overlijden of de lengte van de follow-up:

80	Obductie:	1 geen tumor 2 lokale tumor 3 metastasen 4 lokale tumor + metastasen 5 niet op tumor gelet 6 elders gedaan, geen verslag ontvangen 7 geen obductie 9 onbekend
----	-----------	--

2e ponskaart (1-13)

1-7 Klinieknummer

8	Microscopie: differentiatie	1 goed 2 matig 3 slecht 7 geen biopsie 9 niet te beoordelen, niet te classificeren
9	wijze van groei	1 exofytisch 2 endofytisch 7 geen biopsie 9 niet te beoordelen, niet te classificeren
10	wijze van infiltratie	1 en masse 2 papillair 3 sprieten, strengen 7 geen biopsie 9 niet te beoordelen, niet te classificeren
11	polymorfie	1 weinig 2 matig 3 veel 7 geen biopsie 9 niet te beoordelen, niet te classificeren
12, 13	mitosen	aantal mitosen per 10 gezichtsvelden 7 7 geen biopsie 9 9 niet te beoordelen, niet te classificeren

BIJLAGE 2 Schema om de gegevens over maligne neoplasmata in het gebied van mondbodem en onderkaak in code vast te leggen

Statusnummer				
Leeftijd				
Geslacht				
Gezondheid				
Duur der klachten				
Vroeger bestraald				
Elders behandeld				
Intoxicatie				
Interne afwijkingen				
Luesreacties				
Andere mucosa-afwijkingen				
Gebit				
Lokalisatie (horizontaal)				
Mediaanlijnoverschijding				
Lokalisatie (sagittaal + transversaal)				
Relatie tumor/gebit				
Aspect tumor				
Infiltratie in de omgeving				
Groeisnelheid				
Relatie tumor/onderkaak				
T	}	TNM-indeling		
N				
M				
Pathologisch-anatomische diagnose				
Botdestructie op röntgenfoto's				
Tijdstip van behandeling				
Curabiliteit				
Coagulatie	A	}	Behandeling primaire tumor	
Chirurgische therapie	B			
Radiotherapie	C			
Chemotherapie	D			
Chirurgische behandeling simultaan met primaire tumor		E	}	Behandeling regionale lymfeklieren
Chirurgische behandeling na behandeling primaire tumor		F		
Chirurgische behandeling bij later manifest wordende metastasen		G		
Radiotherapie		H		
Chemotherapie		I		
Radicaliteit mucosa				
Radicaliteit bot				
Radicaliteit regionale lymfeklieren homolateraal				
Radicaliteit regionale lymfeklieren contralateraal				
Tumorcellen in bot				
Tumorcellen in hoge klieren — homolateraal				
Tumorcellen in midden klieren — homolateraal				
Tumorcellen in lage klieren — homolateraal				
Tumorcellen in hoge klieren — homolateraal				
Tumorcellen in midden klieren — contralateraal				
Tumorcellen in lage klieren — contralateraal				
Reconstructie				
Reactie op therapie				

198

Zoals in paragraaf 9.1 vermeld wordt, zal in deze bijlage de opzet van het statistische onderzoek beschreven worden. In het eerste deel (a, b, c) wordt nader ingegaan op de samenhang tussen de factoren, het tweede deel behandelt de verlooptoets en het derde deel de follow-up.

1 Verband tussen twee factoren, gecorrigeerd voor andere factoren

Bij onderzoek naar het verband tussen twee factoren (bijvoorbeeld A en B) moet altijd worden nagegaan of andere factoren (C, D, etc.) hierop van invloed zijn. Aan de hand van 3 voorbeelden wordt de situatie toegelicht.

a. Factoren A en B vertonen een schijnbaar verband, doordat zowel A als B samenhangt met factoren C, D, etc. In onze patiëntengroep is het verband N-stadium/mate van infiltratie (klinisch) (par. 9.2.3) daarvan een voorbeeld. Ongesplitst $P = 0,047$ en gesplitst naar T-stadium $P = 0,69$ (tabel 61A, B).

TABEL 61

Verband N-stadium/mate van infiltratie (klinisch), gesplitst naar T-stadium.

	A. T ₁₋₃			B. T ₄			C. T ₁₋₄		
Verdachte klieren (N _{1b, 2b} en N ₃)	neen	ja	tot.	neen	ja	tot.	neen	ja	tot.
Geringe-matige infiltratie	18	8	26	6	10	16	24	18	42
Sterke infiltratie	2	1	3	33	50	83	35	51	86
Totaal	20	9	29	39	60	99	59	69	128

Het schijnbare verband was ontstaan, doordat in het T₄-stadium zowel sterke infiltratie (83/99 tegen 3/29) als verdachte klieren (60/99 tegen 9/29) vaak voorkwamen. Andersom laat tabel 61 zien dat het verband T-/N-stadium niet verklaard kan worden door de mate van infiltratie (klinisch): zowel bij geringe-matige als bij sterke infiltratie kwamen vaker verdachte klieren bij het T₄-stadium voor (10/16 tegen 8/26, respectievelijk 50/83 tegen 1/3).

b. Het verband tussen factor A en B blijft in het ongesplitste materiaal verborgen (verdoezeld), doordat beide factoren in tegengestelde richting samenhangen met factoren C, D, etc. Ongesplitst lijkt er geen verband te bestaan tussen mate van infiltratie (klinisch)/delay $P = 0,59$, gesplitst naar groeisnelheid (en verband tumor/gebit) $P = 0,0077$; zie paragraaf 9.2.1 en tabel 62.

Bij gelijke groeisnelheid blijkt de infiltratie sterker te zijn bij lang dan bij

TABEL 62

Verband mate van infiltratie (klinisch)/delay, gesplitst naar groeisnelheid (verdubbeling van het volume van de tumor in > 6 weken of ≤ 6 weken).

Verdubbelingstijd	A. > 6 weken				B. ≤ 6 weken				C. Totaal			
Delay	<3m	3-5m	≥6m	tot.	<3m	3-5m	≥6m	tot.	<3m	3-5m	≥6m	tot.
Geringe-matige infiltratie	5	3	14	22	16	2	1	19	21	5	15	41
Sterke infiltratie	0	3	9	12	33	22	18	73	33	25	27	85
Totaal	5	6	23	34	49	24	19	92	54	30	42	126

kort delay. In het ongesplitste materiaal (tabel 62C) blijft het verband verborgen, doordat snel groeiende tumoren sterk infiltreren en een kort delay hebben.

c. De samenhang tussen factoren A en B kan afhankelijk zijn van factoren C, D, etc. (interactie). Hoewel niet systematisch naar dit verschijnsel gezocht werd, kan daarvan toch een voorbeeld gegeven worden: interactie van lokalisatie in horizontale richting op het verband aantal mitosen/delay (tabel 63).

TABEL 63

Interactie van lokalisatie in horizontale richting op het verband aantal mitosen/delay.

Delay	A/A + B			Elders		
	<3m	≥3m	tot.	<3m	≥3m	tot.
0-9 mitosen per 10 gezichtsvelden	15	10	25	16	31	47
≥ 10 mitosen per 10 gezichtsvelden	8	16	24	13	11	24
Totaal	23	26	49	29	42	71

Uit de tabel blijkt dat bij lokalisatie van de tumor voor in de mond (A/A + B) de factor 'veel mitosen' samenhangt met een lang delay, en achter in de mond (elders) daarentegen met een kort delay.

Wanneer twee factoren (A en B) samenhangen met één of meer andere factoren (C, D, etc.) moet men er dus steeds op bedacht zijn dat een schijnbaar (voorbeeld 1a) of een verborgen (voorbeeld 1b) verband optreedt. Het voorbeeld van interactie (1c) kan voorkomen, onafhankelijk van het al of niet bestaan van een verband van A en/of B met C, D, etc.

Het is ondoenlijk en vaak ook niet zinvol bij onderzoek van een mogelijk verband tussen factoren A en B steeds rekening te houden met eventuele verbanden van A en B met alle mogelijke andere factoren. Het heeft bijvoorbeeld weinig nut bij het bestuderen van het verband tussen leeftijd en geslacht rekening te houden met een verband van beide met de wijze van behandelen. Om enige systematiek aan te brengen werden de factoren in een hiërarchisch schema opgesteld; zie figuur 23. Bij onderzoek van een relatie tussen factoren A

en B werd geen rekening gehouden met factoren die in het schema zowel onder A als onder B stonden. Wel werd gecorrigeerd voor factoren die op gelijke hoogte met of boven de laagste van A en B stonden en die tevens een verband (al of niet na correctie gevonden) met zowel A als B hadden. Soms moest voor zoveel factoren gecorrigeerd worden dat voor veel patiënten, ten aanzien van deze correctiefactoren, geen vergelijkbare andere patiënten aanwezig waren met een verschillende uitkomst voor A en B; deze patiënten telden dan in de analyse niet mee. Soms kan in zo'n situatie een vereenvoudiging gevonden worden waarvan het volgende geval een voorbeeld is. Stel dat gecorrigeerd moet worden voor de factoren C, D en E, omdat ze met A en B samenhangen. Eerder was gebleken dat bij correctie voor C, E niet meer samenhang met A. Er hoeft dan voor de relatie tussen A en B alleen nog gecorrigeerd te worden voor C en D. Het was niet altijd mogelijk het probleem op deze wijze te vereenvoudigen. Er kan dan geen conclusie getrokken worden, tenzij het verband reeds wegviel na correctie voor minder factoren en waarbij niet verwacht kon worden dat de overige factoren opnieuw aanleiding zouden geven tot te voorschijn komen van verborgen betrekkingen (voorbeeld 1b).

Bij interpretatie van de resultaten kan zich onderstaand probleem voordoen. Stel dat C zowel met A als met B samenhangt, terwijl B en C ook weer samenhangen. Na correctie voor B verdwijnt het verband tussen C en A en na correctie voor C dat tussen B en A. Statistisch valt dan niet uit te maken welke van beide betrekkingen (C met A en B met A) reëel is en welke door de andere veroorzaakt werd. Het verschijnsel doet zich vooral voor bij sterke samenhang tussen B en C.

Voor correctie van een verband tussen A en B voor factoren C, D, etc. werd de methode van Birch (1965) gebruikt, die op haar beurt voor de 2 x 2 tabel gelijk is aan die van Mantel en Haenszel (1959). Een 2 x 2 tabel kan symbolisch worden weergegeven (tabel 64).

De standaard statistische toets op het verband tussen A en B, afgezien van de continuïteitscorrectie, vergelijkt het waargenomen aantal p (links boven in tabel 64) met het te verwachten aantal wanneer geen verband zou bestaan: E. Voor de berekening van E geldt de nu volgende uiteenzetting. Bij ontbreken

TABEL 64

Symbolische weergave van de 2 x 2 tabel.

	Factor B		
	+	-	totaal
Factor A			
+	p	q	P
-	r	s	R
Totaal	M	N	T

van een verband wordt verwacht dat de fractie B^+ bij A^+ (p/P) gelijk is aan de fractie B^+ in de totale groep (M/T), zodat $E = P \times M/T$. Om te beoordelen of de gevonden afwijking tussen p en E groot genoeg is, wat op een verband zou duiden, moet bekend zijn hoe groot de nog te verwachten afwijkingen zijn wanneer geen betrekking zou bestaan: de afwijking berust dan op toeval. Bepalend is hier de variantie V , die als volgt berekend wordt:

$V = M \times N \times P \times R/[T^2 (T - 1)]$. Bij toetsing met een onbetrouwbaarheidsniveau van 5% moet voor het aantonen van een verband $\chi^2 = (p - E)^2/V$ groter zijn dan 3,84. Bij toepassing op tabel 61C zijn de uitkomsten: $p = 24$, $E = 42 \times 59/128 = 19,36$ en $V = 59 \times 69 \times 42 \times 86/128^2 \times 127 = 7,0668$, zodat $\chi^2 = 3,05$. De uitkomst is niet significant, veroorzaakt door samenvoegen van $N_{1b, 2b}$ met N_{3a} , wat in de oorspronkelijke analyse niet gedaan is. Dezelfde berekeningen voor tabel 61A, B leveren respectievelijk als uitkomsten: $p_A = 18$, $E_A = 17,93$ en $V_A = 0,5962$, zodat $\chi_A^2 = 0,008$; $p_B = 6$, $E_B = 6,30$ en $V_B = 3,2353$, zodat $\chi_B^2 = 0,028$.

Volgens Mantel en Haenszel (1959) ontstaat een voor stadium gecorrigeerde uitkomst door de resultaten a , E en V van tabel 61A, B bij elkaar op te tellen en daaruit een nieuwe χ^2 te berekenen: $\chi_{\text{corr.}}^2 = (18 + 6 - 17,93 - 6,30)^2 / (0,5962 + 3,2353) = 0,014$.

2 Verlooptoets

Een aantal factoren heeft 3 of meer niveaus waartussen een natuurlijke volgorde bestaat, bijvoorbeeld leeftijd (60, 60-69, ≥ 70 jaar), differentiatie (goed, matig, slecht). Men kan dan behalve de gewone chi-kwadraattoets, een zogenaamde verlooptoets gebruiken (Mantel, 1963). Deze toets is gevoeliger dan de chi-kwadraattoets om bijvoorbeeld te beoordelen of bij toenemende leeftijd een hogere dan wel een lagere differentiatiegraad bestaat.

3 Follow-up

Voor de berekening van curven die tumorvrije periode, overleving, etc. weer geven, werd de methode van Kaplan en Meier (1958) gebruikt. De methode is vergelijkbaar met de actuariële methode, maar de tijdas hoeft niet in intervallen verdeeld te worden. Voor vergelijking van de curven werd de methode van Mantel (1966) gebruikt, die gevoelig is voor zowel het eindniveau als de snelheid waarmee dit niveau bereikt werd. Verder laat de methode zich eenvoudig combineren met de correctieprocedure van Birch (1965) en met die van Mantel en Haenszel (1959), zodat ook de relatie tussen een bepaalde factor en de prognose gecorrigeerd kan worden voor andere factoren.

4 Literatuur

- Birch, M. W. 1965. The detection of partial associations, II: The general cases. *Journ. Royal Stat. Soc. B*, 27, 11-124.
- Kaplan, E. and P. Meier, 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journ. Amer. Stat. Ass.* 53, 457-481.
- Mantel, N. 1963. Chi-square tests with one degree of freedom; extensions of the Mantel-Haenszel procedure. *Journ. Amer. Stat. Ass.* 58, 690-700.
- Mantel, N. 1966. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Rep.* 50, 163-170.
- Mantel, N. and W. Haenszel. 1959. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journ. Nat. Cancer Inst.* 22, 718-748.

STELLINGEN

1. Bij carcinomen van de mondholte sluit een röntgenologisch gave botstructuur de aanwezigheid van tumorweefsel in de kaak en aangrenzende skeletdelen niet uit.
2. Patiënten die genezen zijn van een plaveiselcelcarcinoom in het bovenste 1/3 deel van de tractus respiratorius of tractus digestivus dient hun verdere leven het gebruik van tabak en alcohol verboden te worden.
3. De beslissing over het al of niet meedelen van de diagnose maligne tumor aan de patiënt door de *behandelend specialist*, dient allereerst van de prognose afhankelijk gesteld te worden.
4. Functionele halsklierextirpatie mag alleen op strenge indicatie uitgevoerd worden door chirurgen die veel ervaring met radicale halsklierextirpaties hebben.
5. Voor het verkrijgen van een optimaal resultaat bij kaakosteotomieën is al vanaf het begin nauwe samenwerking tussen orthodontist en kaakchirurg noodzakelijk.
6. Bij de behandeling van patiënten die dragers zijn van het hepatitis B antigeen dient de tandarts besmetting van zijn overige patiënten via zichzelf of via zijn instrumentarium, te voorkomen.
7. Bij patiënten die lijden aan gingivitis welke op lokale therapie niet reageert, dient als eerste maatregel een algemeen intern onderzoek plaats te vinden.
8. Historische kennis van het eigen vakgebied kan inspirerend werken op de beroepsuitoefening.
9. Omdat in de nabije toekomst de vraag naar olie het aanbod kan overtreffen, dient naast het nemen van energiebesparende maatregelen het onderzoek naar alternatieve energiebronnen te worden voortgezet.
10. De volksgezondheid zal niet gebaat zijn bij sluiting van de 'kleine ziekenhuizen'.
11. Bij controle op de werktijden van wetenschappelijke werkers dienen overuren zonder enige beperking gehonoreerd te worden, zoals dat in andere sectoren bij arbeidsovereenkomst is vastgesteld.
12. Bij opstellen van plannen voor wetenschappelijk onderzoek op internationaal niveau moet worden nagegaan of de resultaten daarvan die van het individuele onderzoek, dat meestal minder kostbaar en minder arbeidsintensief is, zullen overtreffen.