

NASOPHARYNX CARCINOOM

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. C.J. VAN DER WEIJDEN
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP
WOENSDAG 19 DECEMBER 1973
DES NAMIDDAGS TE 3 UUR

DOOR

JACOB GIELE VAN ANDEL

GEBOREN TE ZEIST

1973

BRONDER-OFFSET B.V. - ROTTERDAM

PROMOTOR : PROF. DR. B.H.P. VAN DER WERF-MESSING

COREFERENTEN : PROF. DR. W.H. STRUBEN
PROF. DR. R.O. VAN DER HEUL

Dit onderzoek werd verricht in het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut te Rotterdam.

Velen zijn behulpzaam geweest bij het tot stand komen van deze studie. Allen wil ik hiervoor hartelijk dankzeggen.

Bijzondere dank ben ik verschuldigd aan de heer J.G.A.H. Kaalen, die de resultaten statistisch bewerkte en aan collega Dr. J.A.M. van Unnik, die de histologische preparaten heeft herbeoordeeld.

ERRATA

Pagina 36:

Afb. 19 blijkt ten onrechte geplaatst te zijn, daar deze afbeelding niet de resultaten van behandeling van het primaire proces maar van het lokaal recidief weergeeft.

Als gevolg hiervan vervallen ook de gegevens van Wang en Schulz (1966) in afb. 12 op pagina 32.

Page 101:

10th line from top and 22nd line from top: the word "choncae" should be "choanae".

Pagina 103:

Onderschrift bij Afb. 101 weggefallen, dit moet luiden: "P.V.C.-masker met hoofd in sterke hyperextensie en op masker aangetekende bestralingsvelden."

Pagina 104 en 105:

Onderschrift bij Afb. 102 weggefallen, dit moet luiden: "Simulatorfoto's met aangetekende bestralingsvelden."

Pagina 105 en 106:

Onderschrift bij Afb. 103 weggefallen, dit moet luiden: "Simulatorfoto's met aangetekende bestralingsvelden."

INHOUD

DEEL A – LITERATUUROVERZICHT.

Hoofdstuk		Pagina
I	Voorkomen	9
II	Symptomatologie	11
III	Histologie	16
IV	Classificatie	22
V	Therapie	25
	– Primaire tumor	25
	– Regionale klieren	27
VI	Bij presentatie van de patient aanwezige factoren, die de prognose beïnvloeden	29
VII	Behandelingsresultaten	31
VIII	Complicaties	39

DEEL B – EIGEN ONDERZOEK.

IX	Analyse van de patientengegevens uit het R.R.T.I.	41
	– Leeftijd	43
	– Geslacht	44
	– Klachtenpatroon	44

	– Classificatie (grootte en uitbreiding van tumor, toestand regionaire klieren en metastasen op afstand)	47
X	Histologie	50
XI	Behandeling	54
XII	Behandelingsresultaten	57
	– Locaal recidief	57
	– Regionair recidief	61
	– Schedelbasisingroei	63
	– Regionaire metastasen en metastasen op afstand	65
	– Overlevingskansen	75
	– Complicaties	84
XIII	Optimale dosis	85
XIV	5-Jaars overleving	88
XV	Conclusies en suggesties	97
	Conclusions and suggestions	100
XVI	Samenvatting	107
	Abstract	109
	Patientenoverzicht	111
	Literatuur	117
	Curriculum vitae	131

INLEIDING.

Aanleiding tot dit onderzoek was de vraag of verandering van bestralingstechniek bij het nasopharynxcarcinoom zou kunnen leiden tot verbetering van de resultaten.

Om deze vraag te kunnen beantwoorden was het nodig om na een literatuurstudie de gegevens van patienten behandeld in het R.R.T.I. wegens een maligne nasopharynxgezwel in de jaren 1947 tot 1966 te analyseren.

In deze periode vond omschakeling plaats van orthovolt- naar cobaltapparatuur. Een vergelijking van de resultaten van deze twee therapievormen was daardoor mogelijk.

De patientengegevens kunnen gesplitst worden in drie groepen:

1. informatie over factoren vóór de behandeling,
2. informatie over factoren van de behandeling,
3. informatie over factoren ná de behandeling.

De analyse heeft zich bezig gehouden met het verband tussen de factoren genoemd onder 1, tussen de factoren genoemd onder 3 en het verband tussen de factoren genoemd onder 1 en 3.

Daarnaast waren wij geïnteresseerd in de invloed van de factoren genoemd onder 2 op de factoren genoemd onder 3.

Deel A — LITERATUUROVERZICHT

Hoofdstuk I

VÓÓRKOMEN.

Al naar gelang het land waaruit de mededelingen komen, is de maligne nasopharynx tumor een frequente of een zeldzame aandoening.

In oosterse landen, en wel voornamelijk China, Zuid-Oost Azië en Centraal Afrika, is hij één van de meest voorkomende gezwellen en wordt dan dikwijls reeds op jonge leeftijd gezien. De frequentie neemt in China toe van Noord naar Zuid. De aandoening komt bij Chinezen in het buitenland, ook indien daar geboren, veel vaker voor dan bij de blanke bevolkingsgroep ter plaatse. Volgens Zippin (1962) is er wel een verminderd risico voor de Chinezen, geboren in Amerika, in vergelijking met de Chinezen wonend in eigen land en dit, terwijl volgens Buell (1965) de Chinezen in Amerika lang vasthielden aan eigen gewoonten en levenswijze. Marsden (1958) meent dan ook, dat er naast uitwendige invloeden rekening gehouden moet worden met andere factoren. Mogelijk is een genetische selectie verantwoordelijk voor dit verminderde risico. Shanmugaratnam (1965) meent, dat ras en genetische invloeden een rol spelen. Hij heeft bij patiënten en controlepersonen de invloed van verschillende factoren onderzocht, zoals familie-anamnese, voeding, alcohol-, tabak-, opium- en medicamentengebruik; verder tand- en mondhygiëne, de bereidingswijze en de temperatuur van het voedsel, zonder dat dit tot duidelijke conclusies heeft geleid. Digby (1951) meent, dat slechte ventilatie bij gebruik van petroleumlampen en -kooktoestellen, wierook en ook tabaksrook een rol kunnen spelen. Ook Dobson (1924) suggereert een verband tussen het optreden van tumoren in de nasopharynx en het blootstaan aan rook in slecht geventileerde huizen. Deze bevinding werd onlangs door Clifford (1966) bevestigd in Kenya. Men toonde carcinogene stoffen aan in het roet (Hoffmann en Wynder 1963, 1964). Merkwaardig is, dat bij de Chinezen levend op boten — die dus in een minder bedompte atmosfeer leven dan de Chinezen wonend in huizen — meer nasopharynxgezwellen voorkomen (Ho 1972).

In de patientenseries van Ho (1967) en Zippin (1962) komen vrijwel geen Boeddhistische nonnen en/of priesters voor, zodat men kan aannemen, dat het verbranden van wierook nauwelijks een aetiologische rol kan spelen. Men heeft ook gedacht aan endocriene factoren (Wang, Clifford en Bulbrook 1966, 1968). Hiervoor is echter nog geen bewijs geleverd.

In arme bevolkingsgroepen komt de aandoening frequenter voor dan in beter gesitueerde groepen. Van alle aetiologische momenten, die het ontstaan van een tumor in de nasopharynx ten gevolge kunnen hebben, heeft de virale theorie, al dan niet in samenhang met een specifieke "raciale" gevoeligheid, de meeste aanhangers.

De gemiddelde leeftijd waarop de tumor manifest wordt, wordt verschillend opgegeven en is mogelijk afhankelijk van de verschillende landen van herkomst (Afb. 1).

Auteur	Land	Gemiddelde leeftijd van voorkomen
Loring (1965)	Amerika	50 jr.
Rering (1949)	Nederland	45 „
Hsieh Chin Kuang (1965)	China	} 35 „
Pang (1965)	Hawai	
Shanmugaratnam (1965)	Malakka (Singapore)	
Ho (1967)	Hong Kong	

Afb. 1

Hierbij valt dus inderdaad op, dat bij de Oosterse bevolkingsgroep de leeftijd lager ligt. De verhouding man : vrouw wordt opgegeven van 1,5 : 1 bij Oeken en Wedig (1959) tot 3,6 : 1 bij de Chinese auteurs.

De meeste schrijvers, o.a. Bloom (1961), Pang (1965), Hara (1969) en de Graaf (1969) vinden 3 : 1, met als uitschieter Rering (1949) 1 : 3.

Bij Gerlings en den Hoed (1937) 1,8 : 1, Godfredsen (1944) 1,9 : 1 en Themans (1970) 2 : 1.

Hoofdstuk II

SYMPTOMATOLOGIE.

De diagnose wordt meestal laat gesteld, zodat de aandoening reeds in een gevorderd stadium gekomen is bij het begin van de behandeling. Deze late diagnose kan verschillende oorzaken hebben:

1. Locale klachten ontbreken, zodat klierzwellings of uitval van één of meer hersenzenuwen de patient eerst doet bemerken, dat er iets niet in orde is.
2. Locale klachten zijn aanwezig, maar:
 - a. de primaire tumor is niet aantoonbaar, indien deze zich als een kleine verborgen haard in de nasopharynx bevindt;
 - b. deze klachten worden niet geïnterpreteerd als afkomstig uit de nasopharynx (Pfisterer 1959, Thomas en Waltz 1965);
 - c. het onderzoek is onvoldoende.

Gemiddeld duurt het 9 maanden voor tot een effectieve behandeling wordt overgegaan (3 maanden klachten, 3 maanden bij de huisarts en 3 maanden bij de specialist) o.a. Pfisterer (1959), Albrecht (1959), Vaeth (1960).

De meest voorkomende verschijnselen zijn:

- Van de zijde van de hals: vergrote lymfomen.
- Van de zijde van het oor: een vol gevoel in het oor, oorsuizen en doofheid.
- Van de zijde van de neus: verstopte neus, neusbloeding of bloedige afscheiding.
- Van de zijde van het zenuwstelsel: hoofdpijn en uitval van hersenzenuwen, waarbij vooral veel voorkomen: dubbelzien (N. VI), paraesthesieën in het gelaat (N. V), visusvermindering (N. II), tranenvloed en cornea anaesthesie (N. V). Ook parese of paralyse van Nn III, IV, IX, X, XI en XII komt voor, hetzij door directe uitbreiding van de tumor, hetzij door vergrote lymfomen (spatium parapharyngeum - schedelbasis). (Afb. 4, 5 en 6).

De vergrote halsklieren behoren vaak tot de eerste klachten van de patient.

Verder blijkt, dat een patient, die met andere klachten de arts consulteert, bij onderzoek vaak ook vergrote klieren heeft (Afb. 2).

Vergrote klieren als eerste bevinding.	
Auteur	Frequentie (%)
Oeken en Wedig (1959)	60
Gollmitz (1959)	37,2
Lynch (1962)	55
Loring (1965)	57
Fletcher en Million (1965)	90
Loke (1965)	82
Scanlon (1967)	57
Shedd e.a. (1967)	44
Bohorquez (1969)	71,6
Wang en Meyer (1971)	66

Afb. 2

Uitval van één of meer hersenzenuwen als eerste afwijking.	
Auteur	Frequentie (%)
Godtfredsen (1944)	40
Rering (1949)	50
Oeken en Wedig (1959)	8,6
Albrecht (1959)	10-15
Hsieh Chin-Kuang e.a. (1965)	45,3
Loring (1965)	34,1
Thomas en Waltz (1965)	16

Afb. 3

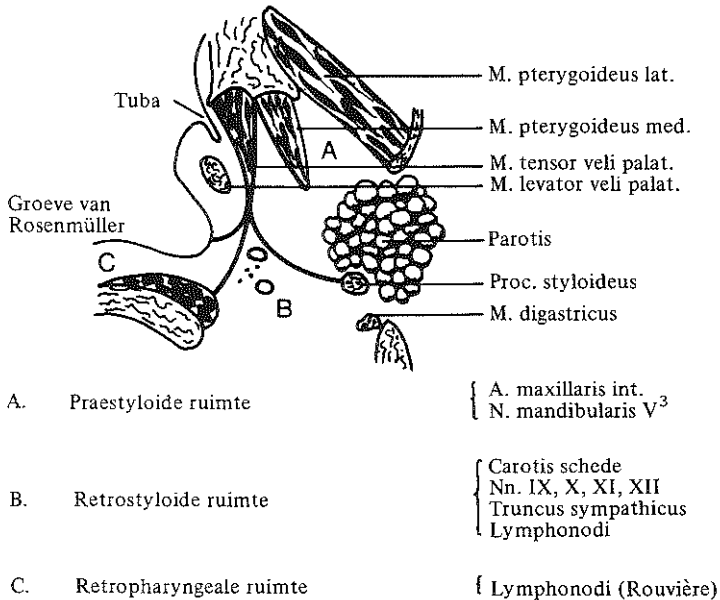
Volgens Lederman (1967) is een vergrote klier de eerste klacht in 18,3% der gevallen. Bij het eerste onderzoek blijkt 70% der patienten echter vergrote klieren te hebben en in 39% komen ze bilateraal voor. Bij 24 van 82 patienten van Vaeth (1960) was de eerste en enige klacht vergrote halsklieren, terwijl nog eens bij 15 patienten (18,3%) deze klacht samenging met andere klachten. Bij het onderzoek werd bij 34 patienten (41,5%) unilaterale en bij 25 patienten (30,5%) bilaterale klierzwellings gevonden. Soms wordt pas na herhaald uitvoerig

onderzoek de tumor in de nasopharynx gevonden (Loke 1965). Deze gang van zaken was reeds eerder beschreven door Trotter (1911), New (1922) en Martin en Blady (1940). In enkele gevallen blijkt bij obductie, dat bij uitgebreide cervicale kliermetastasen in de nasopharynx met veel moeite de primaire tumor gevonden wordt (Teoh 1957).

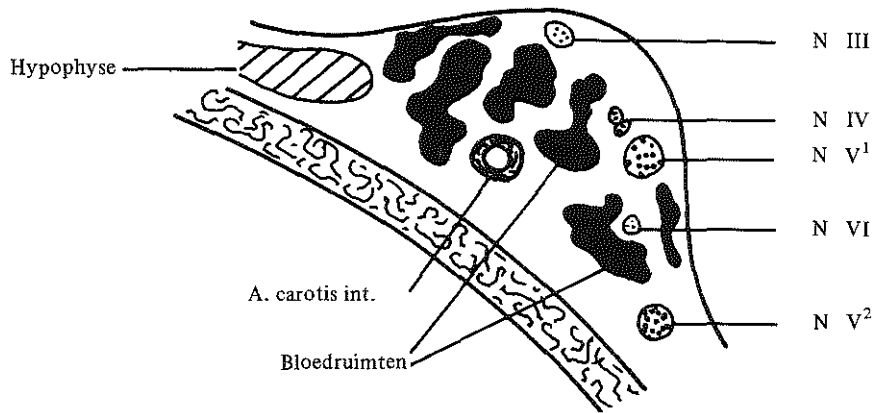
Verder komt een aantal patiënten met uitval van één of meer hersenzenuwen als eerste afwijking bij de medicus (Afb. 3).

Thomas en Waltz (1965) vinden dat deze tumor dikwijls aanleiding geeft tot onbegrepen neurologische afwijkingen.

Van 1950 tot 1963 werden 381 patiënten met nasopharynx tumoren in de Mayo Clinics gezien. Hiervan werd bij 113 patiënten een neurologische aandoening gevonden. Bij 18 patiënten (16%) was deze afwijking de eerste klacht. Andere symptomen kwamen 8-12 maanden later. Bij de overige 95 patiënten ontstonden eerst andere afwijkingen en de neurologische afwijkingen kwamen 1 maand tot 7 jaar later. Dit frequente optreden van neurologische afwijkingen is een gevolg van de anatomie van de nasopharynx en zijn omgeving. Het spatium parapharyngeum bevindt zich ten dele naast de nasopharynx (Afb. 4 en 6). In deze ruimte lopen de nervi glossopharyngeus, vagus, accessorius en hypoglossus, de halssympathicus en verder takken van de nervus trigeminus (3). Vanuit de nasopharynx kan de tumor gemakkelijk in deze ruimte komen via de directe of via de metasta-

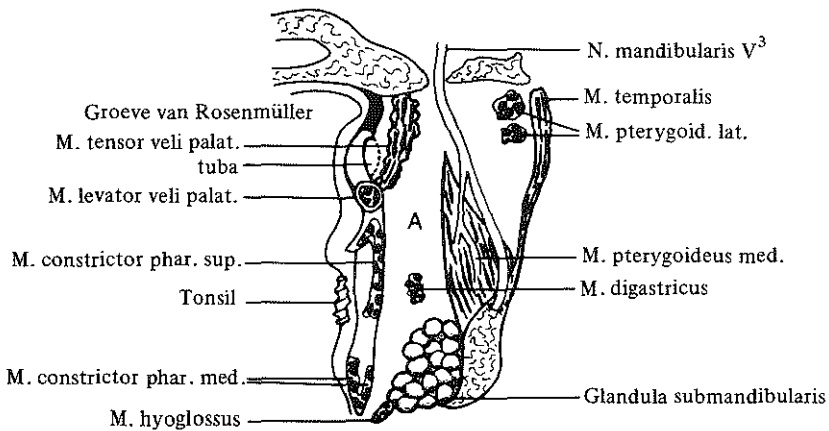


Horizontale snede door de parapharyngeale ruimte



Dwarse doorsnede door de sinus cavernosus.

Afb. 5



Frontale snede door het praestyloïdale compartiment van de parapharyngeale ruimte.

Afb. 6

tische weg. Naar boven toe kan de tumor dan via het foramen ovale en het foramen spinosum binnen de schedel komen. Vanuit de fossa van Rosenmüller en het dak van de nasopharynx is er doorgroei mogelijk via het foramen lacerum en de canalis caroticus naar de sinus cavernosus (Afb. 5). Hierin lopen de nervi oculomotorius, trochlearis, abducens en trigeminus (1 en 2). Volgens Albrecht (1959) en Ariel (1959) wordt de dura mater zelden doorbroken. Oogklachten kunnen ontstaan als de tumor via de fissurae orbitales inferior/sup. of via de ethmoidcellen in de orbita komt. Er ontstaat dan een protrusio bulbi met tenslotte bewegingsbeperking van de oogbol. In zeer ernstige gevallen kan een amaurosis optreden. Themans (1970) vond bij 16 van de 251 patienten oogafwijkingen.

Soms wordt tumorgroei van de nasopharynx via de tuba Eustachii naar het middenoor en de uitwendige gehoorgang gezien.

Hsieh Chin-Kuang en medewerkers (1965) maken een indeling in drie typen nasopharynxtumoren:

1. Ascenderend of craniaal. Hierbij treedt voornamelijk ingroei in de schedelbasis en functiestoornis van hersenzenuwen op en wordt bijna nooit klierzwellling gezien.
2. Descenderend of cervicaal, waarbij voornamelijk klierzwellingen als metastasen gezien worden. Hierbij treden praktisch geen schedelbasisaantasting en hersenzenuwaandoeningen op.
3. Een combinatie, waarbij zowel de cervicale kliergebieden als schedelbasis en hersenzenuwen meedoen.

Ho (1970) geeft een zelfde indeling, echter met iets andere benaming: invasief, metastatisch en gecombineerd type.

Hoofdstuk III

HISTOLOGIE.

In de nasopharynx is het meest voorkomende type maligne tumor het plaveiselcelcarcinoom, in frequentie direct gevolgd door het ongedifferentieerde carcinoom. Verder worden in de literatuur vermeld het voorkomen van lymfoepithelioom, overgangscelcarcinoom, reticulumcel- en lymfosarcoom. In een aparte groep worden veelal de minder vaak voorkomende tumoren geplaatst, zoals o.a. chordoom, rhabdomyosarcoom en adenocarcinoom.

De landsaard van de patient is waarschijnlijk van invloed op de frequentie van het type van de tumor. De groep gezwellen aangeduid als "ongeclassificeerde tumoren" bevat die tumoren, die histologisch een maligne beeld tonen, doch die niet nader te classificeren zijn (Afb. 7).

In het materiaal van Loring (1965) en Fletcher en Million (1965) is de histologische verdeling der tumoren als volgt (Afb. 7):

Type	Loring	Fletcher en Million
	Aantal patienten	Aantal patienten
Plaveiselcelcarcinoom	15	53
Ongedifferentieerd carcinoom	12	—
Lymfoepithelioom	8	42
Overgangscelcarcinoom	5	—
Reticulumcelsarcoom	1	—
Chordoom	1	—
Rhabdomyosarcoom	1	—
Adenocarcinoom	1	—
Maligne lymfoom	—	10
Plasmocytoom	—	1
Fibrosarcoom	—	1
Ongeclassificeerde tumoren	—	4

In de afbeeldingen 8 en 9 worden nog enkele frequentieverdelingen der histologie, zoals in de literatuur beschreven, weergegeven.

In de bestudeerde literatuur heerst geen eensgezinde mening over het lymfoepithelium en het overgangscelcarcinoom als een apart soort gezwel. Een uitspraak zou mogelijk moeten zijn op grond van het morphologische beeld en het biologisch gedrag. Eerst geven wij een aantal uitspraken weer over het morphologisch beeld en daarna over het biologisch gedrag.

Het beeld van het lymfoepithelium, waarbij een samengaan van losliggende tumorcellen of celgroepjes enerzijds en een uitgebreid lymphocytair infiltraat anderzijds bestaat, werd in 1921 tegelijk en onafhankelijk van elkaar beschreven door Schmincke en Regaud.

Volgens Quick en Cutler (1927), Cappell (1934, 1938) en ook New en Stevinson (1943) is bij het zgn. overgangscelcarcinoom een alveolaire groepering van de tumorcellen aanwezig met weinig lymphocyten in het stroma. Het kernbeeld van deze tumoren zou overeenkomen met dat van de lymfoepitheliomen.

Vaak is er centrale necrose en degeneratie. Dikwijls vindt men een protoplasmatisch syncytium. Bovengenoemde auteurs maken geen duidelijk onderscheid tussen de twee soorten tumoren. Volgens Yeh (1962) is het beeld van het lymfoepithelium niets anders dan dat van een overgangscelcarcinoom groeiend in lymphoid weefsel. Deze auteur wil de naam lymfoepithelium laten vervallen en alleen de naam overgangscelcarcinoom handhaven.

In 1929 schreef Ewing over het lymfoepithelium: "The tumour seems to spring directly from the lymphoid reticulum". Fossen (1935 en 1936) en Bonne (1937) gaven de naam reticulo-endothelium, terwijl Godfredsen (1944) meende dat deze tumor een variant zou zijn van het reticulumcelsarcoom. Volgens Teoh (1957) is het lymfoepithelium een plaveiselcelcarcinoom.

Loke (1965) stelt, dat de lymfoepitheliomen een aparte groep vormen. Hij komt hiertoe na uitvoerige studie waarbij duidelijk werd, dat de gradaties van structuren, lopend van overgangscelcarcinoom tot sarcoomachtige beelden van lymfoepithelium, in één en dezelfde tumor voorkwamen. Hij vatte deze tumor samen onder het hoofd lymfoepithelioma. Het zijn echte carcinomen en geen sarcomen uitgaande van lymphoid weefsel. Ook Loring (1965) is deze mening toegedaan.

Een tegenstander van de aparte plaats der lymfoepitheliomen is Shanmugaratnam (1965): van deze tumoren behoort 99% tot de plaveiselcel- en ongedifferentieerde carcinomen. Histologisch wordt vaak een in elkaar overgaan en ook een gemengd voorkomen gevonden. Ook bij andere tumoren in dit gebied komen veel lymphocyten voor. Zijn conclusie is dan ook, dat er geen reden is voor de naam lymfoepithelium. De auteur beschouwt al deze tumoren als een variant van het plaveiselcelcarcinoom.

Met een electronenmicroscop zijn door Svoboda en Kirchner (1965) keratine fibrillen gevonden in de cellen van gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen en

Vaeth, Radiology, 1960, 74, 364-374.

Type	Univ. of California		Memorial Hospital		Presbyterian Montefiore Hospital	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Plaveiselcelcarcinoom	14	17,1	17	19,5	27	43
Overgangselcelcarcinoom	33	40,3	42	48,3	—	—
Lymphoepithelioom	25	30,5	14	16,1	20	31,7
Lymphosarcoom	4	4,9	11	12,6	12	19,1
Adenocarcinoom	2	2,4	3	3,5	3	4,8
Plasmocytoom	—	—	—	—	1	1,4
Maligne melanoom	1	1,2	—	—	—	—
Sarcoom (gemengd):	3	3,6	—	—	—	—
Embryonaal — 1						
Neurofibro — 1						
Myxofibro — 1						
Totaal	82		87		63	

Afb. 8

Kitabataka, Hinata en Inakoshi,
Strahlentherapie, 1971, 141: 3, 300-305.

Auteur		Aantal	Plaveisel- celca. %	Ongediff. ca. %	Maligne lymphoom %	Andere en onbekend %
Vaeth	1960	82	17	71	5	7
Wang	1962	115	29	61	4	6
Schmidt	1962	103	44	51	2	3
Shedd	1967	213	54	12	6	28
Scanlon	1967	142	23	61	4	12
Yeh	1967	1437	47	39	1	13
Lederman	1967	327	22	45	20	13
Kobayashi	1965	172	30	23	42	5
Kawabe	1966	297	32	13	28	26
Otsuka	1968	90	21	40	22	17

Afb. 9

ook van ongedifferentieerde carcinomen, waartoe de Schmincke en Regaud typen gerekend moeten worden. Tevens zagen zij "attachment plates" tussen de tumorcelwanden onderling. Het omliggende lymphoreticulaire weefsel maakte nooit contact met deze wanden.

Hsieh Chin-Kuang e.a. (1965) geven de volgende histologische indeling: pleomorphcel-, groot rondcel- en fusiformcelcarcinoom. Verder plaveiselcelcarcinoom graad II en III en ongeclassificeerde tumoren.

Hara (1969) meent, dat de termen lymphoepitheliom, overgangscelcarcinoom en ook embryonaal carcinoom obsoleet zijn en niet meer gebruikt moeten worden. Het zijn varianten van het epidermoid carcinoom.

In de "Atlas of tumor pathology", section IV, van M.B. Dockerty e.a. (1968), worden de overgangsepitheelcarcinomen en de lymphoepitheliomen als plaveiselcelcarcinomen van geringe differentiatie opgevat.

Huai-San Lin e.a. (1969) adviseren de nasopharynxcarcinomen, bij gebruik van het lichtmicroscop, in drie hoofdgroepen in te delen:

1. Plaveiselcelcarcinoom. Dit is een goed gedifferentieerde tumor, waarbij één of meer van de morfologische kenmerken van het plaveiselcelepitheel gevonden worden: intercellulaire bruggen, verhoorning en epitheliale parels.
2. Anaplastisch carcinoom. In deze groep worden ondergebracht: lymphoepitheliom, spoelcellig- en overgangscelcarcinoom.
3. Adenocarcinoom.

Themans (1970) komt in zijn proefschrift tot de conclusie, dat de diagnose lymphoepitheliom voor de kliniek niet relevant is. Hij kon geen relatie vinden tussen het aantal lymphocyten in en om de tumor enerzijds en de T.N.M. classificatie, de door hem gebezigde stadiumindeling en de overlevingskans na 5 jaar anderzijds.

In de uitgave van de World Health Organization: Histological typing of oral and oropharyngeal tumours (Wahi 1971), worden lymphoepitheliom en overgangscelcarcinoom gezien als varianten van het plaveiselcelcarcinoom, voorkomend in gebieden met veel lymphoid weefsel. De namen lymphoepitheliom en overgangscelcarcinoom zijn onjuist en hoogstens te rechtvaardigen op grond van het algemeen gebruik.

Statistieken van diverse auteurs zijn door deze verschillende histologische opvattingen moeilijk met elkaar te vergelijken.

Gerlings en den Hoed (1937) vinden het lymphoepitheliom en het overgangscelcarcinoom stralingsgevoeliger dan de andere carcinomen. Deze tumorgroep neemt een aparte plaats in. Wat metastasering en prognose betreft staan zij dicht bij het reticulumcelsarcoom.

Zuppinger (1944) vindt het lymfoepitheliom wel gevoeliger voor straling dan het plaveiselcelcarcinoom. De stralingsdosis moet echter toch tot de tolerantiegrens van het gezonde weefsel komen om genezing te bereiken.

Volgens Baclesse (1956) is het genezingspercentage na 5 en 10 jaar bij lymfoepitheliomen en carcinoemen gelijk. Lymfoepitheliomen zijn wel stralingsgevoeliger, doch zij metastaseren sneller en uitgebreider, zodat de uiteindelijke prognose niet beter is.

5-jaars overleving:

carcinoemen 10/58 — lymfoepitheliomen 9/48

10-jaars overleving:

carcinoemen 5/42 — lymfoepitheliomen 5/43

Volgens Ormerod (1959) zijn de lymfoepitheliomen niet bijzonder stralingsgevoelig. De resultaten zouden tenslotte wel wat beter zijn. Ook Yeh (1962) is de mening toegedaan, dat deze tumoren veel minder stralingsgevoelig zijn dan de reticuluncelsarcomen.

Paterson zegt in zijn boek "The treatment of malignant disease by radiotherapy" (1963): "On section the characteristic appearance suggests an anaplastic epidermal tumour into which there is considerable lymphocytic infiltration.

Its real source of origin is still obscure, and, as has been suggested earlier, it is possible that the growths so described are a mixed group, some of them anaplastic carcinoma (histological grade IV) and others true reticulum-cell sarcoma — the whole group achieving reputation as sensitive because of the considerable proportion of the latter. A growth reported as a lymfoepithelioma should be treated as a sensitive sarcoma".

Volgens Lederman (1964) is het lymfoepitheliom een tumor met het gedrag en het aspect van een reticuluncel- of lymfosarcoom. Het zijn zeer anaplastische tumoren, waarvan de uitgangscel niet meer te herkennen is. Het kunnen carcinoemen, doch ook sarcomen zijn. Indien de tumor tijdens de radiotherapie zeer gevoelig voor de ioniserende stralen blijkt, moeten we het proces volgens hem rekenen tot de sarcoomgroep. Indien het tumorproces weinig gevoelig blijkt, moeten we de tumor rekenen tot de carcinoemen.

Fletcher en Million (1965) beschouwen het lymfoepitheliom en het overgangscelcarcinoom niet als aparte tumoren. Zij zeggen: "Some authors state that the lymfoepitheliomas belong to the lymfosarcoma group and should be given lower tumor doses. In our material local recurrences in the nasopharynx itself have developed in the so called lymfoepithelioma group treated with 6000 rads or more. Some lymfoepitheliomas in neck lymph nodes have regressed extremely fast, others were not permanently controlled with 8000 rads.

This agrees with the concept that lymphoepithelioma is a variant of squamous cell carcinoma”.

Concluderend menen wij, dat er op grond van histologisch beeld en/of biologisch gedrag geen aanleiding bestaat het lymphoepitheliom en overgangselcarcinoom als aparte tumorgroep te handhaven. Deze tumoren dienen gezien te worden als ongedifferentieerde carcinomen.

Hoofdstuk IV

CLASSIFICATIE.

Om de tumoruitbreiding lokaal, regionair en op afstand zodanig vast te leggen, dat de resultaten van de behandeling in verschillende centra met elkaar vergeleken kunnen worden, zijn diverse indelingen gemaakt.

De Union Internationale Contre le Cancer (U.I.C.C.) stelde in 1963 de zogenaamde T.N.M.-classificatie op, die uitsluitend voor carcinomen gehanteerd mag worden.

De grondbeginselen hiervan zijn als volgt:

A. Men gebruikt 3 symbolen:

T = uitbreiding primaire tumor

N = toestand van de regionaire klieren

M = metastasen op afstand

B. Naarmate de tumor zich lokaal of regionair meer uitbreidt geeft men een hoger rangnummer, terwijl bij metastasen op afstand het al dan niet vóórkomen ervan aangegeven wordt.

De uitbreiding van de ziekte wordt vastgesteld door klinisch- en spiegelonderzoek. Röntgenologisch onderzoek is verplicht gesteld.

Voor de indeling van het locale proces maakt men gebruik van de volgende regiones:

1. Postero-superieure wand (vanaf het niveau van het weke verhemelte tot de schedelbasis).
2. Laterale wand (fossa van Rosenmüller).
3. Anterieure wand (bovenzijde weke verhemelte en de choanae).

T-categorieën.

- T₀ — Geen primaire tumor aantoonbaar.
- T_{1S} — Pre-invasief carcinoom (carcinoma in situ).
- T₁ — Tumor beperkt zich tot één regio (genoemd onder 1, 2 of 3 van de anatomische begrenzing).
- T₂ — Tumor strekt zich uit over 2 regiones (genoemd onder 1, 2 of 3).
- T₃ — Tumor breidt zich uit buiten de nasopharynx zonder aantoonbare bot-aantasting.
- T₄ — Tumor breidt zich uit buiten de nasopharynx met aantoonbare bot-aantasting, waartoe aantasting van kraakbenig gedeelte van de tuba Eustachii ook wordt gerekend.

N-categorieën.

- N₀ — Geen palpabele halsklieren.
- N₁ — Homolaterale klieren — beweeglijk.
- N₂ — Heterolaterale of bilaterale klieren — beweeglijk.
- N₃ — Gefixeerde klieren.

M-categorieën.

- M₀ — Geen aantoonbare metastasen op afstand.
- M₁ — Metastasen op afstand.

Een prognosebepaling uit deze veelheid van ziekte-uitbreidingen is bijzonder lastig. Het verdient daarom aanbeveling een stadiumindeling te hanteren, waarbij een stadium door een combinatie van categorieën wordt bepaald.

De U.I.C.C. geeft op dit moment nog geen stadiumindeling aan en het gevolg is, dat bijna iedere auteur met een wat grotere serie een eigen stadiumindeling hanteert. Het lijkt, met het oog op latere vergelijkingsmogelijkheden, logischer om geen modificatie te maken maar zich te conformeren aan auteurs, die beschikken over grote patientenseries; hiervoor komen in aanmerking de auteurs uit Azië.

Themans (1970) nam eveneens deze maatstaf aan en gebruikte een stadiumindeling zoals die werd opgesteld in 1959 te Tientsin. Op de toen gehouden "First National Conference on Cancer" gebruikte men wel de T.N.M.-indeling als basis, waarbij echter óók als stadium IV werd gerekend het vóórkomen van halsklieren, indien deze een diameter hadden groter dan 8 cm en gefixeerd waren, of als er metastasen in de fossa supraclavicularis waren. Dit laatste wordt, evenals bij

Themans, achterwege gelaten.

De indeling is dan als volgt:

Stadium I

- Laesie beperkt tot één of twee zijden van de nasopharynx zonder aantasting van de omgevende weefsels, zoals hersenzenuwen, zonder palpabele halskliermetastasen en zonder metastasen op afstand: $T_{0-2}N_0M_0$.

Stadium II

- Laesie als in stadium I, maar met ten opzichte van de omgeving beweeglijke halskliermetastasen aan één of twee zijden van de hals: $T_{0-2}N_{1-2}M_0$.

Stadium III

- Laesie als in stadium II, maar nu met gefixeerde halskliermetastasen en/of ingroei van de primaire tumor in de omringende structuren en/of hersenzenuwen zonder dat botdestructie van de schedelbasis is opgetreden in dit stadium: $T_{0-2}N_3M_0$, $T_3N_{0-3}M_0$.

Stadium IV

- Alle overige combinatiemogelijkheden van T.N.M., dus klinische en/of röntgenologische aanwijzingen voor intracraniale uitbreiding en/of metastasen op afstand: $T_4N_{0-3}M_0$, $T_{0-4}N_{0-3}M_1$.

Hoofdstuk V

THERAPIE.

In de literatuur vindt men de volgende vormen van therapie (Afb. 10):

Vormen van therapie	Auteur	
1. Electrocoagulatie		
– als palliatieve therapie	Holmgren	1928
– als voorbereiding radiumtherapie (ruimte makend voor radium mould)	Seiffert	1940
– bij recidief	Sooy	1956
2. Chirurgie		
– transpalatinaal	Diefenbach	1845
	Wilson	1951
– paranasaal-transmaxillair	Moure	1902
	Ferguson of Zange (via de wang)	1940
	Denker (via de mond)	1905
3. Radiotherapie (inwendig en/of uitwendig)		

Afb. 10

BEHANDELING PRIMAIRE TUMOR.

Radiotherapie.

Wang en Schulz (1962) en met hen vele anderen vinden dat radiotherapie de therapie der keuze is. In vroeger jaren werden deze tumoren met Röntgendiepte-therapie, soms aangevuld met lokaal radium, behandeld. Dit laatste vooral in

Duitsland (Gollmitz sinds 1956, von Riccabona en Wasserburger 1959, Ey en Schwab 1959).

Er werd meestal gebruik gemaakt van 4 velden (2 lateraal en 2 infraorbitaal) om zodoende tot een hogere dieptedosis te komen. Ook de locale radiumapplicatie werd gebruikt om de dosis ter plaatse van de tumor op te hogen. In de latere jaren worden deze tumoren in de grotere centra uitsluitend met telecobalt- of supervoltage therapie behandeld.

Hierbij kan meestal volstaan worden met twee laterale velden. Het voordeel van cobalt- en supervoltageapparatuur is, dat een betere dieptedosis bereikt wordt, terwijl de huid minder belast wordt. Verder is de absorptie van deze straling in bot en weke delen nagenoeg gelijk. Er ontstaat minder stroostraling buiten de bundel en bij supervoltage apparatuur is de bundelbegrenzing meestal strakker. Locaal radium is bij supervoltage bestraling niet meer nodig. Toch wordt ook nu nog locale radium²²⁶-, cobalt⁶⁰- of iridium¹⁹²-applicatie toegepast en wel voornamelijk bij recidief tumoren. Ook implantatie van Au¹⁹⁸-, Ru²²²-, Ir¹⁹²- of J¹²⁵-zaadjes vindt af en toe plaats, o.a. Scanlon (1958) en Hilaris, Lewis en Henschke (1968).

Het voordeel van radium in deze situatie is, dat een hoge dosis in een klein gebied gegeven kan worden, zodat eerder bestraalde omgevende weefsels nu niet opnieuw belast worden.

Lederman (1968) behandelt meestal in fasen. Phase I omvat dan 2 grote plan-parallele velden voor het primaire proces. Na 4000 rad tumordosis in 4 weken worden in phase II de 2 zijvelden kleiner gemaakt, een voorveld toegevoegd en nog 2000 rad tumordosis toegediend. In phase III wordt via 1 of 2 zeer kleine laterale velden nog 1000 rad op de primaire haard gegeven.

De tumordosis wordt verschillend opgegeven, b.v. Loring (1965) met orthovoltage 3600-8400 R in 4 tot 10 weken. Fletcher e.a. (1965) geven voor epitheliale tumortypen met supervoltage 6000 rad T.D. in 6 weken. Bij langzame regressie van het tumorproces wordt doorgegaan met radiotherapie tot 7500 à 8000 rad T.D. Het lymphosarcoom en het reticulumcelsarcoom behandelen zij met 4500 tot 5000 rad T.D. in 4½ tot 5 weken. Bij de tumoren, die snel in omvang afnemen, wordt vaak met de regressiesnelheid, zoals die bij spiegelonderzoek van de nasopharynx tumor en bij palpatie van de kliermetastasen gevonden wordt, rekening gehouden om de totale dosis te bepalen.

De dosis in het ruggemerg wordt zo mogelijk beneden 4500 rad in 4½ week gehouden.

In het tumormateriaal van Pang (1965) werd vaak een snelle regressie van het tumorproces gezien, doch in 50% der gevallen trad een lokaal recidief op. Bij herhaalde behandeling leek de tumor minder goed te reageren, zodat Pang tot de conclusie komt, dat de eerste behandeling zo mogelijk afdoende moet zijn. Ook Gerlings en den Hoed (1937) kwamen tot deze conclusie. Lagere tumordosis dan 6000-6500 rad in 6-6½ weken bij epitheliale tumoren geeft grote kans op recidief.

Lederman (1968) vond dat anaplastische tumoren vaak wel sneller verdwenen tijdens de stralenbehandeling dan goed gedifferentieerde carcinomen, doch om de tumor te cureren was toch dezelfde dosis nodig. Soms moest de dosis zelfs hoger zijn.

Wang en Schulz (1966) menen, dat de optimale dosis bij 7000 R in 7 weken ligt. Scanlon (1967) vindt een sterke verbetering van de resultaten met de "split dose" techniek, d.w.z. 2 series bestralingen, onderbroken door een pauze van 3 weken (Afb. 11).

Aantal patienten	Behandeling	5-Jaars overleving
114	Conventionele fractionering	25%
56	"Split dose" techniek	49%

Afb. 11

Aan deze "split dose" of "split course" ligt de volgende gedachte ten grondslag: In de eerste serie bestralingen wordt het perifere, goed van zuurstof voorziene en daardoor stralingsgevoelige tumorgebied onherstelbaar beschadigd. In de pauze tussen de twee series worden deze cellen opgeruimd en vindt vaatnieuwvorming plaats, waardoor het centrale, eerst anoxische tumordeel nu ook beter van zuurstof voorzien en daardoor stralingsgevoeliger wordt. De tweede serie bestralingen zou hierdoor effectiever zijn dan bij het continue fractioneringsschema.

BEHANDELING REGIONAIRE KLIEREN.

Chirurgie.

Een halsklierdissectie wegens kliermetastasen wordt een enkele maal in de literatuur vermeld. De meeste auteurs vinden zowel een therapeutische als een prophylactische halsklierdissectie zinloos en wel, omdat:

- de kliermetastasen zeer vaak dubbelzijdig optreden en dus de ingreep ook dubbelzijdig zou moeten plaatsvinden;
- de kliermetastasen in de retropharyngeale en parapharyngeale ruimten niet weg te nemen zijn;
- de behandeling van de nasopharynxtumor enkele weken wordt uitgesteld bij chirurgische therapie van de kliermetastasen of omgekeerd, dat de behandeling van de kliermetastasen wordt uitgesteld bij eerst behandelen van het nasopharynxproces;

- als het primaire tumorproces met radiotherapie te genezen is, verwacht mag worden dat ook de kliermetastasen met deze therapie te cureren zijn (Hanks, Bagnshaw en Kaplan 1969).
- Pang (1965) meent, dat een halsklierdissectie slechts bij uitzondering zinvol is, vooral waar de recidieffrequentie van de primaire tumor 50% bedraagt.

Radiotherapie.

Met radiotherapie zijn de halsklieren tumorvrij te maken. Een aantal auteurs neemt het halskliergebied, ook zonder aantoonbare metastasen, direct in het veld bij bestraling van de nasopharynx (o.a. Scanlon 1958, Ormerod 1959, Gollmitz 1959, Fletcher 1965, 1966, Wang e.a. 1966, Lederman 1968, Perez e.a. 1969, Schreyer en Kahr 1969). Anderen wachten tot er klieren palpabel worden (o.a. Ariel 1959 en Vaeth 1965).

Novick en medewerkers (1965) bijvoorbeeld geven twee langgerekte zijdelingse velden, waarin de nasopharynx en halskliergebieden reikend tot aan de claviculae mede worden bestraald; zij geven dan 5500-6000 rad T.D. in 6-8 weken met orthovoltagerotherapie. Later zijn zij overgegaan tot supervoltagerotherapie met een dosis van 7000 rad T.D. in 8-9 weken.

Lederman (1968) bestraalt de halskliergebieden prophylactisch bij carcinomen, reticulumcel- en lymfosarcomen. Hij laat het na bij zeer oude mensen, patienten in slechte toestand en bij hoog gedifferentieerde kleine, nog tot de nasopharynx beperkt gebleven tumoren.

Hoofdstuk VI

BIJ PRESENTATIE VAN DE PATIENT AANWEZIGE FACTOREN, DIE DE PROGNOSE BEINVLOEDEN.

In het algemeen hebben de nasopharynx tumoren een ongunstige prognose, hetgeen voor een belangrijk deel het gevolg is van een laat gestelde diagnose.

Het aanwezig zijn van tumor buiten het cavum nasopharyngis blijkt ongunstig voor de prognose. Volgens Fletcher (1965) hebben halskliermetastasen weinig, doch heeft ingroei in de schedelbasis wel veel invloed; Loring (1965) daarentegen komt tot de conclusie, dat het 5-jaars genezingspercentage duidelijk stijgt, wanneer er bij de aanvang van de behandeling geen vergrote klieren, geen tekenen van ingroei in de schedelbasis en geen uitvalsverschijnselen van hersenzenuwen aanwezig zijn, terwijl het beeld van een lymphoepitheliom in het histologische preparaat de prognose in gunstige zin zou beïnvloeden. Ook Gerlings en den Hoed (1937), Vaeth (1965), Wang (1971) en met hen vele anderen vinden de prognose zonder klieren beter dan met éénzijdige klieren, terwijl met éénzijdige klieren de resultaten weer beter zijn dan met tweezijdige klieren.

Ackerman en Del Regato (1954, 1962) zien bij de reticulumcelsarcomen en ongedifferentieerde carcinomen meer metastasering naar lever, longen en skelet, terwijl het plaveiselcelcarcinoom meer locale ingroei geeft. Ook Baclesse (1956) is deze mening toegedaan. De metastasen op afstand nemen toe van 9,4% bij lymphosarcoom en 19% bij epitheliom tot 32% bij lymphoepitheliom. Dit zou een argument kunnen zijn voor de individualiteit van het lymphoepitheliom.

Volgens Pang (1965) zou aanwezigheid van klieren en occipitale hoofdpijn wijzen op infiltratieve ingroei en dus prognostisch ongunstig zijn, terwijl neusbloeding als één der eerste symptomen een exophytische tumor zou doen vermoeden en dus op een gunstige prognose wijst. Het blijkt echter, dat de neusbloeding ook vaak het eerste symptoom is van het adenocarcinoom (Vaeth 1965). Deze tumor is lokaal langzaam progressief en meestal niet curabel, zodat het symptoom neusbloeding niet altijd een gunstige prognose insluit.

De meest langdurende overlevingen zouden gezien worden bij overgangscel- en/of ongedifferentieerde carcinomen. Plaveiselcelcarcinomen zouden slechte genezingspercentages geven (zie Afb. 14, 18 en 19). Bij het vergelijken van genezingspercentages, ingedeeld naar tumorhistologie, moet men zich goed realiseren, dat

door diverse auteurs de histologische benamingen niet steeds voor dezelfde histologie gebruikt worden, bijvoorbeeld lymphoepitheliom, overgangscelcarcinoom, anaplastisch carcinoom, reticulumcel- en lymphosarcoom.

In het algemeen hebben vrouwen een betere prognose dan mannen. Ook de leeftijd heeft invloed op de prognose en wel in die zin, dat de prognose voor de leeftijdsgroep van 20 jaar en jonger slechter is dan voor de groep van 20-40 jaar, terwijl deze laatste groep betere resultaten laat zien dan de groep van 40 jaar en ouder.

De prognose zou bij Chinezen gunstiger zijn dan bij niet-Chinezen. De oorzaak hiervan is niet met zekerheid bekend.

Samenvattend vindt men in de literatuur de volgende factoren die van invloed op de prognose zouden zijn:

1. *Groote primaire tumor.*
Hoe groter de tumor, des te slechter de prognose.
2. *Kliermetastasen.*
Bij afwezigheid hiervan is de prognose beter dan in geval van éénzijdige kliermetastasen, waarbij de prognose weer gunstiger is dan in geval van tweezijdige kliermetastasen.
3. *Hersenenuwaantasting.*
Bij aantasting is de prognose slechter dan bij afwezigheid hiervan.
4. *Schedelbasisaantasting.*
Bij aantasting is de prognose slechter dan bij afwezigheid hiervan.
5. *Histologie.*
Ongedifferentieerde tumoren geven betere kansen dan gedifferentieerde tumoren.
6. *Geslacht.*
Vrouwen hebben een gunstiger prognose dan mannen.
7. *Leeftijd.*
De jongste (< 20 jaar) en oudste (> 40 jaar) leeftijdsgroepen hebben meestal een slechtere prognose dan de middengroep (20-40 jaar).
8. *Ras.*
Chinezen hebben een betere prognose dan de overige rassen.

De factoren 1, 2, 3 en 4 zijn verwerkt in de T.N.M.-classificatie.

Hoofdstuk VII

BEHANDELINGSRESULTATEN.

De meeste instituten bereiken een 5-jaars overleving van 25 à 30%. Er zijn echter percentages beschreven van 10-38%. Het lijkt van belang om bij de resultaten na 5 jaar te weten, welke patienten al of niet tumorvrij zijn. Dit is echter door de verschillende auteurs niet steeds vermeld.

Enkele cijfers uit de literatuur zijn samengevat in Afb. 12. Uit deze afbeelding krijgt men de indruk dat de resultaten in de latere jaren duidelijk verbeterd zijn. Mogelijk als gevolg van verbeterde apparatuur en bestralingstechniek.

Afb. 13 t/m 22 geven de overlevingspercentages en – voor zover bekend – de genezingspercentages i.v.m. enkele de prognose beïnvloedende factoren. Deze afbeeldingen zijn overgenomen uit de publicaties, die vermeld staan boven de afbeelding. Soms worden percentages opgegeven van aantallen, waar dit statistisch niet verantwoord is.

Recidivering van het nasopharynxcarcinoom komt vrij vaak voor. Wang en Schulz (1966) zagen in 54% der gevallen een recidief binnen de 18 maanden. Bij 10% der patienten ontstond het recidief pas na meer dan 5 jaar, waarbij men zich kan afvragen of dit als een recidief of als een nieuwe primaire tumor moet worden gezien.

Bij recidief geeft een nieuwe serie röntgenbehandelingen vaak nog een redelijk resultaat en zeker een goede palliatie ondanks de toegenomen kans op complicaties. Zie echter conclusie van Pang, Gerlings en den Hoed op pagina 26.

Wang en Schulz (1966) gingen de resultaten van een behandeling bij recidief na. Bij 15 patienten trad een recidief na meer dan 24 maanden op en hierbij was nog een 5-jaars overleving zonder tumor van 33% te bereiken. Bij 20 patienten trad het recidief op binnen de tijdsduur van 24 maanden en hierbij werd slechts 20% 5-jaars overleving zonder tumor bereikt.

Uit deze getallen krijgt men de indruk, dat de prognose slechter is naarmate het recidief eerder ontstaat. Dit zou er op kunnen wijzen, dat wij in die gevallen met weinig stralingsgevoelige of met snelgroeïende, agressieve tumoren te maken hebben.

Op de recidiefrequentie is de gegeven tumordosis van invloed. Is deze dosis te laag, dan bestaat er een grotere kans op en een eerder ontstaan van een recidief. Ook de veldgrootte speelt een rol. Wordt deze te klein genomen, dan bestaat grote kans op locale recidieven (o.a. Scanlon 1958 en Perez 1969). Op deze beide factoren wordt in een later hoofdstuk ingegaan.

Samenvatting van enkele literatuurgegevens.						
Auteur		5-Jaars overleving			5-Jaars genezing	
		Aantal	Aantal	%	Aantal	%
Gerlings en den Hoed	1937	47	7	14,9	5	10,6
Zuppinger	1944	40	—	—	12	30
Godtfredsen	1944	266	—	—	59	22,2
Lenz	1951	91	23	25,2	—	—
Baclesse	1954	147	—	—	34	23,1
Duitse verzamelstatistiek	1958	397	—	—	55	13,8
Lederman	1943-1958	1597	—	—	251	15,7
Scanlon	1958	88	15	17	—	—
Ormerod	1959	88	—	—	15	17
Wang en Schulz	1962	115	36	31,3	27	23,5
Vaeth	1965	124	35	28,2	—	—
Thomas en Waltz	1965	381	91	24	—	—
Novick	1965	42	11	26,2	—	—
Pang	1965	66	13	19,7	—	—
Ennuyer	1966	161	—	—	29	18
Wang en Schulz	1966	35	12	34,2	9	25,7
Scanlon	1967	142	43	30,3	—	—
Shedd	1967/68	213	38	17,8	—	—
Martin	1967	49	—	—	13	26,5
Perez	1969	70	—	—	24	34,2
Hara	1954-1959	41	3	7,3	—	—
	1960-1965	31	6	19,4	—	—
Themans	1970	251	63	25,1	—	—
Wang en Meyer	1971	170	66	38,8	52	30,5

Afb. 12

Vaeth, Radiology, 1960, 74, 364-372.

	Aantal patienten	5-Jaars overleving	
		Aantal	%
University of California Hospital, San Francisco Vaeth	82	23	28
Memorial Hospital N.Y. Martin en Blady	87	20	23
Middlesex Hospital Kramer	54	8	14,8
Presbyterian and Montefiore Hospital N.Y. Lenz	44	13	29,5
Radium Center Copenhagen Nielsen	77	11	14,3
Lahey Clinic Boston Mass. Smedal en Watson (supervoltage radiotherapie)	39	13	33,3

Afb. 13

Vaeth, Radiology, 1960, 74, 364-372.

Type	Aantal	5-Jaars overleving	
		Aantal	%
Plaveiselcelcarcinoom	14	3	21,4
Overgangselcelcarcinoom	33	10	30,3
(Totaal plaveiselcelca.)	(47)	(13)	(27,7)
Lymphoepithelioom	25	6	24
Lymphosarcoom	4	3	75
Adenocarcinoom	2	0	
Maligne melanoom	1	0	
Sarcoom (gemengd)	3		
Embryonaal sarcoom	1	0	
Neurofibrosarcoom	1	1	—
Myxofibrosarcoom	1	0	
Totaal	82	23	28

Afb. 14

Vaeth, Radiology, 1960, 74, 364-372.

Stadiumindeling (Geist en Portmann) en prognose.

Stadium	Totaal aantal patienten	5-Jaars overleving	
		Aantal	%
Stadium I (beperkt tot nasopharynx)	16	11	68,8
Stadium II (nasopharynx en palpabele cervicale lymphklieren)	40	11	27,5
Stadium III (nasopharynx en aantasting hersenzenuwen, en/of schedelbasis)	26	1	3,8
Totaal	82	23	28

Afb. 15

Wang, Little en Schulz, Cancer 1962, 15: 5, 921-926.

5-Jaars overleving van 104 patienten met nasopharynxcarcinoom.
Behandeld tussen 1940 en 1955.

Stadium	Totaal aantal	In leven na 5 jaar				Overleden	
		Totaal in leven		Geen tumor aantoonbaar		Met tumor	Zonder tumor
		Aantal	%	Aantal	%	Aantal	Aantal
I (nasopharynx)	23	12	52	10	44	9	2
II (nasopharynx + klieren)	47	19	40	14	30	27	1
III (nasopharynx + schedelbasisaan- tasting en/of her- senzenuwverlam- ming)	32	5	16	3	9,4	27	0
IV (Nasopharynx + metastasen op afstand)	2	0	0	0	0	2	0
Totaal	104	36	34,6	27	26	65	3

Afb. 16

Novick et al., Canadian M.A.J., Aug. 1965, 93, 303-308.

Resultaten van radiotherapie bij nasopharynx tumoren.
5-jaars overleving per stadium (Geist en Portmann).

Stadium	Totaal aantal	5-Jaars overleving Tumorvrij	
		Aantal	%
I	10	4	40
II	18	4	22
III	14	3	21

Afb. 17

Lenz (uit: Conley, Cancer of the head and neck, 1967, 207).

Relatie histologie en overleving.

	Aantal	5-Jaars overleving	10-Jaars overleving
		Aantal	Aantal
Alle patienten	91	23	13
Alle epitheliomen	73	13	11
"Lymfhoepitheliomen"	25*	12	6
Lymphosarcomen	14	6	5
Cylindromen	4	0	0
Plasmocytomen	1	0	0

* Schedelbasisaantasting : 5
Hersenzenuwaantasting: 5

Afb. 18

Wang en Schulz, Radiology, 1966, 86 : 5, 900-904.

Leeftijd	Totaal	Overleden binnen 5 jaar*	In leven 5 jaar of langer		Follow-up te kort
			Met tumor	Zonder tumor	
20 - 29	1	1	0	0	0
30 - 39	7	4	0	3	0
40 - 49	8	4	1	3	0
50 - 59	10	6	1	1	2
60 - 69	<u>9</u>	<u>6</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
	35	21	3	9	2
			Totaal 5 jaar 12/35 = 34,3%		
<i>Geslacht</i>					
Man	27	18	1	6	2
Vrouw	8	3	2	3	0
<i>Histologie</i>					
Plaveiselcelcarcinoom	7	6	0	1	0
Lymfoepithelioom	11	8	0	2	1
Overgangselcarcinoom	13	5	3	4	1
Ongediff. carcinoom	4	2	0	2	0

* Twee patiënten overleden zonder tumor: 1 - zelfmoord (2 jaar na behandeling)
1 - cerebrovasculair accident (3 jaar na behandeling)

Afb. 19

De 5-jaars overlevings- of genezingspercentages van het totale patiëntenmateriaal zeggen betrekkelijk weinig. Het verdient aanbeveling deze percentages te geven per stadium en per histologie.

Geslacht	Totaal aantal	5-Jaars overleving	
		Aantal	%
Man	32	7	21,9
Vrouw	12	6	50
	44	13	29,5
Leeftijd			
< 40 jaar	6	2	33,3
40-49 jaar	14	5	35,7
50-59 jaar	14	4	28,6
> 60 jaar	10	2	20
Patienten komend met:			
locaal proces zonder verdere uitbreiding	7	4	57,1
halskliermetastasen	27	8	33,3
verschijnselen van hersen- zenuwuitval	19	5	26,3
röntgenologische botaan- tasting	14	3	21,4

Afb. 20

Relatie histologie en 5-Jaars overleving.

Histologie	Aantal patienten	5-Jaars overleving		% van alle 5-jaars overlevingen
		Aantal	%	
Plaveiselcelcarcinoom	15	4	26,7	30,8
Ongedifferentieerd carcinoom	12	1	8,3	7,7
Lymfoepithelioom	8	5	62,5	38,5
Overgangselcarcinoom	5	2	40	15,4
Adenocarcinoom in een vroegere mengtumor van een speekselklier	1	1	100	7,7
Reticulumcelsarcoom	1	0		
Chordoom	1	0		
Rhabdomyosarcoom	1	0		

Afb. 21

Wang en Meyer, Cancer, 1971, 28, 566-570.										
5-Jaars overlevingsresultaten van radiotherapie bij nasopharynxcarcinomen - 170 patienten.										
	N ₀		N ₁		N ₂		N ₃		Totaal	
	Totale overleving	Overlev. zonder tumor	Totale overleving	Overlev. zonder tumor	Totale overleving	Overlev. zonder tumor	Totale overleving	Overlev. zonder tumor	Totale overleving	Overlev. zonder tumor
T ₁	18/26 69%	15/26 58%	23/40 58%	18/40 45%	1/9 11%	1/9 11%	0/3 0%	0/3 0%	42/78 54%	34/78 44%
T ₂	5/9 56%	4/9 45%	3/13 23%	3/13 23%	1/9 11%	1/9 11%	0/3 0%	—	9/34 27%	8/34 24%
T ₃	8/22 36%	5/22 23%	5/28 18%	4/28 14%	2/8 25%	1/8 13%	—	—	15/58 26%	10/58 17%
Totaal	31/57 54%	24/57 42%	31/81 38%	25/81 31%	4/26 15%	3/26 12%	0/6 0%	0/3 0%	66/170 39%	52/170 31%

Afb. 22

Hoofdstuk VIII

COMPLICATIES NA BEHANDELING.

De meeste auteurs vermelden weinig over complicaties. Fletcher e.a. (1965) zagen bij 112 behandelde patienten in 4 gevallen *stralenmyelopathie*, waarvan 3 patienten overleden aan deze complicatie (Afb. 23).

Als ernstige beschadiging vindt men verder: *botnecrose* van maxilla en mandibula en *necrose van de nasopharynx*. Van minder ernstige aard zijn *caries in het gebit* en *otitis media*.

Bij het uitvoeren van een halsklierdissectie ontstond soms *ruptuur van de arteria carotis*.

Fletcher en Million, Am. J. Roentgenol., 1965, 93, 44-55.

Complicatie	Aantal	Overleden
Stralenmyelopathie	4	3
Maxilla, persisterende necrose	1	0
Contractuur van de nasopharynx met verlamming van hersenzenuw IX, X, XI, XII	1	0
Ruptuur van de arteria carotis communis	$\frac{1}{7}$	$\frac{1}{4}$

Afb. 23

Lederman (1964) vermeldt:

Doofheid na bestraling ten gevolge van:

1. Fibrose van de ruimte rond de musculus levator palati.

2. Dik taai slijm op het dak van de tubamonden met als gevolg sereuze otitis en soms otitis media purulenta.
3. Atresia van de tubamond.
4. Cochleabeschadiging als het binnenoor in het stralingsveld gelegen heeft.

Oogafwijkingen.

De kans op cataract is groot. Bij bestraling moet men trachten te voorkomen dat cornea, conjunctiva en oogleden beschadigd worden. Soms ontstaat een bloeding in het glasvocht. Indien de glandula lacrimalis bestraald is, bestaat er kans op verminderde traanproductie met keratitis filamentaria als gevolg. De retina zou tamelijk ongevoelig zijn voor stralenschade.

Centrale zenuwstelsel.

Functionele schade aan de hypofyse, die toch meestal mee bestraald wordt, wordt maar zeer sporadisch gezien. Tan en Kunaratnam (1966) beschrijven 1 geval.

Perez (1969) vermeldt 2 klinische hypofuncties van de hypofyse en 1 kind met groeistoornissen.

Mond.

Droge slijmvliezen en smaakverandering.

De gebitselementen worden slechter. (Vóór de bestralingstherapie laat Lederman alle molaren verwijderen).

Men moet trachten te vermijden dat alle speekselklieren bestraald worden.

Larynx.

Perichondritis. Ondanks afscherming wordt na 5 jaar soms toch deze complicatie gezien als gevolg van schade aan de halsbloedvaten.

Bot.

Stralenoosteïtis is uitermate zeldzaam.

Deel B — EIGEN ONDERZOEK

Hoofdstuk IX

ANALYSE VAN DE PATIENTENGEGEVENS UIT HET R.R.T.I.

Uit de ziektegeschiedenis van de patienten, lijdende aan een maligne proces in de nasopharynx in de periode van 1 januari 1947 tot 1 januari 1966, werd de informatie verzameld omtrent de factoren, die van invloed zouden zijn op de prognose (pag. 30).

Deze factoren zijn:

- leeftijd,
- geslacht,
- eerste klachten,
- latere klachten,
- grootte en uitbreiding van de tumor,
- toestand van de regionale klieren,
- metastasen op afstand,
- histologie,
- therapievorm,
- verloop van het tumorproces na de behandeling,
- overleving.

De follow-up werd afgesloten op 1 januari 1970.

Het totale aantal patienten bedroeg 90.

De patienten waarvan onvoldoende gegevens bekend waren, werden wel in het totaal van deze serie opgenomen, doch niet in de verdere statistische bewerking (4 pat.). Patienten met bijzondere tumoren, zoals chordomen, cilindromen, adenocarcinomen etc. (5 pat.) evenals 1 patient met lymphosarcoom werden eveneens uit deze serie gehouden. Wij noemen deze groep in zijn geheel de groep "bijzondere tumoren" (6 pat.).

Geheel of ten dele elders — op dezelfde wijze als in het R.R.T.I. — behandelde patienten, waarvan voldoende gegevens aanwezig waren, werden wel opgenomen

Verklaring van de in de tekst en afbeeldingen gebruikte symbolen

U.I.C.C.	: Union Internationale contre le Cancer
$T_{1...4}$: tumorclassificatie volgens U.I.C.C.
$N_{0...3}$: noduli " " "
$M_{0.1}$: metastase " " "
S_I II III IV	: stadiumindeling
M	: man
V	: vrouw
PE	: plaatepitheeltumoren
\overline{PE}	: niet-plaatepitheeltumoren
Rb	: röntgenbehandeling
Co	: cobaltbehandeling
NP	: nasopharynx
H	: halsklieren
k	: klierklachten
k_1	: bij de eerste klachten waren klierklachten
$\overline{k_1}$: " " " " geen klierklachten
k_2	: bij de latere klachten waren klierklachten
$\overline{k_2}$: " " " " geen klierklachten
o	: oorklachten
o_1 - $\overline{o_1}$ - o_2 - $\overline{o_2}$: indeling zoals bij klierklachten
n	: neusklachten
n_1 - $\overline{n_1}$ - n_2 - $\overline{n_2}$: indeling zoals bij klierklachten
z	: neurologische klachten
z_1 - $\overline{z_1}$ - z_2 - $\overline{z_2}$: indeling zoals bij klierklachten
l_r - $\overline{l_r}$: lokaal recidief aanwezig —niet aanwezig
r_r - $\overline{r_r}$: regionair recidief aanwezig —niet aanwezig
r_m - $\overline{r_m}$: regionale metastase aanwezig —niet aanwezig
i_s - $\overline{i_s}$: ingroei schedelbasis aanwezig —niet aanwezig
a_m - $\overline{a_m}$: afstandsmetastase aanwezig —niet aanwezig
O_5	: 5-jaars overleving
P	: kans
A	: en
V	: of
O	: geobserveerd
E	: verwacht
J	: kans op normale O_5
L	: leeftijd
—	: ontkenning

Afb. 24

in deze serie (6 pat.).

De overlevingstijd van alle patienten werd gerekend vanaf het moment dat de behandeling van het nasopharynxproces begon.

Voor de röntgenfoto-bevindingen werd gebruik gemaakt van de beschrijvingen van de röntgenoloog.

Van iedere patient werd het histologische materiaal opnieuw beoordeeld door collega J.A.M. van Unnik, patholoog-anatoom te Tilburg.

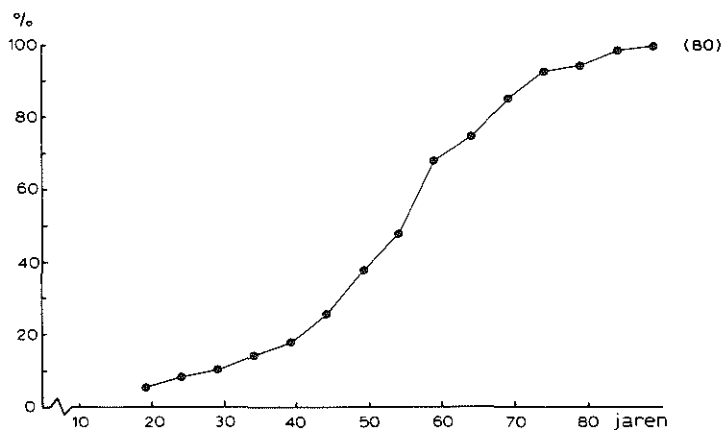
De statistische bewerking van deze patientengroep werd verricht door de heer J.G.A.H. Kaalen.

De in het hele materiaal gebruikte significantiegrens bedraagt 0,05.

Leeftijd.

De leeftijd op het moment dat de diagnose gesteld werd varieerde in dit materiaal van 16 tot 87 jaar. De mediane waarde bedroeg 55 jaar. Afb. 25 toont de cumulatieve leeftijdsverdeling van alle patienten.

De leeftijdsverdeling van de mannen was dezelfde als die van de vrouwen.



Cumulatieve (\leq) leeftijdsverdeling van alle patienten.

Afb. 25

Het beroep van de patient werd in dit materiaal niet nagegaan, omdat er weinig waarde werd gehecht aan de notitie in de ziektegeschiedenis onder het hoofd: beroep. Een uitvoerige beroepsanamnese zou dan nodig zijn en dit zou alleen mogelijk zijn bij een prospectief onderzoek.

Geslacht.

De verdeling over de geslachten was: mannen 49 (61%), vrouwen 31 (39%).

Klachten – klachtenpatroon.

Uit de ziektegeschiedenis werden de eerst optredende klachten en de later optredende klachten genoteerd, waarbij een duidelijk tijdsinterval tussen beide groepen in acht werd genomen. De klachten werden genoemd naar de localisatie en niet nader gespecificeerd. Zo ontstonden:

neusklachten	(neusbloeding - neusverstopping - bloederige en/of etterige afscheiding);
oorklachten	(oorsuizen - doofheid - ontstekingsverschijnselen van het middenoor - oorpijn);
klierklachten	(ontstaan van één of meerdere klierzwellingen in de hals);
neurologische klachten	(paraesthesie in het gelaat - sensibiliteitsstoornis - uitvalsverschijnselen van hersenzenuwen - pijnklachten - smaakverandering - slikmoeilijkheden).

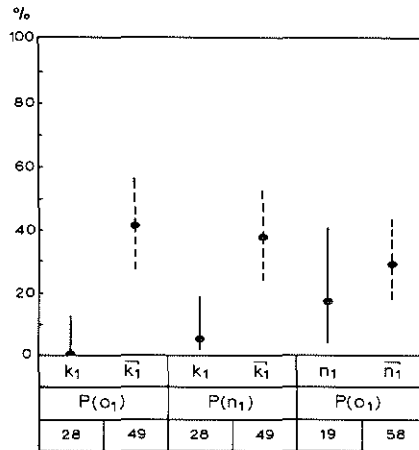
In dit materiaal kwamen geen oogverschijnselen als eerste of latere klacht voor. Ontstonden enkele klachten tegelijk of vlak na elkaar, dan werden deze klachten in volgorde onder eerste klacht genoteerd. Ontstonden in het verloop van de ziekte geen verdere klachten maar bleven dezelfde klachten constant aanwezig of waren ze progressief, dan werden ze óók onder latere klachten geboekt. Ontstonden wel andere klachten, dan vormden deze eveneens de groep latere klachten. In de volgende tabel staat de frequentie van vóórkomen van eerste en latere klachten.

Bij 77 patienten was informatie over de eerste en bij 67 patienten over de latere klachten aanwezig (Afb. 26).

Er kwamen ook combinaties van eerste klachten voor, waarbij de combinatie van oor- en neusklachten wat vaker voorkwam dan de overige combinaties (Afb. 27). Verder bleek, dat indien als eerste klacht oorklachten voorkwamen, er een kans bestond van 60% dat als latere klacht neusklachten optraden (Afb. 28).

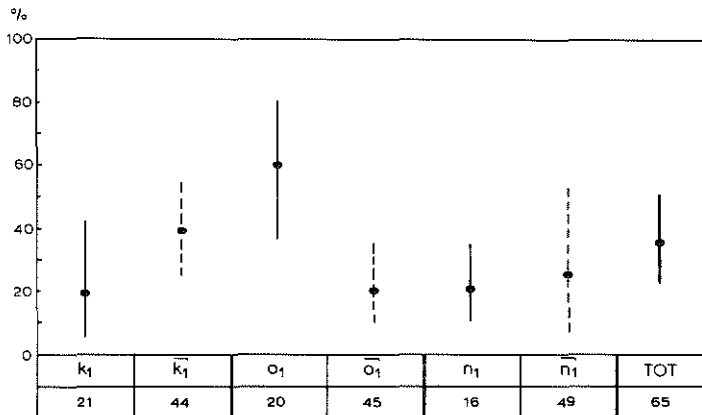
	Eerste klachten	Latere klachten
Klier	36%	27%
Oor	26%	39%
Neus	25%	33%
Neurologisch	—	19%

Afb. 26



De kans (met 95% B.G.) op combinatie van eerste klachten.

Afb. 27



De kans (met 95% B.G.) op neusklachten als latere klacht.
Onderv.: eerste klachten.

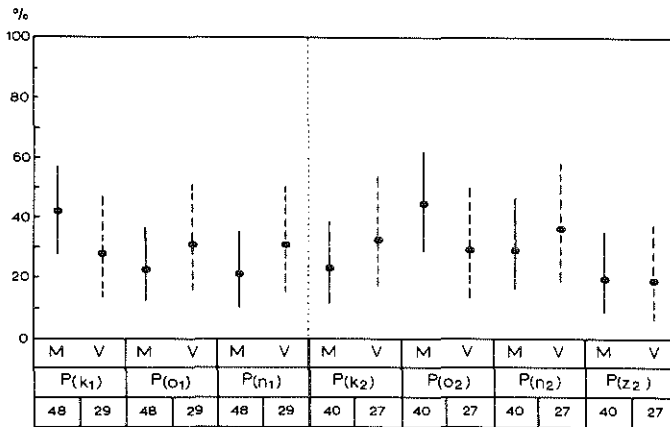
Deze neusklachten zijn van bijzonder belang, omdat zoals later (pag. 75) zal blijken de 5-jaars overlevingskans in deze groep significant hoger was dan in de andere klachtengroepen.

De onderstaande tabel geeft een samenvatting van de kansen op een latere klacht, uitgaande van het bestaan van een eerste klacht (Afb. 29).

Eerste klacht	Latere klacht			
	Klierklachten	Oorklachten	Neusklachten	Neurologische klachten
Klierklachten	19%	52%	19%	14%
Oorklachten	40%	15%	60%	35%
Neusklachten	19%	50%	25%	—

Afb. 29

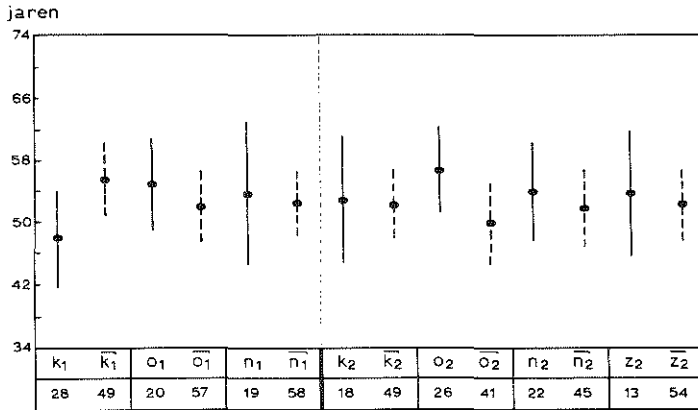
Het geslacht had geen invloed op de aard en het voorkomen van de eerste en de latere klachten (Afb. 30).



De kans (met 95% B.G.) op eerste en latere klachten.
Onderv.: sexe (M - V).

Afb. 30

Bij het onderzoek naar een correlatie tussen leeftijd en klachten (Afb. 31) werd gevonden, dat bij jongeren klieren als eerste klacht significant vaker voorkwamen dan bij de ouderen.



Gemiddelde leeftijd (met 95% B.G.).
Onderv.: eerste en latere klachten.

Afb. 31

Dit werd niet veroorzaakt door een ander histologisch beeld. Bij de groep "latere klachten" kwamen oorklachten significant vaker in de oudere leeftijdsgroep voor. Er werd geen verband gevonden tussen de leeftijd en de overige eerste en latere klachten.

Wanneer een patient zich met een bovenbeschreven klachtenpatroon bij de arts vervoegt, verdient het aanbeveling te denken aan een nasopharynxgezwel en een daarop gericht onderzoek is dan zeker vereist.

Classificatie. (Grootte en uitbreiding van tumor, toestand regionale klieren en metastasen op afstand).

Het retrospectief nagaan van de tumorgrootte en -uitbreiding is een hachelijke zaak. Aan de hand van een min of meer volledige beschrijving van het locale en regionale tumorproces in de status moet een indruk hierover verkregen worden. Van 80 patienten was voldoende informatie aanwezig om een indeling te maken volgens het TNM-systeem. Voor dit classificatiesysteem werd gebruik gemaakt van de regels, zoals die opgesteld zijn in 1963 door de Union Internationale

Contre le Cancer (U.I.C.C.). (Zie hoofdstuk IV, pag. 22).

Afb. 32 laat de indeling van het materiaal volgens het TNM-systeem zien. De zelfde tabel toont ook uit welke categorieën van het TNM-systeem de diverse stadia zijn opgebouwd.

M ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	
N ₀	0	14	2	1	17
N ₁	7	14	4	5	30
N ₂	3	10	2	3	18
N ₃	2	7	4	0	13
	12	45	12	9	78

M ₁	T ₁
----------------	----------------

N ₁	1	1
N ₂	1	1
	2	2

M ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
N ₀	S _I	S _I	S _{III}	S _{IV}
N ₁	S _{II}	S _{II}	S _{III}	S _{IV}
N ₂	S _{II}	S _{II}	S _{III}	S _{IV}
N ₃	S _{III}	S _{III}	S _{III}	S _{IV}

M ₁
S _{IV}

Afb. 32

In afbeelding 33 wordt het materiaal vergeleken met dat van Themans (1970), waarin een deel van het R.R.T.I.-materiaal verwerkt is.

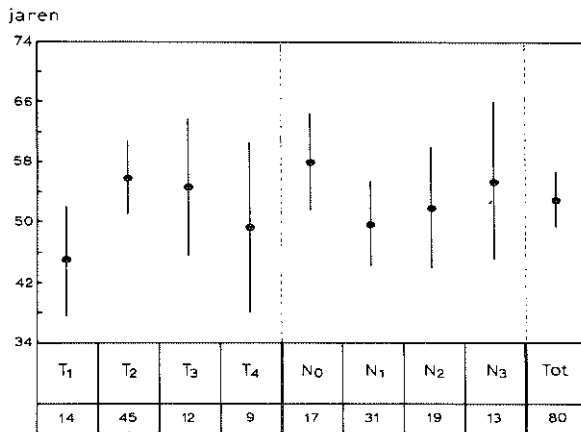
Stadium	Themans		R.R.T.I.	
	aantal	%	aantal	%
I	25	11,7	14	17,5
II	33	15,4	34	42,5
III	91	42,5	21	26,3
IV	65	30,4	11	13,8
	214		80	

Afb. 33

Het blijkt dat in het R.R.T.I.-materiaal stadium II beduidend vaker voorkwam dan in het materiaal van Themans en dat stadium III en vooral stadium IV veel minder vaak voorkwamen. Op grond hiervan verwacht men voor het patientenmateriaal van het R.R.T.I. dan ook een betere prognose dan voor het verzamelde materiaal van Themans (zie hoofdstuk XII, pag. 77).

De verhouding man-vrouw was in de diverse T en N groepen gelijk. De gemiddelde leeftijd van de T₁-groep was significant lager dan van de overige T-groepen. De gemiddelde leeftijd van de N₀-groep was significant hoger dan van de overige N-groepen (Afb. 34).

Histologisch hadden de T₁- en de N₀-groep dezelfde samenstelling.



Gemiddelde leeftijd (met 95% B.G.).

Onderv.: tumorgrootte (T), noduli (N).

Afb. 34

Hoofdstuk X

HISTOLOGIE.

Van Unnik maakte, evenals Themans (1970), een indeling die ongeveer overeenkomt met de indeling van Huai-San Lin e.a. (1969). Hij zocht daarbij aansluiting bij die onderzoekers, die over grote ervaring beschikken.

De indeling wordt nu als volgt:

1. Plaveiselcelcarcinoom — goed gedifferentieerd.
2. Plaveiselcelcarcinoom — matig gedifferentieerd.
3. Plaveiselcelcarcinoom — weinig gedifferentieerd.
4. Ongedifferentieerd carcinoom.
5. Anaplastisch maligne tumor.
6. Reticulumcelsarcoom.
7. Lymphosarcoom.
8. Andere tumoren (adenocarcinoom, cilindroom, maligne lymphogranuloom, chordoom, etc.).

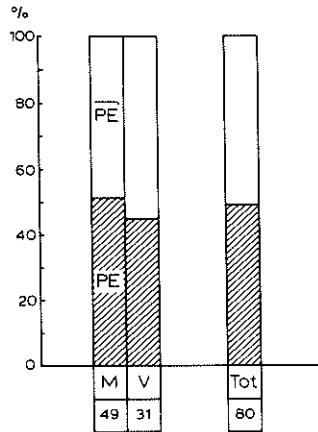
Bij deze indeling is de groep "anaplastisch maligne tumor" de groep tumoren, die problemen kan geven bij de beoordeling en ook bij de behandeling. In deze groep vallen de tumoren, waaraan noch epitheliale, noch lympho-reticulaire kenmerken zijn te onderkennen en die duidelijke kenmerken van een sarcoom missen. Hier zullen dus zeer ongedifferentieerde carcinomen naast zeer ongedifferentieerde lympho-reticulaire maligniteiten voorkomen. Zeer waarschijnlijk is het zo, dat de meeste tumoren, die onder het lichtmicroscop niet meer te herkennen zijn als epitheliaal of mesenchymaal, in feite ongedifferentieerde carcinomen zijn. Dit wordt gesteund door de kliniek, doordat deze tumoren zich in gedrag niet onderscheiden van de ongedifferentieerde carcinomen, behoudens een schijnbaar grotere stralingsgevoeligheid. In dit materiaal wordt de benaming lymphoepithelium en overgangscelcarcinoom niet gebruikt.

Voor de verdere bewerking werd een onderscheid gemaakt tussen plaveiselcel- en niet-plaveiselceltumoren, waarbij tot de groep "plaveiselceltumoren" naast de

plaveiselcelcarcinomen ook de ongedifferentieerde carcinomen werden gerekend, omdat op grond van groeiwijze en celkernbeeld gemeend wordt dat deze tumoren uitgaan van het bekleedend plaveiselcelepitheel, echter zonder lichtmicroscopische kenmerken van differentiatie.

Van de groep "niet-plaveiselceltumoren" werd uitgesloten de groep "bijzondere tumoren" (6 patiënten). Deze groep bestond dus alleen uit anaplastisch maligne tumoren.

Het bleek, dat de helft van het R.R.T.I.-materiaal tot de groep "plaveiselceltumoren" behoorde, waarbij de verdeling over de geslachten gelijk was (Afb. 35).



Procentuele verdeling naar histologie (PE).
Onderv.: sexe (M - V).

Afb. 35

In de Afb. 36 en 37 wordt de verdeling van de beide histologische groepen over het T.N.M.-systeem weergegeven.

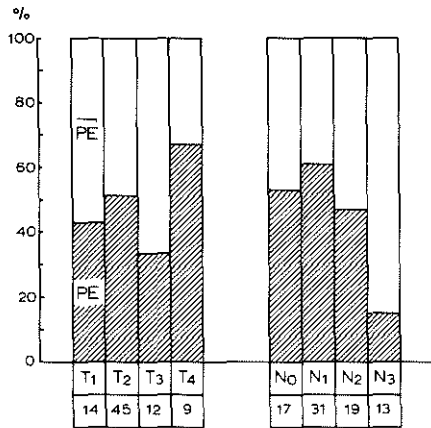
PE								
M ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄		M ₁	T ₁	
N ₀	0	8	1	0	9			
N ₁	3	9	2	4	18	N ₁	1	1
N ₂	1	4	1	2	8	N ₂	1	1
N ₃	0	2	0	0	2		2	2
	4	23	4	6	37			

Afb. 36

\overline{PE}					
M_0	T_1	T_2	T_3	T_4	
N_0	0	6	1	1	8
N_1	4	5	2	1	12
N_2	2	6	1	1	10
N_3	2	5	4	0	11
	8	22	8	3	41

Afb. 37

In Afb. 38 worden het histologisch beeld en de T- en N-verdeling gecorreleerd. Het blijkt, dat in de T_4 -groep de groep "plaveiselceltumoren" duidelijk meer voorkwam dan in de andere T-groepen. Verder blijkt, dat in de N_3 -groep de groep "niet-plaveiselceltumoren" significant meer voorkwam



Procentuele verdeling naar histologie (PE).

Onderv.: tumorgrootte (T), noduli (N).

Afb. 38

Tot slot van dit hoofdstuk geven we een verdeling van de beide histologische groepen over de stadia, waarbij wij tevens het verzamelde materiaal van Themans weergeven. Hiertoe was het nodig om zijn groepen plaveiselcel- en ongedifferen-

teerd carcinoom op dezelfde wijze samen te voegen als in ons materiaal (Afb. 39).

Stadium	Themans			R.R.T.I.		
	PE	\overline{PE}		PE	\overline{PE}	
I	18	7	25	8	6	14
II	29	4	33	17	17	34
III	74	17	91	6	15	21
IV	62	3	65	8	3	11
	183	31	214	39	41	80

Afb. 39

Hoofdstuk XI

BEHANDELING.

De bedoeling van de behandeling is het maligne proces uit te roeien. De mogelijkheid bestaat, dat, indien dit lukt voor het locale en regionale proces, de patient toch overlijdt aan metastasen elders. Dit is waarschijnlijk te verkiezen boven de lijdensweg van een doorgroeiend gezwel in de nasopharynx en/of de halsklieren. In het R.R.T.I.-materiaal werden de meeste patienten uitsluitend met radiotherapie behandeld, waarbij in de periode van 1947 tot begin 1957 orthovolttherapie werd gebruikt en de stralenkwaliteit varieerde van 160 kV $\frac{1}{2}$ Cu tot 250 kV 1 Th. Meestal werd via 2 temporale velden ingestraald. Om de dosis in het tumorgebied te verhogen werd soms gebruik gemaakt van één of meer radiumapplicaties in de vorm van een soort Bellocq-tampon, terwijl ook dikwijls een nasaal veld, of twee infra-orbitaal geplaatste velden, gericht op de nasopharynx, hiertoe gebezigd werden.

In de periode van begin 1957 tot eind 1965 werden de meeste patienten met de cobaltstraler behandeld. Hierbij kon als gevolg van het betere doordringingsvermogen van deze straling meestal volstaan worden met twee temporale velden, terwijl, afhankelijk van de uitbreiding, deze velden zondig aangevuld werden met een nasaal geplaatst veld.

Locale radiumapplicatie, met de bedoeling de dosis in de nasopharynx te verhogen, vond in deze periode niet meer plaats.

De halsklieren werden niet praeventief in het bestralingsveld genomen, waarbij opgemerkt moet worden dat de hoge halsklieren bij het gebruik van grote zijvelden wel in het bestralingsveld gelegen hebben. Deze grote bi-temporale velden werden vooral gebruikt bij de cobaltstraler, zodat daardoor in meer gevallen de bovenste halsklieren praeventief werden meebestraald.

Bij het in gebruik nemen van de cobaltstraler werd aanvankelijk alleen het primaire proces hiermee behandeld, terwijl voor aanwezige kliermetastasen van orthovoltapparatuur gebruik werd gemaakt. In een latere periode verkoos men voor beide gebieden cobalttherapie. Met de moderne bestralingsapparatuur en verbeterde techniek is het namelijk heel goed mogelijk hoge doses in een groot

volume te geven zonder blijvende ernstige schade aan het gezonde weefsel. Afb. 40 geeft een overzicht van de gebruikte bestralingsapparatuur voor behandeling van het primaire proces en de halskliermetastasen.

	Orthovoltage	Cobalt	Totaal
Nasopharynx	33 = 44%	42 = 56%	75 = 100%
Klieren	37 = 64%	21 = 36%	58 = 100%

Afb. 40

In de patientengroep "zonder halskliermetastasen" werd het locale proces 8 maal met orthovoltage en 9 maal met cobalt behandeld (Afb. 41).

In de groep "met halskliermetastasen" werden 25 patienten met orthovoltage op beide localisaties behandeld en 12 patienten met cobalt op de primaire tumor en röntgen op de metastasen. Cobalttherapie op beide localisaties kregen 21 patienten (Afb. 42).

Therapie bij patienten zonder halskliermetastasen		
	Orthovoltage	Cobalt
Nasopharynx	8	9
Halsklieren	—	—

Afb. 41

Therapie bij patienten met halskliermetastasen		
	Orthovoltage	Cobalt
Nasopharynx	25	33
Halsklieren	37	21

Afb. 42

Bij 5 patienten vond een afwijkende behandeling plaats (Afb. 43).

Afwijkende vorm van therapie.					
Nasopharynx	Orthovoltage en Radium	Orthovoltage en Cobalt	Cobalt	Chirurgie	Geen therapie
Halsklieren	Orthovoltage	Orthovoltage	Orthovoltage en Chirurgie	Orthovoltage en Chirurgie	Geen therapie
Aantal	1	1	1	1	1

Afb. 43

In de eerste periode werden de gegeven doses uitgedrukt in luchtdoses ter plaatse van de huid. Om te kunnen werken met tumordoses moesten deze luchtdoses met behulp van dieptedosisstabellen omgerekend worden. Hierbij werd geen correctie ingevoerd voor botabsorptie.

De bi-temporale afstand en de afstand van infra-orbitaal tot de nasopharynx stond meestal niet genoteerd. Deze maten werden gestandaardiseerd op grond van metingen bij een aantal willekeurige polikliniekpatienten:

Afstand bi-temporaal	14 cm;
afstand infra-orbitaal - nasopharynx	7 cm;
afstand neuswortel - nasopharynx	9 cm.

Daar waar de dosis in de stralenkaart uitgedrukt was in tumordosis werd deze aangehouden.

Ook bij de behandeling van halskliermetastasen was zelden de tumordosis opgegeven. Aan de hand van de beschrijving in de ziektegeschiedenis werd de dikte van de kliermetastase geschat en met deze afstand werd de tumordosis berekend met behulp van dieptedosisstabellen. Voor bestudering van de optimale dosis (hoofdstuk XIII) werden de tumordoses, uitgedrukt in R., omgerekend in rad, waarbij een omrekeningsfactor aangehouden werd van $1 R = 0,95 \text{ rad}$.

Naast de radiologische behandeling vond tweemaal een andere therapie plaats:

- 1 patient – chirurgie lokaal en regionaal (transpalatinale exstirpatie + halsklierdissectie links);
- 1 patient – chirurgie regionaal wegens een klierrest na radiotherapie (halsklierdissectie links).

Hoofdstuk XII

BEHANDELINGSRESULTATEN.

De patienten werden na de behandeling regelmatig voor controle gezien. 5 Patienten werden uit deze follow-up verloren door verhuizing of anderszins, doch ook van hen konden voor deze bewerking voldoende gegevens verkregen worden. Er zal worden nagegaan hoe groot de kans op lokaal en regionair recidief was, hoe vaak na de behandeling ingroei in de schedelbasis werd gezien, terwijl ook de frequentie van regionale metastasen en metastasen op afstand wordt beschouwd.

Tot slot zullen de 5-jaars overlevingscijfers worden weergegeven.

Locaal recidief.

Een lokaal recidief ontstaat door uitgroei van een tumorrest, die na de eerste behandeling is blijven bestaan. De oorzaak van dit niet volledig verdwijnen kan gelegen zijn in de tumorgrootte, te krap gekozen bestralingsveld, onvoldoende tumordosis en weinig stralingsgevoelige tumor.

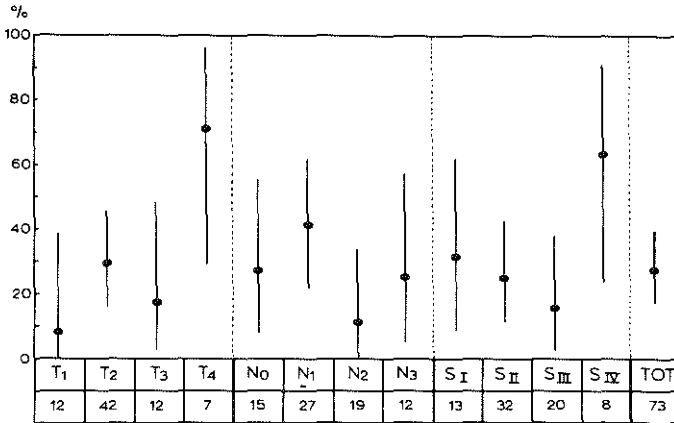
De tumor kan zich, zonder zichtbare botdestructie, uitbreiden in de sinus sphenoidalis en ethmoidalis. Wanneer deze gebieden niet meebehandeld worden, dan kan van hieruit een lokaal recidief optreden. Verder bestaat de mogelijkheid dat deze gebieden wel in het bestralingsveld gelegen hebben, doch juist op de rand hiervan, dus daar waar de dosis meestal beduidend lager is dan in het centrum. Het is de vraag of men met dit laatste wel altijd voldoende rekening heeft gehouden.

Verder bestaat de mogelijkheid dat de berekende tumordosis in werkelijkheid te laag was, doordat van de invallende bundel een groot percentage werd geabsorbeerd door het omgevende botweefsel. Dit speelde vooral een grote rol bij de orthovoltagetherapie. Wootton en Cantril (1959) toonden dit aan door via de neus een ionisatiekamer in de nasopharynx te brengen. Zij vonden dat de gemeten dosis bij 250 kV 2 mm Cu H.V.D. bij veldgrootten variërend van 8x8 tot

8x12 cm² 22% lager was dan de dosis vermeld in de standaardtabellen.

Van 73 patiënten waren voldoende gegevens bekend over het al of niet voorkomen van lokaal recidief. De kans op lokaal recidief voor de totale groep bedroeg 27%. Het klachtenpatroon had geen invloed op deze kans.

In Afb. 44 is de kans op lokaal recidief afgebeeld voor de T- en N-categorieën en de stadia.



De kans (met 95% B.G.) op lokaal recidief.

Onderv.: tumorgrootte (T), noduli (N) en stadia (S).

Afb. 44

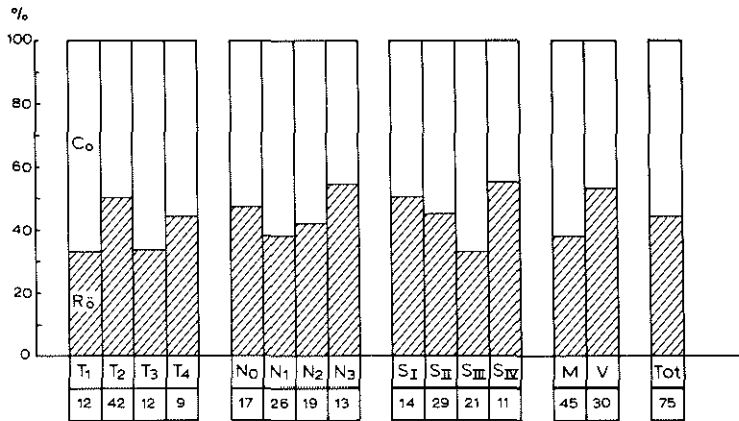
Uit deze figuur blijkt duidelijk, dat er een significant grotere kans op lokaal recidief bestond in de T₄-groep (71%) dan in de overige T-groepen. Bij de stadiumindeling was deze kans in stadium IV eveneens significant groter, want stadium IV bestaat voornamelijk uit T₄ (zie afb. 32 op pag. 48).

Nagegaan werd of de histologie nog enige invloed had op de ontstaanskans van het lokaal recidief.

In de groep "plaveiselceltumoren" bedroeg het lokaal recidief percentage 34% en in de groep "niet-plaveiselceltumoren" 20%. Dit verschil is niet significant. Indien op de wijze van behandelen wordt gelet, blijkt dat er geen correlatie bestond tussen de behandelingssoort (Rö - Co), de T- en de N-indeling (Afb. 45).

De patiënten behandeld met orthovoltage lieten zowel in de N₀ als in de N₁₋₂₋₃ groep een duidelijk grotere kans op lokaal recidief zien; 43% tegenover 13% (Afb. 46).

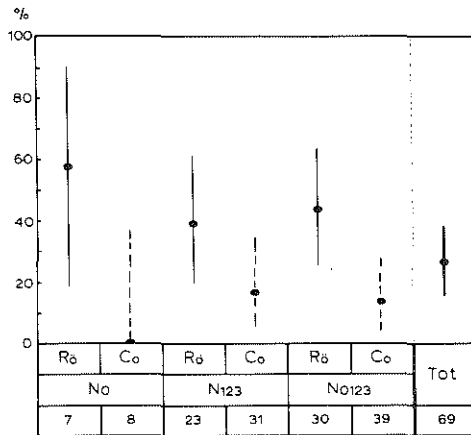
In hoeverre de dosis een rol gespeeld heeft kon niet worden nagegaan wegens te klein aantal patiënten met lokaal recidief in beide therapiegroepen.



Procentuele verdeling van de behandelingssoort (Rö - Co) van de lokale tumor.

Onderv.: tumorgrootte (T), noduli (N), stadia (S) en sexe (M - V).

Afb. 45



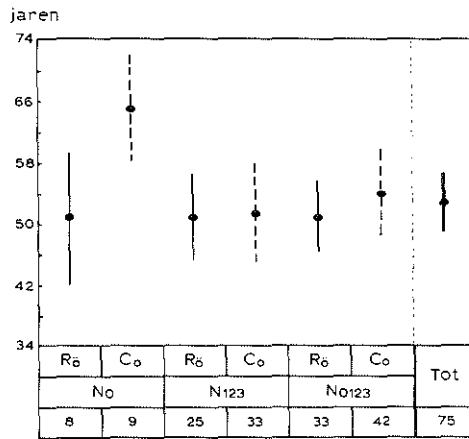
De kans (met 95% B.G.) op lokaal recidief bij bestraling van de nasopharynx.

Onderv.: noduli (N) en stralensoort (Rö - Co).

Afb. 46

Het geslacht had geen invloed op het ontstaan van een lokaal recidief. De gemiddelde leeftijd van de patiënten met lokaal recidief bedroeg 49,8 jaar en die van de

patienten zonder lokaal recidief 55,8 jaar. Dit verschil is niet significant op basis van $P < 0,05$, maar wel op basis van $P < 0,10$, zodat er van een duidelijke tendens sprake was. Uit Afb. 47 blijkt, dat de gemiddelde leeftijd van de patienten uit de N_0 -groep behandeld met cobalt hoger lag dan van de patienten behandeld met röntgen en op deze hogere leeftijd werden juist minder lokale recidieven gezien, zodat deze hogere leeftijd de oorzaak zou kunnen zijn, dat de recidieffrequentie in de met cobalttherapie behandelde groep lager was (zie Afb. 46) dan in de met röntgentherapie behandelde groep.



Gemiddelde leeftijd (met 95% B.G.) van patienten bij bestraling van de nasopharynx.
Onverv.: noduli (N) en stralensoort (Röntgen - Cobalt).

Afb. 47

Het lijkt, dat van deze twee factoren – behandeling en leeftijd – de behandeling van doorslaggevende betekenis was voor het optreden van lokaal recidief in de N_0 -groep, want het verschil in kans op lokaal recidief tussen de beide behandelingsgroepen is significant (Afb. 46 en 47).

Bij patienten uit de N_{1-2-3} -groep kan de leeftijd zeker niet als oorzaak voor het verschil in recidieffrequentie in aanmerking komen (Afb. 47). We menen dan ook te mogen concluderen, dat de radiotherapievorm van grote invloed was op de ontstaanskans van het lokaal recidief.

SAMENVATTING
 Kans op *locaal recidief* 27%
 Factoren *met* significante invloed

Uitbreiding prim. tumor	T _I - T ₄	8 - 71%
Stadium	S _{III} - S _{IV}	15 - 64%
Therapievorm	Co - Rö	13 - 43%

Afb. 48

Regionair recidief.

Onder een regionair recidief verstaan wij het optreden van een recidief in reeds bestraald halsgebied.

De informatie over het al of niet vóórkomen van een regionair recidief kan alleen aanwezig zijn in de groep N₁₋₂₋₃ en gezien afb. 32 alleen in de stadia II, III en IV.

De kliermetastasen bij het nasopharynxcarcinoom werden niet chirurgisch verwijderd, doch met radiotherapie behandeld. De argumenten voor deze wijze van behandelen staan vermeld op pag. 27 en 28.

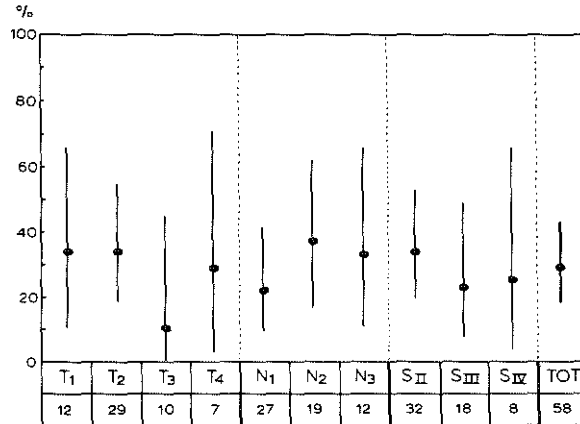
Het blijkt dat ook met radiotherapie de klieren heel goed blijvend tot verdwijnen te brengen zijn. Toch ontstonden ook hier recidieven. De kans in de groep N₁₋₂₋₃ op het ontstaan van een regionair recidief bedroeg 29%. Evenals bij het locale recidief speelde het geslacht hierbij geen significante rol, doch wel de leeftijd. De gemiddelde leeftijd van de patienten met regionair recidief bedroeg 47,3 jaar en de leeftijd van de patienten zonder regionair recidief 55,4 jaar. Dit verschil is significant. Hieruit volgt, dat het regionair recidief in de jongere leeftijdsgroepen significant vaker voorkwam.

Bij het onderzoek naar het verband tussen klachtenpatroon en regionair recidief blijkt, dat patienten met klierklachten als eerste klacht een kans van 42% hadden op een regionair recidief, terwijl deze kans bij afwezigheid van klierklachten als eerste klacht significant geringer was, nl. 19%.

Wanneer nu nagegaan wordt hoe de frequentie van het regionair recidief gecorreleerd is aan de T en N-categorieën en de stadia, dan ontstaat de volgende afbeelding (Afb. 49).

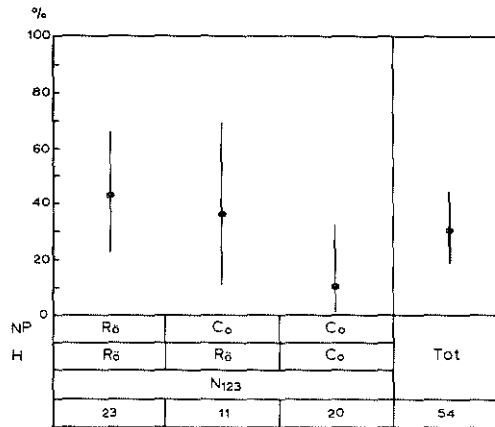
Hierbij valt op, dat er in de T-groepen en tussen N₁, N₂ en N₃ geen significante verschillen aanwezig waren en dat het dus in dit materiaal weinig uitmaakte in welke T- en N-groep de kliermetastase viel.

Ook de histologie had geen aantoonbare invloed op de frequentie van het regionale recidief. In de groep "plaveiselceltumoren" was deze kans 28% en in de



De kans (met 95% B.G.) op regionair recidief.
Onderv.: tumorgrootte (T), noduli (N) en stadia (S).

Afb. 49



De kans (met 95% B.G.) op regionair recidief
bij bestraling van de nasopharynx (NP) en de
halsklieren (H).
Onderv.: stralensoort (Rö - Co).

Afb. 50

groep "niet-plaveiselceltumoren" 31%.

Evenals bij het lokaal recidief was de kans op regionair recidief duidelijk kleiner bij gebruik van cobalttherapie op beide localisaties, namelijk 10% tegenover 43%

bij orthovolttherapie op beide localisaties. In tegenstelling tot de beschouwing bij het locale recidief, was de leeftijdsverdeling van degenen die voor halsklieren bestraald werden, voor de beide groepen orthovolt en cobalt, dezelfde. In deze groepen kon er dus geen invloed van de leeftijd op de kans op regionair recidief aanwezig zijn. Het significante verschil in kans op regionair recidief tussen orthovolt en cobalt was dus inhaerent aan de behandelingssoort (Afb. 50).

De kans op een regionair recidief was in de N_1 -groep bij aanwezigheid van een lokaal recidief 55% en bij afwezigheid van een lokaal recidief 0%, zodat aangenomen kan worden dat in de N_1 -groep een lokaal recidief mogelijk een regionair recidief induceerde. In de N_{2-3} groep was de correlatie tussen lokaal en regionair recidief afwezig.

SAMENVATTING

Kans op *regionair recidief* 29%
Factoren *met* significante invloed

Leeftijd	oud	—	jong	12	—	37%
Klachten	$\overline{k_1}$	—	k_1	19	—	42%
Therapievorm	Co	—	Rö	10	—	43%
Lokaal recidief in N_1	\overline{lr}	—	lr	0	—	55%

Afb. 51

Schedelbasingroei.

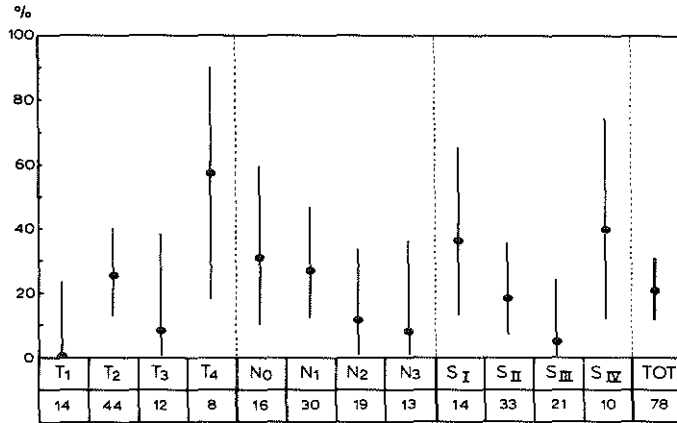
De kans op ingroei in de schedelbasis in het totale materiaal bedroeg 21%. Leeftijd, geslacht en klachtenpatroon hadden geen invloed op deze kans.

Bij vergelijking van de kans op ingroei in de schedelbasis voor de diverse T-categorieën blijkt, dat die kans het grootst was voor T_4 , hetgeen uiteraard zeer plausibel is.

Bij vergelijking van de verschillende N-groepen blijkt, dat de kans op ingroei in de schedelbasis in de N_{0-1} -groep significant groter was dan in de N_{2-3} -groep (29%-9%) (Afb. 52).

Bij ingroei in de schedelbasis was er een invloed van de histologie in die zin, dat de groep "plaveiselceltumoren" een grotere neiging tot ingroei toonde dan de groep "niet-plaveiselceltumoren" (29%-14%).

Het blijkt nu, dat in de N_{0-1} -groep de groep "plaveiselceltumoren" significant vaker voorkwam dan in de N_{2-3} -groep (60%-36%). De mogelijkheid bestaat, dat de verhoogde kans op ingroei van de schedelbasis in de N_{0-1} -groep veroorzaakt



De kans (met 95% B.G.) op ingroei schedelbasis.
Onderv.: tumorgrootte (T), noduli (N) en stadia (S).

Afb. 52

werd door het grotere percentage plaveiselceltumoren in deze groep.

Een andere mogelijkheid is dat bij een kleine nasopharynx tumor zonder halskliermetastasen (N_0) gebruik gemaakt is van te kleine velden, zodat het vaak voorkomen van ingroei in de schedelbasis in de N_{0-1} groep gezien moet worden als een lokaal recidief. Een andere verklaring zou te vinden zijn in een ander tumorgedrag, waarbij sommige tumoren meer neigen tot lokaal recidief en schedelbasisingroei, terwijl andere tumoren meer klier- en afstandsmetastasen laten zien.

De behandeling met orthovoltage of cobalt was niet van invloed op de frequentie van ingroei. Wel blijkt er een sterk verband aanwezig tussen het optreden van een lokaal recidief en ingroei in de schedelbasis.

De kans op ingroei in de schedelbasis was bij lokaal recidief 60% en bij afwezigheid van lokaal recidief 6%. Dit verschil is significant.

SAMENVATTING

Kans op *schedelbasingroei* 21%
Factoren *met* significante invloed

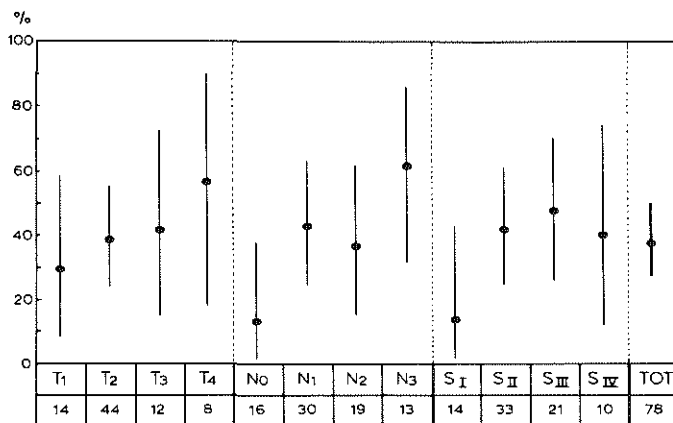
Uitbreiding prim. tumor	$T_1 - T_4$	0 - 57%
Toestand reg. klieren	$N_{2,3} - N_{0,1}$	9 - 29%
Stadium	$S_{II,III} - S_{I,IV}$	13 - 38%
Histologie	$\overline{PE}^1 - PE$	14 - 29%
Locaal recidief	$\overline{lr}^1 - lr$	6 - 60%

Afb. 53

Regionaire metastasen en metastasen op afstand.

In deze bewerking wordt onder regionaire metastasen verstaan: tumorgroei in de klieren van het niet primair meebestraalde halsgebied. Onder metastasen op afstand wordt verstaan: alle tumorlocalisaties buiten dit directe afvoergebied.

Van 16 patiënten, zonder halskliermetastasen die alleen behandeld werden op de primaire tumor, kregen 2 patiënten (12,5%) in de vervolgperiode metastasen in de halsregio. De kans op een regionaire metastase, die 38% bedroeg voor de gehele groep, was significant groter in de patientengroep met halskliermetastasen (47%) en vooral in de N_3 -groep (62%). Hierdoor wordt het kleine percentage regionaire metastasen in stadium I verklaard (Afb. 54).

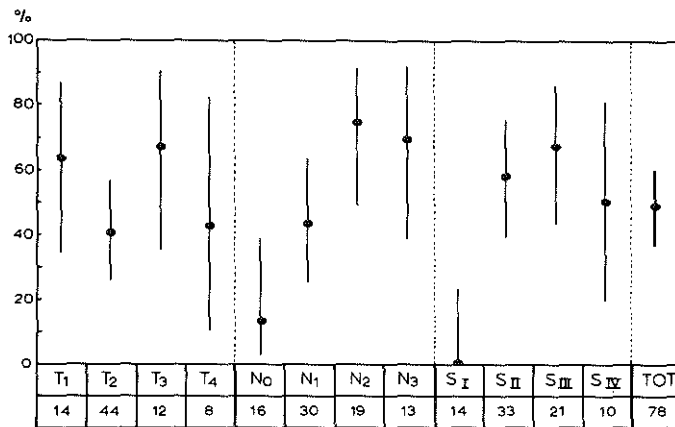


De kans (met 95% B.G.) op regionaire metastase.
Onderv.: tumorgrootte (T), noduli (N) en stadia (S).

Afb. 54

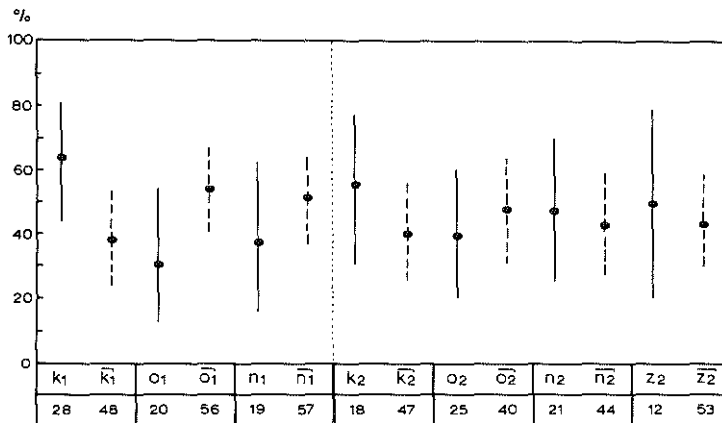
De kans op metastasen op afstand had ongeveer een zelfde gedragspatroon: meer kans op afstandsmetastasen bij de patienten met regionale kliermetastasen ($\pm 70\%$) in de N_2 - en N_3 -groep.

De kans op afstandsmetastasen was in stadium I significant kleiner dan in de overige stadia (Afb. 55).



De kans (met 95% B.G.) op metastase op afstand.
Onderv.: tumorgrootte (T), noduli (N) en stadia (S).

Afb. 55



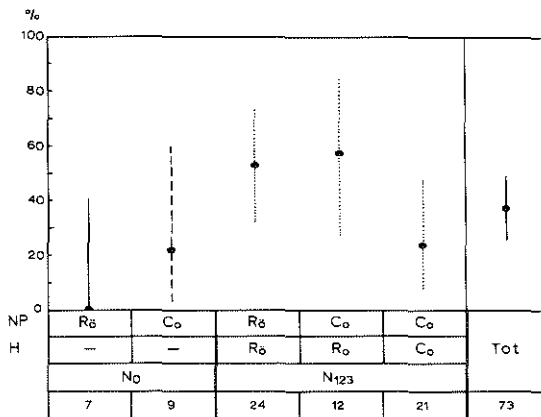
De kans (met 95% B.G.) op metastase op afstand.
Onderv.: eerste en latere klachten.

Afb. 56

De kans op metastasen op afstand bedroeg voor de totale groep 49%.

Leeftijd, geslacht, klachtenpatroon en histologie hadden geen invloed op het ontstaan van een regionale metastase. Dit gold ook voor metastasen op afstand met uitzondering, dat hier het aanwezig zijn van lymfkliervergroting als eerste klacht wel een significante invloed had op het ontstaan van afstandsmetastasen, terwijl deze tendens aanwezig was in de groep patiënten met lymfkliervergroting als latere klacht (Afb. 56).

De behandelingswijze, orthovoltage- of cobalttherapie, speelde wel een rol in de frequentie van optreden van regionale metastasen. De patiënten uit de categorie N₁, N₂ en N₃, behandeld met orthovoltage op de primaire tumor en halskliermetastasen, hadden een kans van 54% op het ontstaan van een regionale metastase. Bij patiënten, behandeld met cobalt op de nasopharynx tumor en orthovolt op de halskliermetastasen was de kans op een regionale metastase 58%, terwijl de groep patiënten behandeld met cobalt op beide locaties een significant kleinere kans op een regionale metastase had (24%) (Afb. 57).



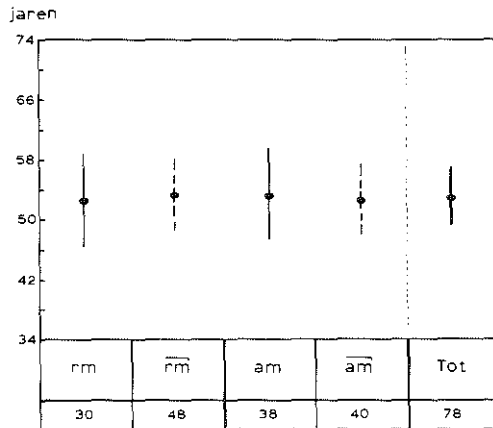
De kans (met 95% B.G.) op regionale metastase bij bestraling van de nasopharynx (NP) en de halsklieren (H).

Onderv.: noduli (N) en stralensoort (Rø - Co).

Afb. 57

De leeftijdsverdeling van patiënten met en zonder regionale metastasen en die van patiënten behandeld met orthovoltage- of cobaltapparatuur was dezelfde (Afb. 58 en 80), zodat de leeftijd geen invloed gehad kan hebben op de geringere kans op regionale metastasen in de patiëntengroep, die met cobalt op beide localisaties behandeld werd.

Na onderzoek blijkt, dat deze kleinere kans op een regionale metastase bij cobalttherapie op beide localisaties niet werd veroorzaakt door een gunstiger stadium in die groep (zie Afb. 45 op pag. 59). Het is mogelijk, dat het gebruik van ruimere velden in deze laatste groep de verklaring voor de geringere kans op regionale metastasen moet zijn.



Gemiddelde leeftijd (met 95% B.G.).
Onderv.: regionale metastase (rm), metastase op afstand (am).

Afb. 58

De kans op een regionale metastase was afhankelijk van het optreden van een lokaal recidief: 60% bij lokaal recidief en 32% bij geen lokaal recidief (Afb. 59). Ook was deze kans afhankelijk van het optreden van een regionair recidief: 88% bij een regionair recidief en 29% bij geen regionair recidief (Afb. 60).

Hieruit mag men concluderen, dat we moeten trachten een lokaal en een regionair recidief te voorkomen en daarmee een regionale metastase.

Bovenstaande bevinding, dat lokaal recidief en regionale metastase gecorreleerd waren, gaat niet op voor de groep N_0 , doch wel voor de groep N_{1-2-3} (Afb. 59).

N_0	lr	$\bar{l}r$	
rm	0	2	2
$\bar{r}m$	4	9	13
	4	11	15

$N_{1,2,3}$	lr	$\bar{l}r$	
rm	12	15	27
$\bar{r}m$	4	27	31
	16	42	58

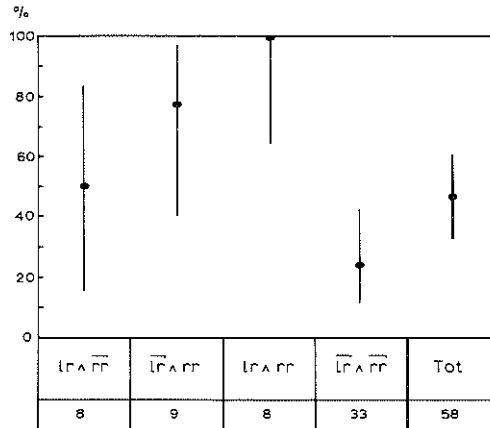
Afb. 59

In de groep N_{1-2-3} was de kans op een regionale metastase bij lokaal recidief 75% en bij geen lokaal recidief 36%. Het is dus zinvol om in de groep N_{1-2-3} de

kans op regionale metastase te onderzoeken in zijn afhankelijkheid van zowel lokaal als regionair recidief (zie Afb. 60 en 61).

$N_{1,2,3}$	$lr \wedge \overline{rr}$	$\overline{lr} \wedge rr$	$lr \wedge rr$	$\overline{lr} \wedge \overline{rr}$	
rm	4	7	8	8	27
\overline{rm}	4	2	0	25	31
	8	9	8	33	58

Afb. 60



De kans (met 95% B.G.) op regionale metastase.

Onderv.: combinaties van lokaal recidief (lr) en regionair recidief (rr).

Afb. 61

Hieruit blijkt, dat de invloed van het regionair recidief op de kans op een regionale metastase sterker was dan die van het lokaal recidief.

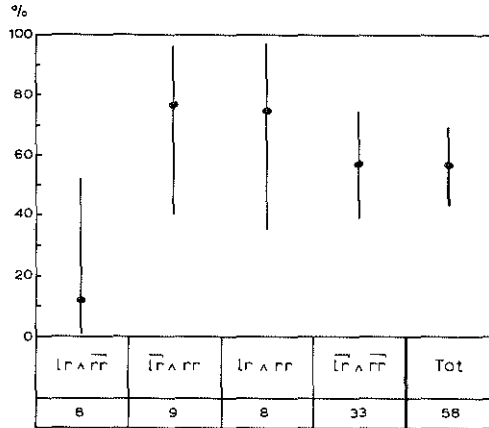
SAMENVATTING

Kans op regionale metastase 38%
Factoren met significante invloed

Toestand reg. klieren	$N_0 - N_3$	13 - 62%
Stadium	$S_I - S_{II,III,IV}$	14 - 44%
Therapievorm in $N_{1,2,3}$	$C_0 - R_0$	24 - 54%
Lokaal recidief in $N_{1,2,3}$	$\overline{lr} - lr$	36 - 75%
Regionair recidief	$\overline{rr} - rr$	29 - 88%

Afb. 62

De behandeling van het primaire en regionale tumorproces met orthovolt- of cobaltapparatuur beïnvloedde de frequentie van het ontstaan van metastasen op afstand niet. De kans op afstandsmetastasen bij het ontstaan van een lokaal recidief (zonder regionair recidief) bedroeg 13%, doch bij het ontstaan van een regionair recidief (zonder lokaal recidief) 78%. Bij geen recidief (noch lokaal noch regionair) bedroeg de kans op afstandsmetastasen 58% (Afb. 63).



De kans (met 95% B.G.) op metastase op afstand.

Onderv.: combinaties van lokaal recidief (lr) en regionair recidief (rr).

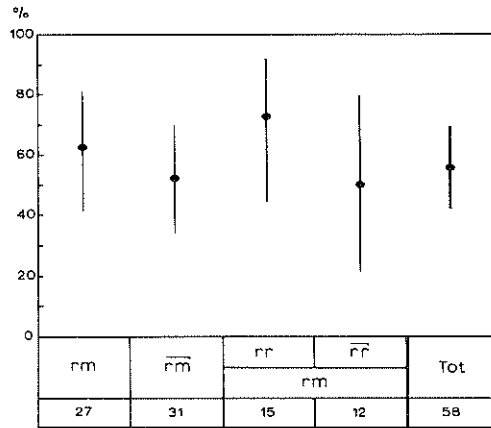
Afb. 63

De kans op afstandsmetastasen nam niet significant toe bij het optreden van een regionale metastase van 52 naar 63% en was vooral zeer groot in de patientengroep met zowel regionair recidief als regionale metastase (73%) (Afb. 64).

De bevinding, dat meer afstandsmetastasen aangetroffen werden in de groep "geen recidief" (noch lokaal noch regionair) dan in de groep "lokaal recidief zonder regionair recidief", komt ons vreemd voor en verdere analyse lijkt ons daarom aangewezen.

Hiertoe werd een 5-dimensionaal overzicht samengesteld, waarbij de invloed van lokaal en regionair recidief en regionale metastase op ingroei schedelbasis en afstandsmetastasen werd nagegaan.

Wij laten nu het overzicht van de groep N_{1-2-3} , totaal 58 patienten, volgen (Afb. 65).



De kans (met 95% B.G.) op metastase op afstand.

Onderv.: regionale metastase (rm), regionair recidief (rr).

Afb. 64

		rm				\overline{rm}					
		lr		\overline{lr}		lr		\overline{lr}			
		rr	\overline{rr}	rr	\overline{rr}	rr	\overline{rr}	rr	\overline{rr}		
is	am	2		1						3	10
	\overline{am}	1	3				3			7	
\overline{is}	am	4	1	4	5			2	14	30	48
	\overline{am}	1		2	3		1		11	18	
		8	4	7	8		4	2	25		
		12		15		4		27			
		27				31				58	

Afb. 65

Voor de onderhavige probleemstelling kan de tabel vereenvoudigd worden tot Afb. 66, waaruit 3 tabellen afgeleid worden.

Uit de eerste tabel (Afb. 67) volgt, dat de kans op ingroei schedelbasis voor een patient met een lokaal recidief 56% bedroeg en voor een patient zonder lokaal recidief 2%. Men mag hieruit concluderen, dat de aanwezigheid van een lokaal

		lr		\overline{lr}			
		rr	\overline{rr}	rr	\overline{rr}		
is	am	2		1		3	10
	\overline{am}	1	6			7	
\overline{is}	am	4	1	6	19	30	48
	\overline{am}	1	1	2	14	18	
		8	8	9	33		
		16		42		58	

Afb. 66

		is	\overline{is}		
lr		9	7	16	
\overline{lr}		1	41	42	
		10	48	58	

Afb. 67

recidief een verhoogde kans op schedelbasisingroei veroorzaakte of dat de schedelbasisingroei gezien moet worden als een lokaal recidief, zoals reeds werd opgemerkt op pag. 64.

		am	\overline{am}		
rr		13	4	17	
\overline{rr}		20	21	41	
		33	25	58	

Afb. 68

Uit de tweede tabel (Afb. 68) volgt, dat de kans op afstandsmetastasen voor een patient met een regionair recidief 76% bedroeg en voor een patient zonder regionair recidief 49%. Hieruit mag men concluderen, dat de aanwezigheid van een regionair recidief een verhoogde kans op afstandsmetastasen inhield.

Aangezien zowel ingroei schedelbasis (is) als afstandsmetastasen (am) een dreigend verschijnsel in het verloop van de ziekte betekent, werd de combinatie van deze 2 factoren geanalyseerd. Hiertoe werd onderscheiden een groep (is \vee am), waarin \vee betekent dat (is) alleen of (am) alleen of (is) met (am) gecombineerd voorkomt.

Hiertegenover stelden wij een groep ($\overline{is} \wedge \overline{am}$), hetgeen betekent noch (is), noch (am) komt voor.

	is \vee am	$\overline{is} \wedge \overline{am}$	
lr \wedge rr	7	1	8
$\overline{lr} \wedge$ rr	7	2	9
lr \wedge \overline{rr}	7	1	8
$\overline{lr} \wedge$ \overline{rr}	19	14	33
	40	18	58

Afb. 69

Uit de derde tabel (Afb. 69) volgt, dat in de groep "geen lokaal en geen regionair recidief" de kans op de dreigende factoren 58% bedroeg, terwijl deze kans voor elk der andere combinaties 80% was.

De groep "locaal recidief zonder regionair recidief" met 13% afstandsmetastasen bleek een kans van 75% te hebben op ingroei schedelbasis, terwijl de groep "geen lokaal en geen regionair recidief" met 58% afstandsmetastasen een kans van 0% had op schedelbasisingroei (Afb. 66). De gedachte komt weer op, dat we toch te maken hebben met een bepaald uitbreidingspatroon van sommige tumoren (zie ook pag. 64).

Dit sluit aan bij de bevinding van de Chinese auteur Hsieh Chin Kuang en medewerkers (1965) en Ho (1970) (zie pag. 15): Tumoren met neiging tot lokaal recidief en schedelbasisingroei tegenover tumoren met neiging tot klier- en afstandsmetastasen.

Toch is met bovenstaande analyse de bevinding niet verklaard, dat in de groep "geen recidief" (noch lokaal, noch regionair) meer metastasen op afstand werden aangetroffen dan in de groep "locaal recidief zonder regionair recidief".

In Afb. 65 valt op, dat van 25 patienten, die geen lokaal recidief, geen regionair recidief, geen ingroei schedelbasis en geen regionale metastase hadden, 14 patienten metastasen op afstand kregen (56%).

Deze groep, aangeduid met $\overline{lr} \wedge \overline{rr} \wedge \overline{is} \wedge \overline{am}$, is in zijn verdeling in am en \overline{am} onderzocht ten aanzien van de factoren: leeftijd, geslacht, klachtenpatroon, T-

en N-classificatie, stadiumindeling, histologie, therapievorm en kans op 5-jaars overleving. Hierbij bleek, dat van deze factoren slechts 2 een correlatie hadden met de kans op afstandsmetastasen. Deze correlaties worden weergegeven in de volgende afbeelding.

$\bar{r} \wedge \bar{r} \wedge \bar{s} \wedge \bar{m}$	N ₁	N _{2,3}	
am	4	10	14
$\bar{a}\bar{m}$	8	3	11
	12	13	25

$\bar{r} \wedge \bar{r} \wedge \bar{s} \wedge \bar{m}$	O ₅	\bar{O}_5	
am	2	12	14
$\bar{a}\bar{m}$	9	2	11
	11	14	25

Afb. 70

Dat de 5-jaars overlevingskans voor de groep "met afstandsmetastasen" 14% bedroeg en voor de groep "geen afstandsmetastasen" 82% is niet verwonderlijk, doch dat de groep N₁ een kans op afstandsmetastasen had van 33% en de groep N₂₋₃ van 77% is merkwaardig.

Voor het verschil in kans op afstandsmetastasen tussen de groep "geen recidief" (noch lokaal, noch regionair) en de groep "locaal recidief zonder regionair recidief" kan alleen het verschil in samenstelling ten opzichte van N₁ en N₂₋₃ aansprakelijk gesteld worden.

Ook bij onderzoek van de totale groep "geen regionair recidief", 41 patiënten, bleek de invloed van N₁ en N₂₋₃ op de kans op afstandsmetastasen aanwezig te zijn. Voor N₁ (21 patiënten) 29% en voor N₂₋₃ (20 patiënten) 70% kans op afstandsmetastasen.

Het lijkt, dat het aanwezig zijn van niet aantoonbare metastasen op afstand op het moment dat de patient onder behandeling komt, in de N₂₋₃-groep veelvuldiger aanwezig was dan in de N₁-groep.

SAMENVATTING

Kans op metastase op afstand 49%

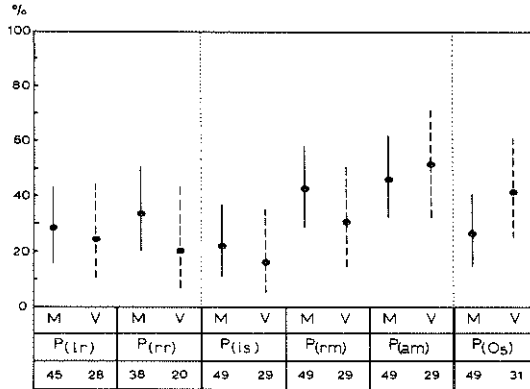
Factoren met significante invloed

Klachten	$\bar{k}_1 - k_1$	38 - 64%
Toestand reg. klieren	N ₀ - N _{1,2,3}	13 - 58%
Stadium	S _I - S _{II,III,IV}	0 - 60%
Regionair recidief	$\bar{r} - r$	49 - 76%

Overlevingskansen.

De 5-jaars overleving bij de patienten van het R.R.T.I. moet gezien worden als overleving van 5 jaar of langer, zonder te letten op aanwezigheid van tumor lokaal, regionair en op afstand.

De kans op 5-jaars overleving was bij de vrouwen hoger dan bij de mannen (42% - 27%) (Afb. 72).



De kans (met 95% B.G.) op: lokaal recidief (lr), regionair recidief (rr), ingroei schedelbasis (is), regionaire metastase (rm), metastase op afstand (am), 5-jaars overleving (O₅).

Onderv.: sexe (M - V).

Afb. 72

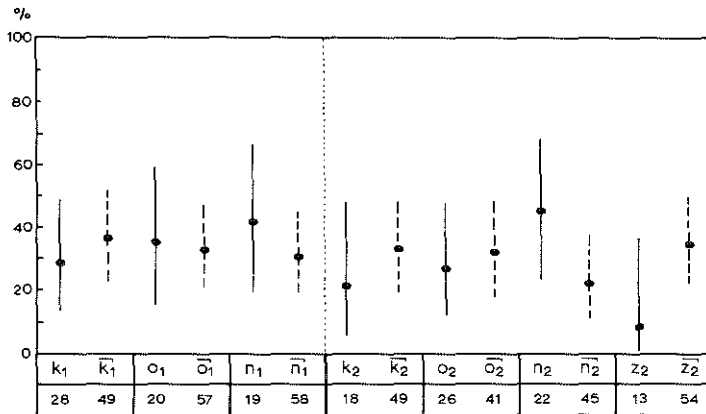
Wanneer nagegaan wordt hoe de relatie eerste en latere klacht was ten opzichte van de 5-jaars overleving dan blijkt, dat alleen neusklachten invloed hadden op de 5-jaars overleving en wel in die zin, dat de patienten met neusklachten als latere klacht een significant betere overleving hadden (Afb. 73).

Dit wordt ook in de literatuur wel vermeld. De patienten, waarbij neusklachten op de voorgrond staan, zouden meer kans op een exophytische en mogelijk weinig infiltrerende tumor hebben. Dit zou de betere prognose mogelijk kunnen verklaren.

Verder blijkt uit Afb. 73, dat patienten met neurologische klachten als latere klacht een significant kleinere 5-jaars overleving hadden dan de patienten zonder neurologische klachten (8%-35%).

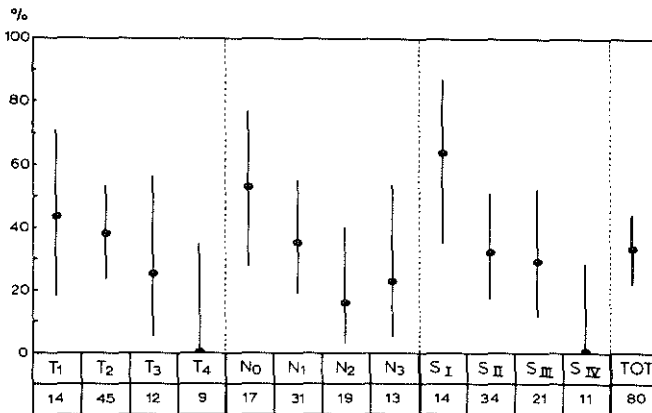
De andere latere klachten hadden geen significante invloed op de prognose.

De kans op 5-jaars overleving in de diverse T- en N-categorieën en stadia, was als volgt (Afb. 74).



De kans (met 95% B.G.) op 5-jaars overleving.
Onderv.: eerste en latere klachten.

Afb. 73



De kans (met 95% B.G.) op 5-jaars overleving.
Onderv.: tumorgrootte (T), noduli (N) en stadia (S).

Afb. 74

Hieruit blijkt de grote invloed van de tumorgrootte en het aanwezig zijn van kliermetastasen. In stadium I bedroeg de 5-jaars overleving 65%, terwijl dit in stadium IV 0% was.

Op pagina 49 werd op grond van een gunstiger stadiumverdeling van het patiëntenmateriaal van het R.R.T.I. t.o.v. het verzamelde patiëntenmateriaal van Themans, de verwachting uitgesproken, dat dan ook de 5-jaars overlevingskans mogelijk gunstiger zou uitvallen.

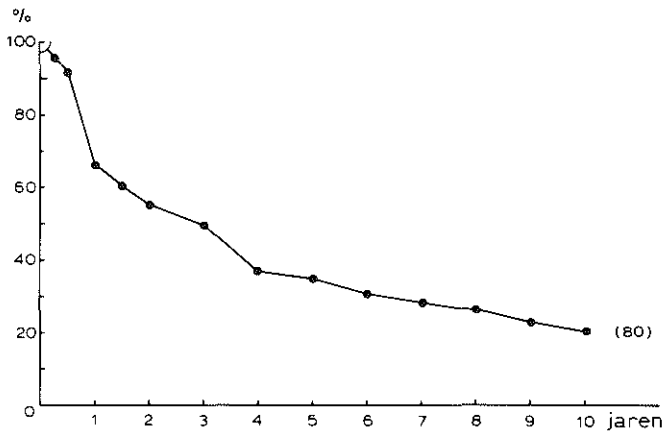
In Afb. 76 wordt de overlevingscurve voor de besproken patientengroep weergegeven. We zien, dat de 5-jaars overleving, volgens de actuariële methode berekend, 35% bedroeg. Uit het proefschrift van Themans, tabel 43, pag. 111, berekenden wij een 5-jaars overleving van 23,4% (48/205).

Wanneer we de 5-jaars overleving nagaan voor de twee histologische groepen — "plaveiselceltumoren" en "niet-plaveiselceltumoren" — en dan ook ons materiaal niet actuariel weergeven, ontstaat afbeelding 75.

	Themans		RRTI	
P O ₅	23,4% (48/205)		32,5% (26/80)	
	PE	\overline{PE}	PE	\overline{PE}
P O ₅	22,9% (40/175)	26,7% (8/30)	30,8% (12/39)	34,1% (14/41)

Afb. 75

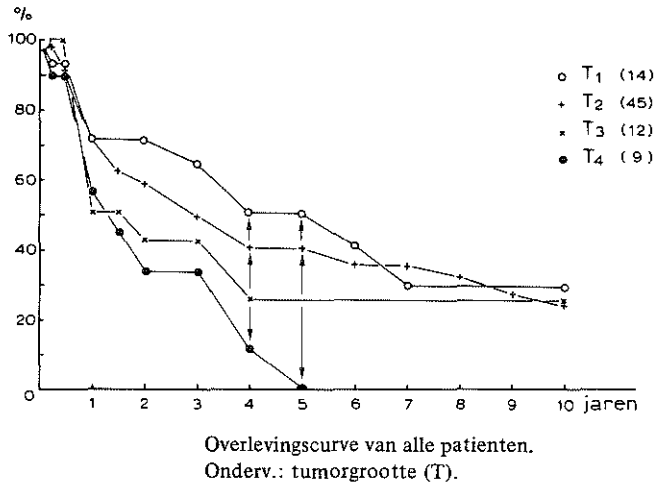
Deze verschillen zijn niet significant.



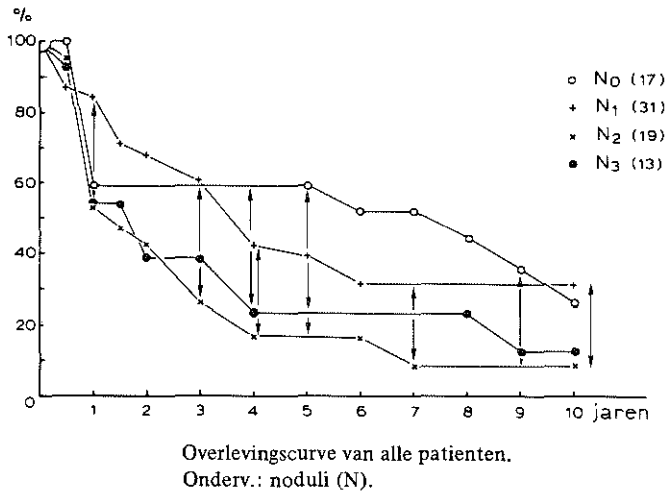
Overlevingscurve van alle patienten.

Afb. 76

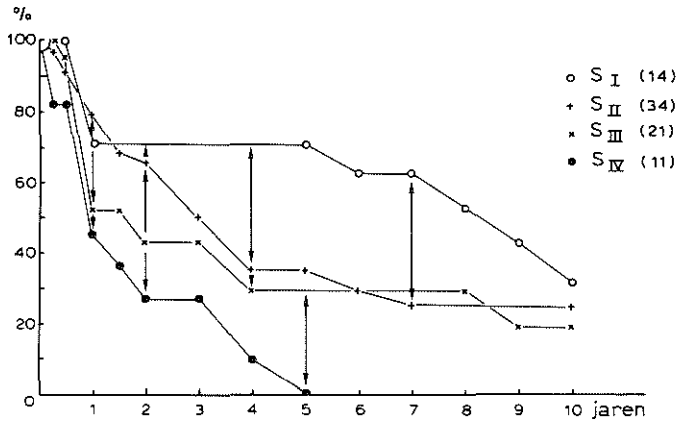
Eén derde deel van de patiënten stierf binnen 1 jaar na de behandeling.
 In de volgende figuren worden de overlevingscurven onderverdeeld naar tumor-
 grootte, klieruitbreiding en stadia (Afb. 77, 78 en 79).



Afb. 77



Afb. 78



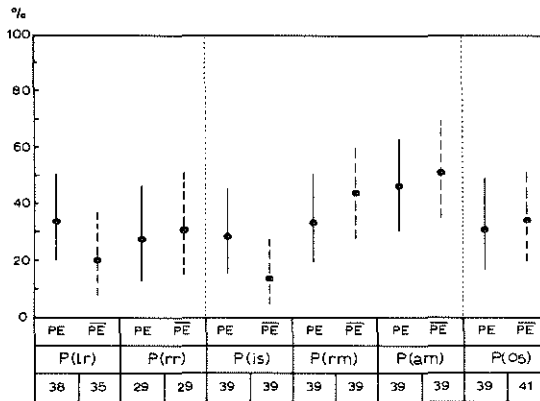
Overlevingscurve van alle patiënten.
Onderv.: stadia (S).

Afb. 79

De sterke afval binnen het eerste jaar manifesteerde zich bij de groepen T₃, T₄, N₀, N₂, N₃ en S_{III}, S_{IV}.

Uit Afb. 80 blijkt, dat de histologie in dit materiaal geen invloed heeft gehad op de 5-jaars overleving.

De groep "plaveiselceltumoren" vertoonde een grotere kans op ingroei in de schedelbasis dan de groep "niet-plaveiselceltumoren".

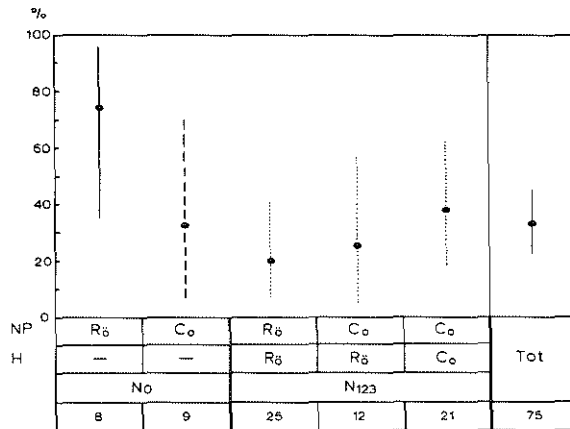


De kans (met 95% B.G.) op: lokaal recidief (lr), regionair recidief (rr), ingroei schedelbasis (is), regionaire metastase (rm), metastase op afstand (am), 5-jaars overleving (O₅).

Onderv.: histologie (PE).

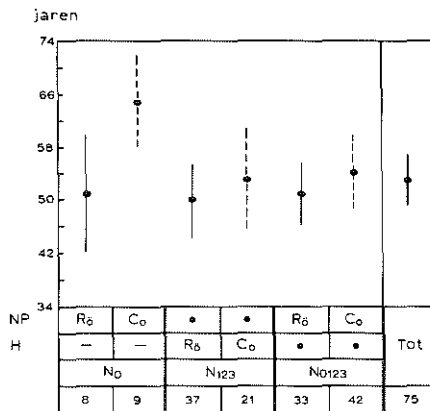
Afb. 80

Wat de behandeling betreft bleek, dat de patiënten zonder kliermetastasen en behandeld met orthovoltage-apparatuur een significant betere 5-jaars overleving hadden dan de groep behandeld met cobalt (75% tegenover 33%), terwijl in de groep patiënten met kliermetastasen de patiënten behandeld met cobalt op beide localisaties een betere 5-jaars overleving hadden dan de groep behandeld met orthovoltage op beide locaties (38% tegenover 20%) (Afb. 81).



De kans (met 95% B.G.) op 5-jaars overleving bij bestraling van de nasopharynx (NP) en de halsklieren (H). Onderv.: noduli (N) en stralensoort (Rö-Co).

Afb. 81



Gemiddelde leeftijd (met 95% B.G.) van patiënten bij bestraling van de nasopharynx (NP) en de halsklieren (H). Onverv.: noduli (N) en stralensoort (Rö - Co).

Deze ogenschijnlijke tegenspraak kan alleen verklaard worden uit leeftijdsverschillen. In de groep patiënten zonder kliermetastasen, behandeld met orthovoltage, was de gemiddelde leeftijd significant lager dan in de groep, behandeld met cobalt (Afb. 82). Uit het onderzoek naar de invloed van de leeftijd op de 5-jaars overlevingskans (Afb. 91, pag. 90) bleek dat de jonge leeftijdsgroep van 10-59 jaar een 5-jaars overlevingskans had van 43% tegenover de oude leeftijdsgroep van 60-89 jaar een 5-jaars overlevingskans van 17%.

Het lokaal recidief bleek in het R.R.T.I.-materiaal geen significante invloed te hebben op de 5-jaars overleving. Wel was er een tendens aanwezig van een grotere overlevingskans als er geen lokaal recidief optrad; deze tendens wordt tot een significant verschil als men de 5-jaars overlevingskans gaat bekijken in de groep, die geen afstandsmetastasen heeft gehad (Afb. 83).

\overline{am}	0_5	$\overline{0_5}$	
lr	4	9	13
\overline{lr}	18	7	25
	22	16	38

Afb. 83

Bij lokaal recidief was de 5-jaars overlevingskans 31% en bij geen lokaal recidief 72%. Bij het regionair recidief was er geen significante invloed op de 5-jaars overleving.

Bij regionale metastasen en metastasen op afstand was er wel een significante invloed op de 5-jaars overleving. Al deze gegevens zijn samengevat in Afb. 84.

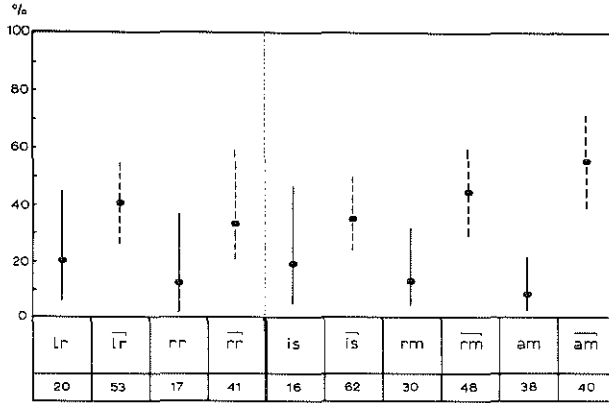
In deze afbeelding zien we, dat de kans op 5-jaars overleving sterk beïnvloed werd door het *al of niet* ontstaan gedurende de follow-up van:

metastasen op afstand 18% - 55%;
 regionale metastasen 13% - 44%;
 regionair recidief 12% - 33%.

Worden deze invloeden gecombineerd, dat wil zeggen al of niet regionair recidief bij al of niet ingroei in de schedelbasis en ook al of niet regionair recidief bij al of niet regionale metastasen en tenslotte al of niet regionair recidief bij al of niet metastasen op afstand, dan ontstaat Afb. 85.

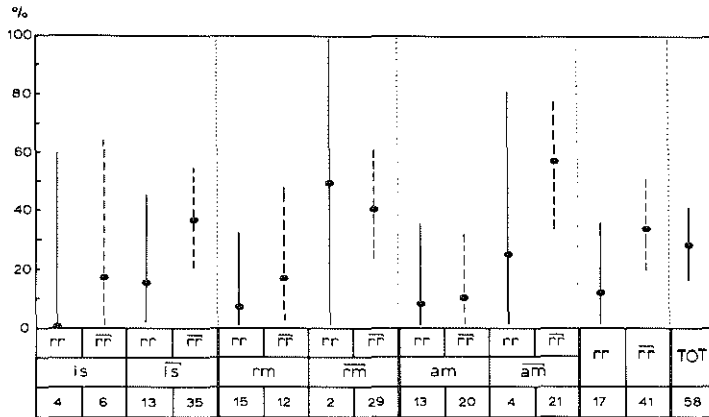
Uit deze afbeelding blijkt niet, dat de overlevingskans bij het aanwezig zijn van een combinatie van factoren beduidend slechter werd.

De kans op een 5-jaars overleving bij metastasen op afstand bedroeg 9% en was significant lager dan zonder metastasen op afstand, namelijk 58% (Afb. 86).



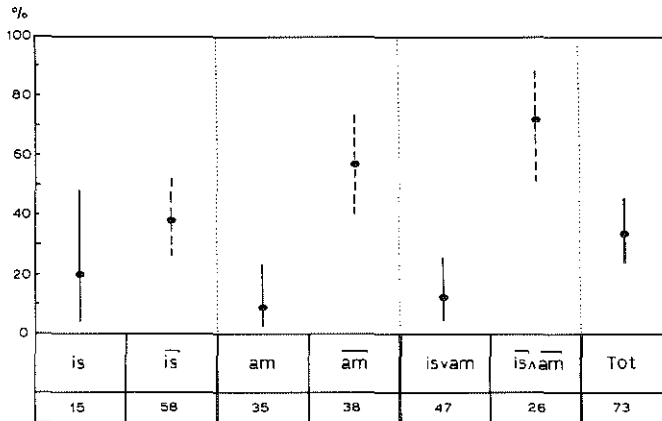
De kans (met 95% B.G.) op 5-jaars overleving.
 Onderv.: lokaal recidief (lr), regionair recidief (rr), ingroei schedelbasis (is), regionale metastase (rm), metastase op afstand (am).

Afb. 84



De kans (met 95% B.G.) op 5-jaars overleving t.a.v. regionair recidief (rr).
 Onderv.: ingroei schedelbasis (is), regionale metastase (rm), metastase op afstand (am).

Afb. 85



De kans (met 95% B.G.) op 5-jaars overleving t.a.v. ingroei schedelbasis (is) en metastase op afstand (am).

Afb. 86

SAMENVATTING
 Kans op 5-jaars overleving 35%
 Factoren met significante invloed

Leeftijd	oud - jong	17-43%
Klachten neurologisch	z - \bar{z}	8-35%
Klachten neus	\bar{n} - n	12-45%
Uitbreiding prim. tumor	T ₄ - T ₁	0-43%
Toestand reg. klieren	N ₂ - N ₀	16-53%
Stadium	S _{IV} - S _I	0-64%
Therapievorm	Rö - Co	20-38%
Regionair recidief	rr - \bar{r}	12-41%
Regionaire metastase	rm - $\bar{r}\bar{m}$	13-44%
Metastase op afstand	am - $\bar{a}\bar{m}$	8-55%

Afb. 87

Complicaties.

Bij 10 patienten werden complicaties genoteerd (Afb. 88).

Complicatie	Aantal patienten
Droge mond + smaakverlies	4
Trismus	1
Korsten en necrose	5

Afb. 88

Dit aantal is bijzonder gering. We moeten bijna zeker aannemen, dat er wel meer complicaties geweest zijn, doch dat deze niet zo ernstig waren, dat ze genoteerd werden.

Hoofdstuk XIII

OPTIMALE DOSIS.

Het lijkt van groot belang om te weten bij welke dosis men een curatie van het proces in de nasopharynx en/of hals kan verwachten. Hiertoe werd de dosis-tijd relatie van de lokaal en/of regionair genezen patienten onderzocht. Dit waren allen patienten die na 2 jaar geen lokaal en/of regionair recidief hadden gekregen. Voor genezing van het primaire proces kon beschikt worden over 20 patienten behandeld met cobalttherapie en 5 patienten behandeld met orthovolttherapie, terwijl voor genezing van het regionale proces 14 patienten met cobalttherapie en 10 met orthovolttherapie in aanmerking kwamen. Bij onderzoek bleek, dat voor de groep "plaveiselceltumoren" en de groep "niet-plaveiselceltumoren" dezelfde kans bestond op locale en/of regionale genezing.

Tevens bleek, dat bij de lokaal en/of regionaal genezen patienten in beide histologiegroepen de behandeling met orthovolt of cobalt in dezelfde frequentie voorkwam. De kans op locale en/of regionale genezing verschilde echter significant tussen de patienten behandeld met orthovolt en met cobalt.

Zo ontstonden 4 groepen die aangeduid zijn met:

- NP Co: de groep genezen van het primaire proces in de nasopharynx (NP) door behandeling met cobalttherapie (Co);
- NP R \ddot{o} : de groep genezen van het primaire proces in de nasopharynx (NP) door behandeling met orthovolttherapie (R \ddot{o});
- H Co: de groep genezen van het regionale proces in de hals (H) door behandeling met cobalttherapie (Co);
- H R \ddot{o} : de groep genezen van het regionale proces in de hals (H) door behandeling met orthovolttherapie (R \ddot{o}).

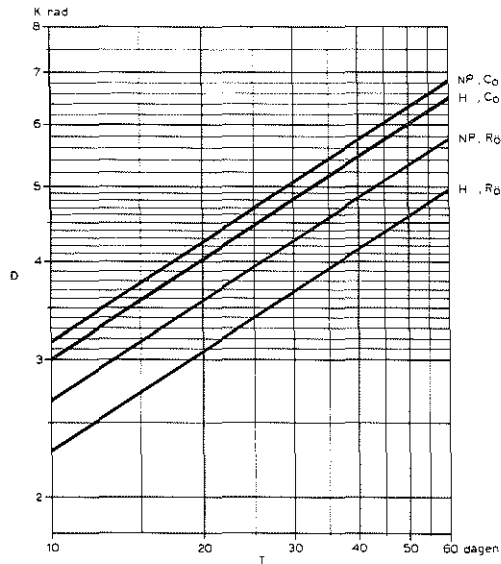
Van elke patient uit deze 4 groepen was bekend:

1. de totale tijd, waarin de bestralingsbehandeling had plaatsgevonden: de applicatietijd (T);

2. de totale dieptedosis in een waterfantom, op een diepte gelijk aan de tumordiepte bij de patient: de H_2O dieptedosis (D).

Uit deze dosimetriscche gegevens van de patienten van deze groepen werd met behulp van lineaire regressie-berekening een dosis-tijd curve geconstrueerd zoals in 1944 door Strandquist voor het huidcarcinoom werd samengesteld en na hem door tal van anderen voor diverse tumorsoorten.

In Afb. 89 ziet men de dosis-tijd relaties voor de 4 genoemde groepen



Verband tussen applicatietijd (T) en H_2O dieptedosis (D) bij lokaal en/of regionair genezen patienten.

Onderv.: nasopharynx (NP) en halsklieren (H), cobalt (Co) en röntgen (Rø).

Afb. 89

In deze dosis-tijd curve wordt weergegeven welke dosis in welke tijd gegeven moet worden om een bepaald effect te bereiken.

We zien nu, dat voor het effect "genezing regionale halsklieren" in dezelfde tijd een verschillende dosis nodig is bij het gebruik van orthovolt en van cobalt.

De dosis waar we hier over spreken is de dosis gemeten in een waterfantom en deze komt overeen met de dosis in weke delen. De discrepantie tussen (H Co)- en (H Rø)-dosis is dus uitsluitend te wijten aan een biologisch verschil in reactie op de 2 stralensoorten.

Het relatief biologisch effect van cobalt ten aanzien van röntgen (RBE factor) =

$$\frac{\text{dosis H R}\ddot{o}}{\text{dosis H Co}} = \frac{4950}{6500} = 0,76,$$

d.w.z.: om dit effect te bereiken komt 100 rad cobalt overeen met 76 rad röntgen.

Deze factor ligt beduidend lager dan meestal wordt aangenomen, hoewel men deze waarde toch vaak tegenkomt in de dosimetrische literatuur (Quastler, Clark 1945; Schubert 1949; Bode, Paul en Schubert 1950; Wachsmann 1950; Gärtner 1952).

Wanneer we deze curves voor (H Co) en (NP Co) beschouwen, zien we, dat er een verschil in dosis is voor genezing van het hals- en het nasopharynxproces. Deze discrepantie is een gevolg van een verschil in absorptie tussen weke delen en bot voor cobaltstraling.

$$\text{De absorptiefactor van bot voor Co} = \frac{\text{dosis H Co}}{\text{dosis NP Co}} = \frac{6500}{6850} = 0,95,$$

d.w.z. dat het bot bij cobaltstraling 5% van de dosis absorbeert. Hierbij wordt verondersteld dat de optimale dosis voor nasopharynx- en halsklierproces bij dezelfde stralenkwaliteit even groot is.

Een zelfde redenering geldt voor de discrepantie tussen (H R \ddot{o}) en (NP R \ddot{o}) dosis. Ook hier is dit een gevolg van een verschil in absorptie tussen weke delen en bot voor röntgenstraling.

$$\text{De absorptiefactor van bot voor R}\ddot{o} = \frac{\text{dosis H R}\ddot{o}}{\text{dosis NP R}\ddot{o}} = \frac{4950}{5800} = 0,85,$$

d.w.z. dat het bot bij orthovoltstraling 15% van de dosis absorbeert.

Concluderend kunnen we zeggen, dat met cobalttherapie een genezing van het maligne proces verwacht kan worden met een dosis van 5800 rad in de tumor in 45 dagen.

Hoofdstuk XIV

5-JAARS OVERLEVING.

Indien men de overlevingscijfers van groepen patienten onderling wil vergelijken, is het zinvol om de invloed van geslacht en leeftijd op de overleving te elimineren. Hiertoe werd naar analogie van het werk van A. Bradford Hill (1950) het begrip "equivalent average survival rate" ingevoerd, voorgesteld door de letter

$$I = \frac{O}{E}.$$

O is de geobserveerde 5-jaars overlevingskans van een bepaalde patientengroep. E is de 5-jaars overlevingskans van een even grote groep normale Nederlanders met volledige overeenstemming betreffende leeftijd en geslacht. E wordt bepaald met behulp van sterftetabellen.

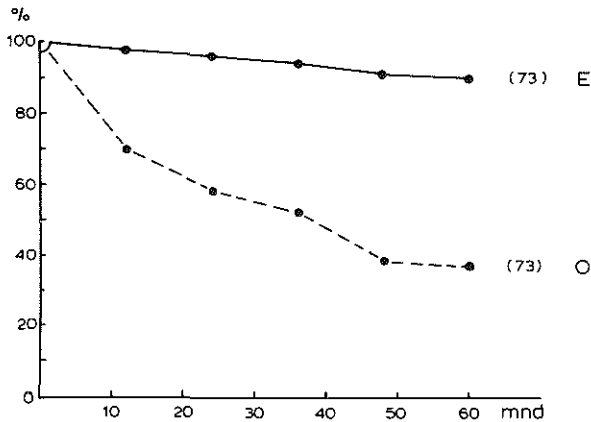
Meinsma (1963) noemt in zijn proefschrift de "equivalent average survival rate" het gezuiverde 5-jaars overlevingspercentage en beschouwt dit als overlevingspercentage ten opzichte van kankersterfte.

Aangezien van 7 patienten onvoldoende gegevens over lokaal recidief, regionair recidief, ingroei schedelbasis, regionale metastase en/of afstandsmetastase aanwezig waren, bleven er 73 patienten voor verdere analyse over.

In Afb. 90 wordt het overlevingsresultaat weergegeven van deze 73 patienten door de curve gemerkt O, terwijl de curve met de letter E een overlevingsresultaat weergeeft van 73 normale Nederlanders met dezelfde opbouw qua leeftijd en geslacht als de patientengroep.

Door deling van de waarde voor E en O op elkaar krijgen we de I-factor. Deze I-factor geeft het percentage aan van de behandelde carcinoomgroep, die dezelfde overlevingskans heeft als de groep normalen, die dezelfde samenstelling heeft qua leeftijd en geslacht.

In het licht van deze beschouwing kan $I = \frac{O}{E}$ dus opgevat worden als de kans van de patienten van deze verzameling om een normale 5-jaars overleving te bezitten. Als $I = 1$ wil dat zeggen, dat de patienten van de behandelde groep dezelfde overlevingskans hebben als de groep "normalen", met dezelfde samenstelling qua



Overlevingscurven van patienten (O) en niet-patienten (E) met volledige overeenstemming betreffende leeftijd en geslacht.

Afb. 90

leeftijd en geslacht.

Als $I = 0,5$ wil dat zeggen, dat de helft van de behandelde groep dezelfde overlevingskans heeft als de groep "normalen", met dezelfde samenstelling qua leeftijd en geslacht.

Bij de prognosevergelijking van twee patientengroepen, die niet dezelfde opbouw naar leeftijd en geslacht bezitten, is het evident, dat men in de I-factor een beter vergelijkingsmiddel heeft dan in de geobserveerde 5-jaars overlevingskans (O).

Er zal nu nagegaan worden wat de invloed van de leeftijd was op factoren *voor* en *na* de behandeling en daarna zal een correlatie gemaakt worden tussen deze factoren, de leeftijd en de kans op een normale 5-jaars overleving. Door aftasting van 8 leeftijdsgroepen van 10 jaar betreffende deze factoren werd een scherpe grens ontdekt bij 59 jaar, zodat nu 2 leeftijdsgroepen ontstonden: een jonge groep van 10-59 en een oude groep van 60-89 jaar, waarin de factoren significant van elkaar verschilden.

Afb. 91 is een illustratie van bovengeschetste werkwijze voor de factor O_5 .

Uit Afb. 92 blijkt, dat er geen relatie bestond tussen leeftijd enerzijds en T.N.M.- en stadiumindeling anderzijds.

Voor factoren *na* de behandeling blijkt uit Afb. 93, dat de leeftijd wel een rol speelde in de kans op regionair recidief. De jonge leeftijdsgroep had een significant grotere kans op een regionair recidief dan de oude leeftijdsgroep (37%-12%).

Leeftijdsg. 10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Aantal pat.	2	4	5	15	23	13	7
O ₅ in %	50	50	40	40	43	23	14

Eerste indeling

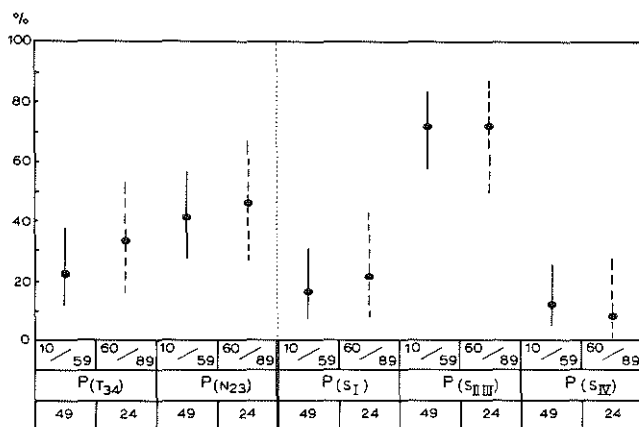
	I	II	III
Leeftijdsgroepen	10 - 39	40 - 49	50 - 59
Aantal	11	15	23
O ₅ in %	45	40	43

Tweede indeling

	I	II	III
Leeftijdsgroepen	10-49	50 - 59	60-89
Aantal pat.	26	23	24
O ₅ in %	42	43	17

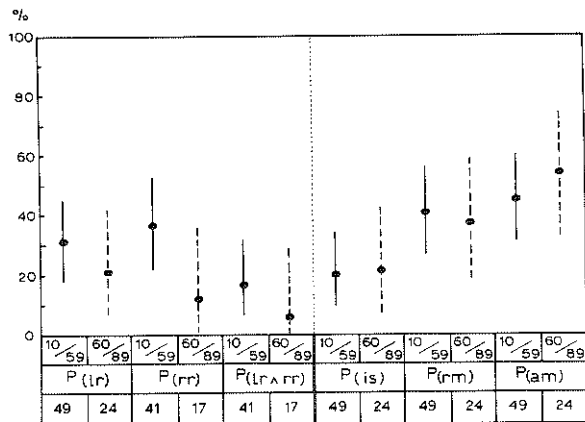
Indeling in 3 groepen had geen zin vanwege het geringe verschil in percentage O₅ in de eerste twee groepen. Zodoende ontstond de indeling 10 - 59 jr. en 60 - 89 jr.

Afb. 91



Kansen (met 95% B.G.) van patienten op factoren voor de behandeling.

Onderv.: 2 leeftijdsgroepen.



Kansen (met 95% B.G.) van patiënten op factoren na de behandeling. Onderv.: 2 leeftijdsgroepen.

Afb. 93

Aangezien er een sterke correlatie bestond tussen regionair recidief en afstandsmetastasen – Afb. 63: $P(am/rr) = 76\%$ en $P(am/\bar{rr}) = 49\%$ – en er eveneens sterke correlatie aanwezig was tussen regionair recidief en leeftijd – Afb. 93: $P(rr/jong) = 37\%$ en $P(rr/oud) = 12\%$ – was het zinvol om de kans op afstandsmetastasen te onderzoeken in de twee leeftijdsgroepen, zowel voor patiënten met regionair recidief als voor patiënten zonder regionair recidief. Hiertoe dient de volgende 3-dimensionale tabel.

		10 - 59	60 - 89	
rr	am	12	1	13
	\bar{am}	3	1	4
\bar{rr}	am	10	10	20
	\bar{am}	16	5	21
		41	17	58

Afb. 94

In de groep "geen regionair recidief" was de kans op afstandsmetastasen in de jonge leeftijdsgroep 38% en in de oude leeftijdsgroep 67%. Deze kansen verschillen niet significant.

In de groep "regionair recidief" was de kans op afstandsmetastasen voor beide leeftijdsgroepen niet verschillend en bedroeg voor beide 76%.

De bevinding uit een tweedimensionaal onderzoek in afb. 93, dat de kans op afstandsmetastasen voor beide leeftijdsgroepen niet verschillend was, blijft dus van kracht.

Interessant was de vraag of I (de kans op een normale 5-jaars overleving) afhankelijk was van de leeftijd en of er afhankelijkheid bestond ten aanzien van de factoren na de behandeling. Om deze vraag te beantwoorden is de kans op een normale 5-jaars overleving onderzocht voor de diverse factoren na de behandeling met inachtneming van de bovengenoemde leeftijdsklassen.

Aan de hand van Afb. 95 wordt deze gedachtengang toegelicht, terwijl in andere afbeeldingen tenslotte alleen het eindresultaat van deze beschouwing wordt weergegeven.

De afbeelding bestaat uit 3 gedeelten met bovenschriften O, E en I.

O is de geobserveerde 5-jaars overlevingskans van onze patienten.

Deze groep is verdeeld in patienten met metastasen op afstand (am) en zonder metastasen op afstand (\bar{am}). Elk van deze groepen is onderverdeeld in 2 leeftijdsgroepen, te weten 10-59 en 60-89 jaar.

Van elk van deze subgroepen is de geobserveerde 5-jaars overlevingskans (met 95% b.g.) aangegeven.

E is de op grond van leeftijd en geslacht verwachte normale 5-jaars overlevingskans van dezelfde subgroepen als in O.

I geeft weer de kans op een normale 5-jaars overleving.

Deze kans verschilde voor de jonge en de oude leeftijdsgroep niet significant in geval van metastasen op afstand. Ook was deze kans I op een normale 5-jaars overleving niet significant verschillend tussen de jonge en oude leeftijdsgroep voor de gevallen zonder metastasen op afstand.

Noch in de groep "metastasen op afstand", noch in de groep "zonder metastasen op afstand" was er een significante invloed van de leeftijd op de kans om een normale 5-jaars overleving te hebben, aanwezig.

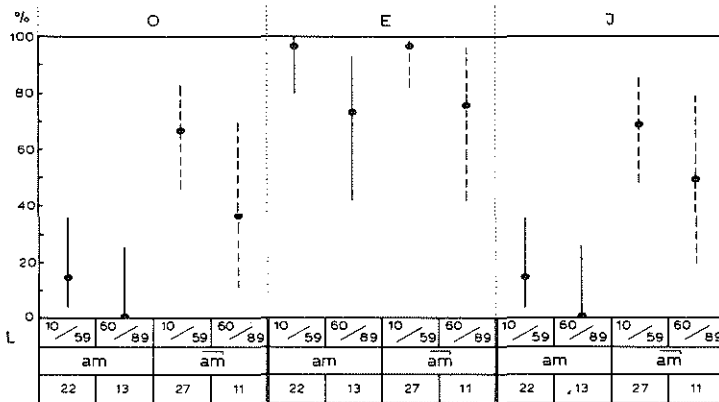
Er was een significant verschil qua kans op een normale 5-jaars overleving in de jonge leeftijdsgroep tussen gevallen met en zonder afstandsmetastasen (15%-70%). Ook in de oude leeftijdsgroepen was dit verschil aanwezig (0%-50%).

In elk van de beide leeftijdsklassen was er dus een significante invloed van de afstandsmetastasen op de kans om een normale 5-jaars overleving te hebben.

In Afb. 96 wordt de invloed geschetst van regionale metastasen op de kans om een normale 5-jaars overleving te bereiken.

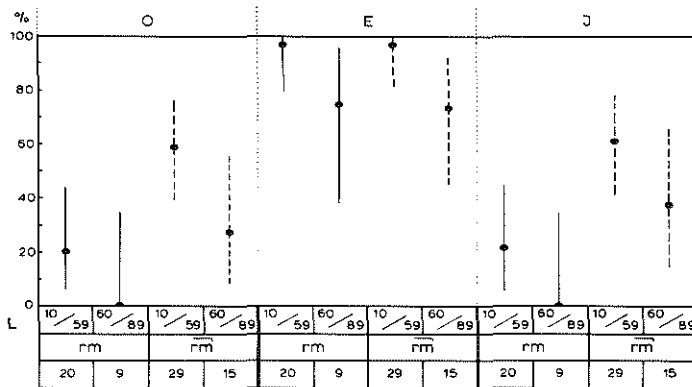
De kans op een normale 5-jaars overleving tussen de jonge en de oude leeftijdsgroep verschilde niet significant voor gevallen met regionale metastasen. Evenmin was er een significant verschil tussen beide leeftijdsgroepen voor gevallen zonder regionale metastasen. Er bestond een significant verschil in kans op normale 5-jaars overleving in de jonge leeftijdsgroep tussen gevallen met en zon-

der regionale metastasen (24%-60%). Dit gold eveneens voor de oude leeftijdsgroepen (0%-40%). Ook de regionale metastase had dus een significante invloed op de kans om een normale 5-jaars overleving te hebben in beide leeftijdsgroepen. In Afb. 97 wordt de invloed van het regionair recidief op de kans van een normale 5-jaars overleving weergegeven.



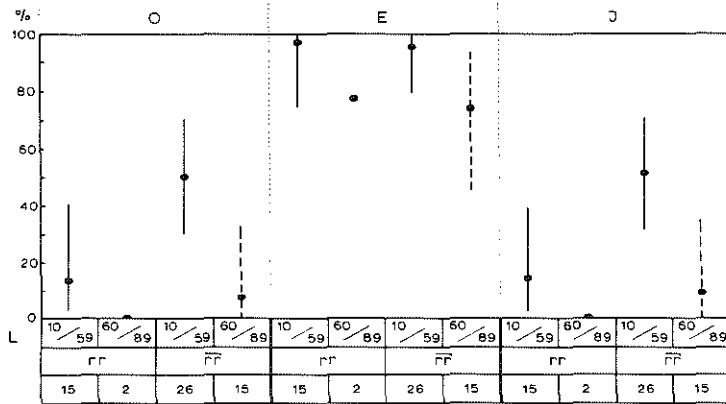
5-Jaars overlevingskans voor patiënten (O) en niet-patiënten (E), met volledige overeenstemming betreffende leeftijd en geslacht; kans op normale 5-jaars overleving (J). Verdeling naar 2 leeftijdsgroepen.
Onderv.: metastase op afstand (am).

Afb. 95



5-Jaars overlevingskans voor patiënten (O) en niet-patiënten (E), met volledige overeenstemming betreffende leeftijd en geslacht; kans op normale 5-jaars overleving (J). Verdeling naar 2 leeftijdsgroepen.
Onderv.: regionale metastase (rm).

Afb. 96



5-Jaars overlevingskans voor patienten (O) en niet-patienten (E), met volledige overeenstemming betreffende leeftijd en geslacht; kans op normale 5-jaars overleving (J). Verdeling naar 2 leeftijdsgroepen. Onderv.: regionair recidief (rr).

Afb. 97

Ook het regionale recidief had een significante invloed op de kans om een normale 5-jaars overleving te hebben.

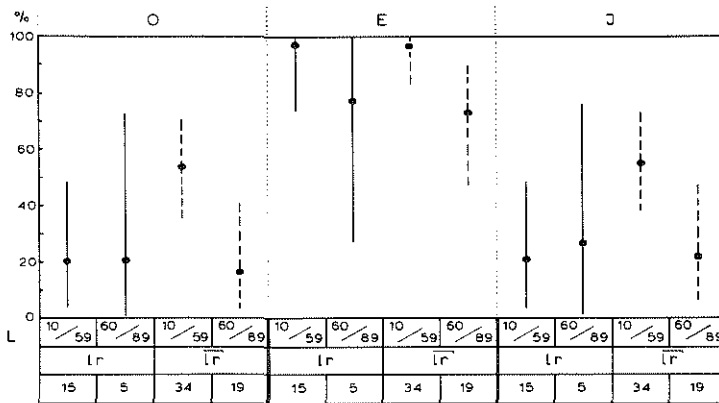
In de groep "regionair recidief" vertoonden de twee verschillende leeftijdsgroepen geen duidelijk verschil in de kans op een normale 5-jaars overleving.

In de groep "zonder regionair recidief" was er echter een significant verschil tussen de leeftijdsgroepen wat betreft de kans op een normale 5-jaars overleving (52%-9%). Dit wees er op dat er in de groep, die geen regionair recidief had, een andere factor moest bestaan, die de kans op een normale overleving beïnvloedde ten gunste van de jonge leeftijdsgroep.

Uit de afbeeldingen 98 en 99 blijkt, dat:

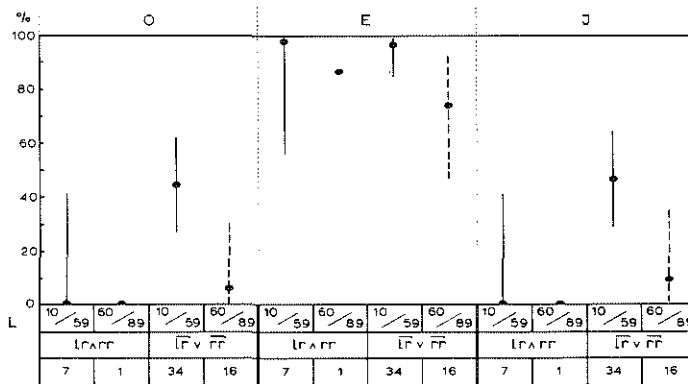
1. in de jonge leeftijdsgroep een invloed bestond van lokaal recidief op de kans om een normale 5-jaars overleving te hebben;
2. in de oude leeftijdsgroep deze invloed afwezig was;
3. in de groepen "geen lokaal recidief" (\bar{lr}) en "geen lokaal, geen regionair en geen lokaal en regionair recidief" ($\bar{lr} \vee \bar{rr}$) er een significant verschil bestond wat betreft de kans op een normale 5-jaars overleving tussen de jonge en oude leeftijdsgroep.

Voor dit verschil kon de leeftijdsopbouw niet aansprakelijk worden gesteld.



5-Jaars overlevingskans voor patiënten (O) en niet-patiënten (E), met volledige overeenstemming betreffende leeftijd en geslacht; kans op normale 5-jaars overleving (J). Verdeling naar 2 leeftijdsgroepen.
Onderv.: lokaal recidief (lr).

Afb. 98



5-Jaars overlevingskans voor patiënten (O) en niet-patiënten (E), met volledige overeenstemming betreffende leeftijd en geslacht; kans op normale 5-jaars overleving (J). Verdeling naar 2 leeftijdsgroepen.
Onderv.: lokaal recidief + regionair recidief (lr ∩ rr).

Afb. 99

Er moest dus een andere factor werkzaam zijn, die bij patiënten zonder lokaal en regionair recidief de overleving ten gunste van de jongeren beïnvloedde. In de groep $\overline{lr} \vee \overline{rr}$, die 50 patiënten omvatte, is de correlatie nagegaan tussen de factoren: geslacht, klachtenpatroon, T- en N-classificatie, histologie en therapie-

vorm enerzijds en de leeftijdsgroepen "jong" en "oud" anderzijds. Een correlatie bleek alleen te bestaan tussen de T-classificatie en de leeftijdsindeling (Afb. 100).

$\bar{r} \vee \bar{r}$	T ₁	T _{2,3,4}	
jong	11	23	34
oud	0	16	16
	11	39	50

Afb. 100

Uit deze afbeelding blijkt, dat in de jonge leeftijdsgroep veel meer patiënten met T₁-tumoren voorkwamen (32%) dan in de oude leeftijdsgroep (0%). Dat de prognose van de jongeren hiermede in gunstige zin beïnvloed werd, is duidelijk.

Hoofdstuk XV

CONCLUSIES EN SUGGESTIES.

De 5-jaars overlevingskans, die wij voor deze patientenserie vinden, behoort tot de hoogste in de literatuur vermeld (Afb. 12).

Toch is het onze overtuiging, dat, naast het gebruik van cobalt- of supervoltage-apparatuur, een verandering van de bestralingstechniek deze resultaten nog verder zou kunnen verbeteren. Hiertoe werd onze huidige techniek ontwikkeld, die ontstaan is na bestudering van de meest relevante literatuur (Fletcher 1966 en 1973, Lederman en Mould 1968, Ho 1970, Angelakis en Pontifix 1973) en van de resultaten van onze patientenserie.

Wij menen, dat de wegen waarlangs deze tumor zich bij voorkeur uitbreidt in het bestralingsveld genomen en prophylactisch bestraald dienen te worden, indien bij het eerste onderzoek in deze gebieden *geen* tumoruitbreiding aangetoond wordt, om zodoende kleine tumoruitlopers en micrometastasen geen kans tot uitgroei en daardoor aanleiding tot schedelbasingroei, lokaal recidief en regionale metastase te geven. Op deze wijze kan de 5-jaars overleving verbeterd worden (zie Afb. 87). Indien bij het eerste onderzoek *wel* tumoruitbreiding in deze gebieden gevonden wordt, dienen deze gebieden vanzelfsprekend tot een volledige tumordosis bestraald te worden.

In Afb. 89 wordt de dosis-tijd curve weergegeven voor ons patientenmateriaal. Hierbij is de dosis, die bij een bepaalde tijd hoort een gemiddelde dosis, opgebouwd uit hogere en lagere waarden. Voor de optimalisering van het genezingspercentage zal men minstens deze gemiddelde dosis dienen te gebruiken.

In de carcinoomgroep, waartoe wij wat betreft de therapie, na de uitkomsten van de voorgaande analyse, nu ook de anaplastisch maligne tumoren menen te mogen rekenen (zie pag. 50 en 79, verder Fletcher 1965 en 1966) adviseren wij een tumordosis van 220 rad per dag, 5 maal per week tot een totale dosis van 6000-6600 rad in 5½-6 weken voor het gebied waar de tumor gelocaliseerd is en een dosis van 5000 rad in 4½ weken voor de prophylactisch te bestralen gebieden.

Om blijvende schade aan het myelum te voorkomen, wordt getracht na 5000 rad

in 4½ weken de veldgrenzen zodanig te veranderen, dat het ruggemerg verder buiten het bestralingsveld komt te liggen.

Het gebruik van een kunststofmasker, gemaakt van polyvinylchloride (P.V.C.), ter fixatie van de patient en om de bestralingsvelden aan te tekenen wordt sterk aanbevolen (Afb. 101). Het gebruik van een simulator is noodzakelijk. Een simulator is een apparaat, dat in principe dezelfde mogelijkheden heeft als het bestralingstoestel, doch met dit verschil, dat op de plaats van het therapiefocus nu een diagnostiekfocus aanwezig is. De in te stellen bestralingsvelden kunnen onder doorlichting gezien en veranderd worden. Deze velden worden dan aangetekend op het masker en daarna vastgelegd door middel van een röntgenfoto (Afb. 102 en 103).

Voor de nasopharynx en de bovenste halsklieren gebruiken wij laterale velden, waarbij de bovengrens boven de sinus cavernosus, de achtergrens juist achter de uitwendige gehoorgang, de ondergrens ter hoogte van de bovenrand van het schildkraakbeen en de voorgrens achter de oogbol en voor de choanae ligt. Een voorveld, gericht op de neus, kan van voordeel zijn bij uitbreiding van de tumor in de neus.

De resterende hals- en supraclaviculaire regio wordt via een voorveld bestraald, waarbij de larynx met behulp van een loodblok afgedekt wordt. De velden worden dusdanig geplaatst, dat geen schade veroorzakende overlapping plaats vindt.

Na 5000 rad in 4½ weken worden de gebieden, die prophylactisch bestraald werden, nu verder met rust gelaten.

Voor het proces, beperkt tot de nasopharynx (T_{1-2}), worden de veldgrenzen nu zodanig veranderd, dat de bovengrens juist de sinus sphenoidalis in het veld houdt, de achtergrens vóór de uitwendige gehoorgang en het myelum, de ondergrens ter hoogte van de kaakhoek en de voorgrens juist voor de choanae komt te liggen.

Bij uitbreiding buiten de nasopharynx (T_{3-4}) wordt deze uitbreiding in het bestralingsveld gehouden tot een tumordosis van 6000-6600 rad in 5½-6 weken. Bij afwezigheid van halskliermetastasen (N_0) wordt verdere bestraling op het halsgebied achterwege gelaten.

Bij aanwezigheid van halskliermetastasen (N_{1-2-3}) wordt ook het halsgebied verder bestraald tot een tumordosis van 6000-6600 rad in 5½-6 weken. Hiertoe wordt de bovengrens van het oorspronkelijke halsvoorveld omhoog gebracht tot de onderrand van de mandibula en de processus mastoideus. In de mediaanlijn wordt een loodblokafdekking geplaatst tot aan de eerste trachearing. Zonodig wordt de dosis in het halsgebied aangevuld via achtervelden of met electronen-therapie.

Indien een groot halsklierpakket aan het eind van de bestraling nog niet geheel verdwenen is, verdient het aanbeveling de patient op korte termijn terug te laten komen ter controle en bij niet verder verdwijnen van de klierrest nog een

"booster" bestraling van b.v. 2 x 400 rad tumordosis te geven.

Bij zeer uitgebreide tumorprocessen, waar de curatiekans met radiotherapie gering geacht moet worden, kan de combinatie met een chemotherapeuticum overwogen worden. Onze voorkeur gaat uit naar methotrexaat en dan volgens het schema, zoals voorgesteld in het proefschrift van Rietberg (1972). Het slot van zijn conclusies en suggesties willen wij hier citeren:

"Het doel van het combineren van methotrexaat met radiotherapie is om met zo weinig mogelijk toxische verschijnselen:

- a. een zo sterk mogelijke teruggang van de tumor te verkrijgen en
- b. van de potentiërende werking van methotrexaat gedurende de radiotherapie optimaal gebruik te maken.

Om deze beide doeleinden te bereiken, wordt voor de toekomst het volgende schema voorgesteld:

- ad a. Hiervoor wordt een inductieperiode aanbevolen, waarin methotrexaat intraveneus of intramusculair wordt gegeven in een dosering van 25 mg ineens om de twee dagen tot een totaal van 5 injecties ("mini-split-course chemotherapy" van Kramer). Op de dag na de laatste injectie wordt met radiotherapie begonnen.
- ad b. Hiertoe wordt aanbevolen, dat slechts op het moment van bestraling een zo hoog mogelijke weefselconcentratie aan methotrexaat aanwezig is (Berry). Daartoe lijkt, met een geringe kans op toxische verschijnselen, het geven van 2½ mg per os ± 4 uur voor het tijdstip van iedere bestraling, optimaal (Sullivan)".

Het is verstandig om bij de aanvang van de chemotherapiebehandeling de bestralingsvelden vast te leggen, omdat bij snelle en sterke tumorregressie door het chemotherapeuticum de velden later te klein gekozen zouden kunnen worden (Stam 1971) met de kans dat later randrecidieven ontstaan.

Behalve een combineren van chemotherapie met radiotherapie adviseren wij de radiotherapie, bij deze uitgebreide tumorprocessen, te geven volgens de "split course" techniek (Scanlon 1967): 3000-3300 rad in 2½-3 weken, dan 3 weken pauze en daarna nog eens 3000-3300 rad in 2½-3 weken.

CONCLUSIONS AND SUGGESTIONS.

The 5-year survival rate of patients from this series is one of the highest recorded in literature (Fig. 12).

Yet we are convinced that, besides the use of cobalt- or supervoltage machines, a change in irradiation technique could improve these results even more. For this purpose our present technique was developed after having studied the most relevant literature (Fletcher 1966 and 1973, Lederman and Mould 1968, Ho 1970, Angelakis and Pontifix 1973) and the results of our patient series.

We believe that the natural and preferential extension routes of this tumour should be prophylactically irradiated and therefore be included in the irradiation field, even if at first examination no tumour spread was detected. This will prevent small tumour deposits and micrometastases from further development leading to extension of growth into the base of the skull, local recurrence and regional metastases.

This could bring about a further improvement in the 5-year survival rate (fig. 87).

But if at first examination tumour extension was detected in these sites then it is evident that a full course of radiotherapy is indicated.

Fig. 89 is a graph showing the dose-time relationship deduced from this series. Here the dose is an average one built up out of higher and lower values relative to a certain time. In order to obtain an optimal percentage of cures one should at least use this average dose.

As regards the therapy of the carcinoma group, which in our opinion should include the anaplastic tumours as well, considering the results of the previous analysis (see p. 50 and 79, Fletcher 1965 and 1966) we recommend a total tumour dose of 6000-6600 rad, given in daily fractions of 220 rad per fraction, five times a week for 5½-6 weeks. A total dose of 5000 rad in 4½ weeks is recommended for the area which is prophylactically irradiated. In order to avoid excessive or permanent damage to the spine it is advisable to alter the edges of the fields after 5000 rad in 4½ weeks so as to exclude the spine from the field of irradiation. The use of a mask made of P.V.C. for head and neck fixation as well as a beam direction device is highly recommended (fig. 101). The use of a

simulator is essential. It has all the potentialities of a radiotherapeutic unit with the exception that it is fitted with a diagnostic head instead of having an X-ray generating device (or radio-active source). The fields of irradiation could be seen, adjusted and recorded photographically and finally drawn on the mask which will serve as a beam directing device (fig. 102 and 103).

For the nasopharynx and upper jugular glands lateral fields are used. Here the upper border is situated above the cavernous sinus, the posterior border just behind the external auditory canal, the lower border on a level with the upper margin of the thyroid cartilage, and the anterior border behind the eye-ball and in front of the choncae. An anterior field, aimed at the nose, could be an advantage in case of extension of the tumour into the nose.

The remaining jugular and supraclavicular region is irradiated by an anterior field, whereby the larynx is protected by means of a lead block.

The fields of irradiation are placed in such a way that no damage producing overlapping takes place. When a dose of 5000 rad in 4½ weeks is reached, the regions which were irradiated prophylactically do not receive any further radiotherapy.

For tumours restricted to the nasopharynx (T_{1-2}), the borders of the field are changed in such a way, that the sphenoid sinus is just included in the field by the upper border, the posterior border is situated in front of the external auditory canal and the spine, the lower border on a level with the corner of the jaw, and the anterior border just in front of the choncae.

In case of extension outside the nasopharynx (T_{3-4}), this extension is included in the field of irradiation and raised to a tumour dose of 6000-6600 rad in 5½-6 weeks.

If jugular lymph node metastases are absent (N_0) this area receives no further irradiation.

If jugular lymph node metastases are present (N_{1-2-3}) the jugular area is also irradiated to a tumour dose of 6000-6600 rad in 5½-6 weeks. For this purpose the upper border of the original anterior jugular field is raised to the lower margin of the mandible and the mastoid process. A lead block is placed in the median line down to the first tracheal ring. If necessary, the dose to the jugular area may be supplemented through posterior fields or by electron therapy.

If a large mass of jugular lymph nodes is still present at the end of irradiation it is recommended to re-examine the patient after a short while and, if the remaining lymph node has not disappeared yet, a booster dose of e.g. 2 x 400 rad could be applied.

In case of very large tumour extension, where irradiation can offer only a small chance of cure, a combination with chemotherapy may be considered. We prefer the use of methotrexate according to the scheme suggested in the thesis of Rietberg (1972). The last part of his conclusions and suggestions are quoted below:

"The purpose of the combination of methotrexate with radiotherapy is to achieve with a minimum of toxic phenomena:

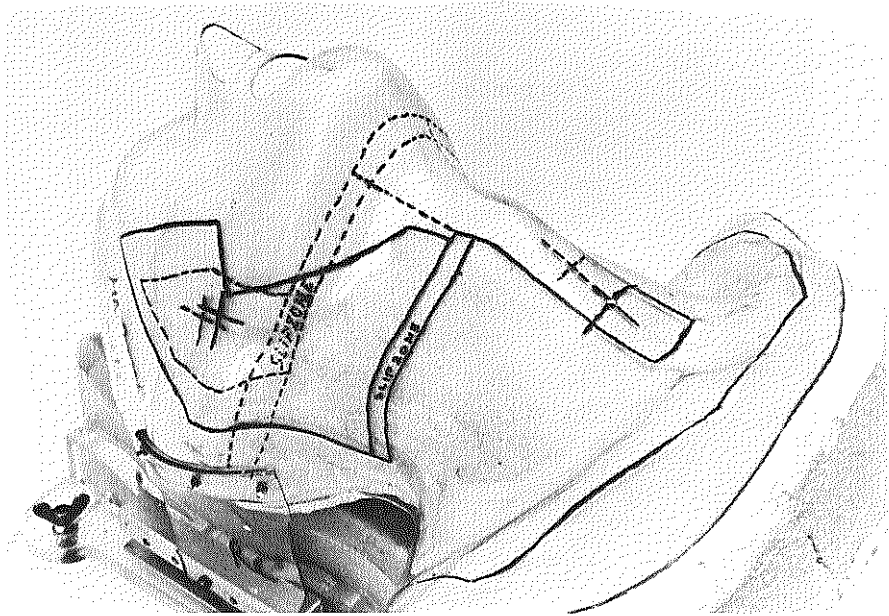
- a. maximal regression of the tumour and
- b. optimal use of the potentiated action of methotrexate during the radiotherapy.

In order to fulfil both purposes, the following scheme is proposed:

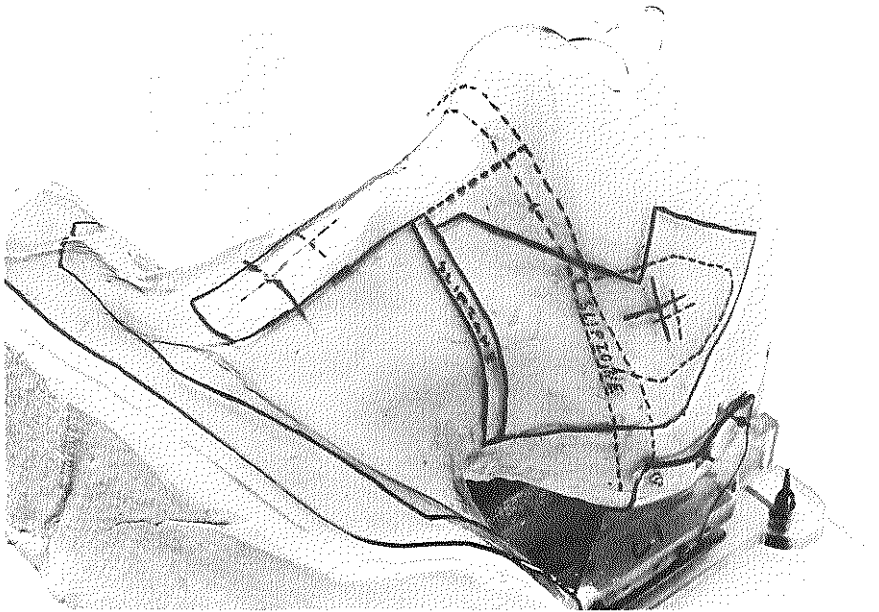
- ad a. A period of induction is recommended during which 25 mg of methotrexate is given in a single intravenous or intramuscular injection every third day, to a total of 5 injections ('mini-split-course chemotherapy' according to Kramer). Radiotherapy is started on the day following the last injection.
- ad b. It is advisable that a maximal tissue concentration of methotrexate should be present only at the time of the irradiation (Berry). The optimum method, with a small risk of toxic phenomena is the administration of 2.5 mg orally approx. 4 hours prior to the start of every session of irradiation (Sullivan)".

It is a good idea to plan the fields of irradiation at the start of chemotherapy, else in case of quick and brisk tumour regression by the chemotherapeutic agent, too small a field could be chosen there-after (Stam 1971) with a chance of marginal recurrences to occur at a later date.

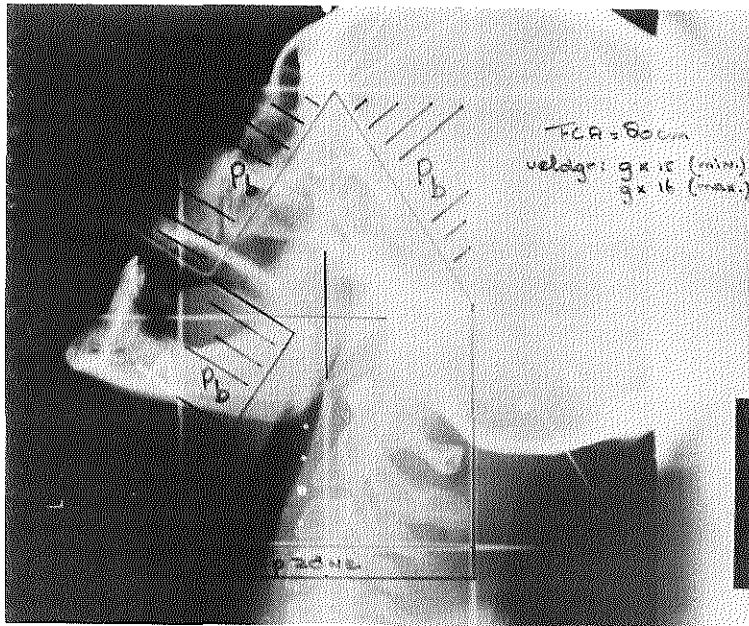
In case of these large tumour extensions we advise, apart from a combination of chemotherapy and radiotherapy, to apply the latter according to the split-course technique (Scanlon 1967): 3000-3300 rad in 2½-3 weeks, then an interval of 3 weeks, and thereafter once more 3000-3300 rad in 2½-3 weeks.



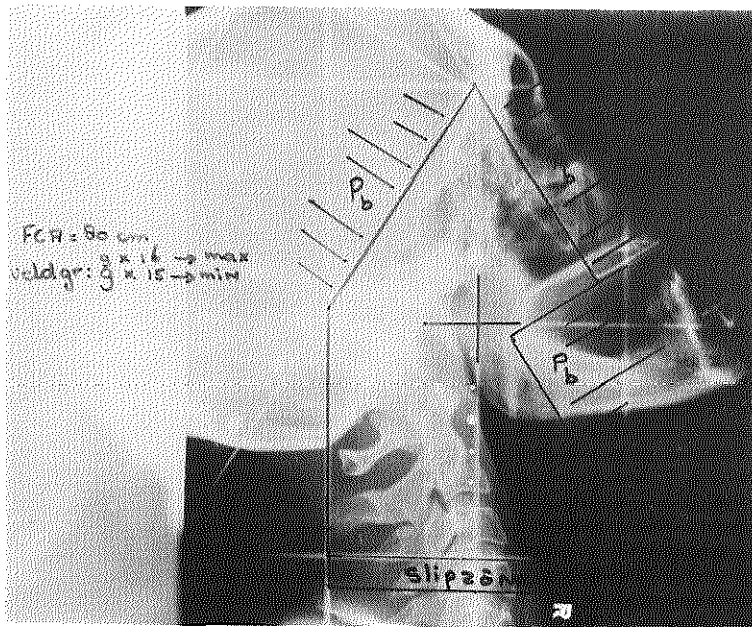
Afb. 101

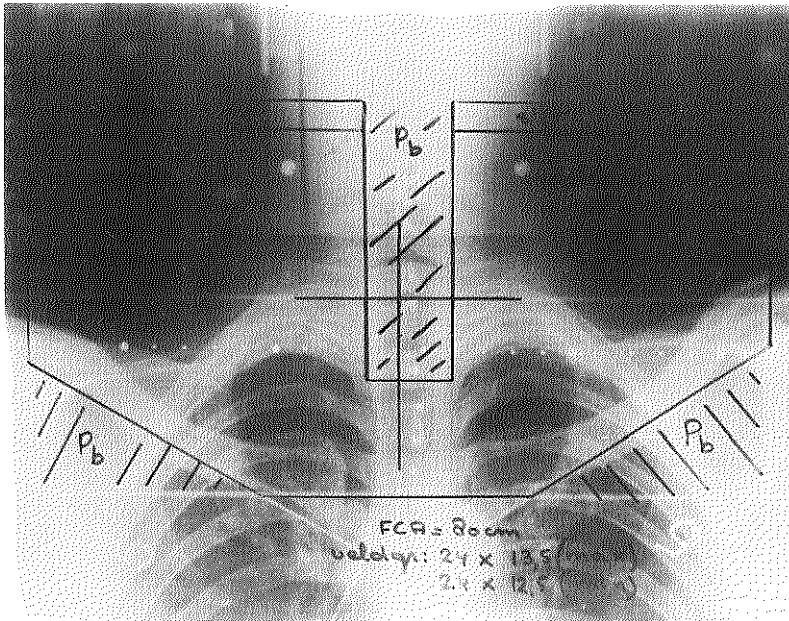


Afb. 101

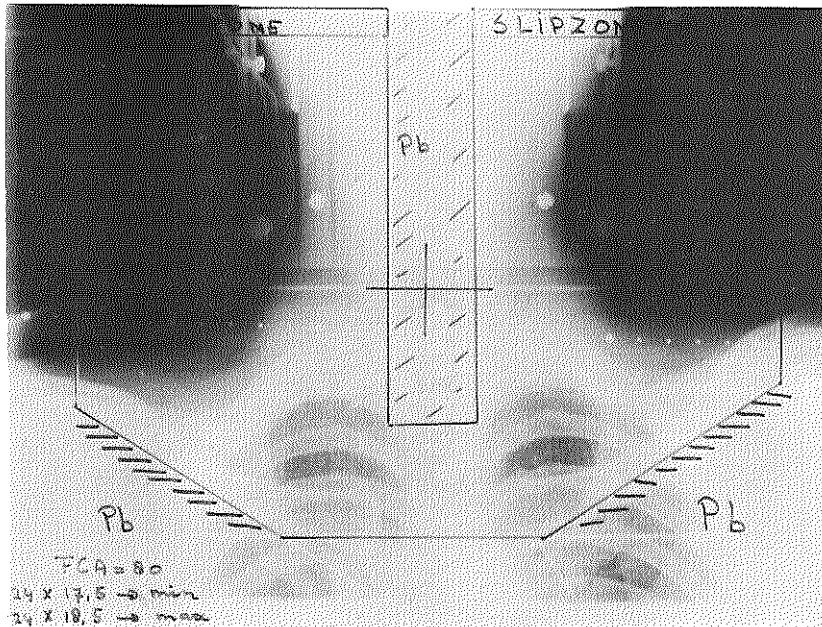


Afb. 102

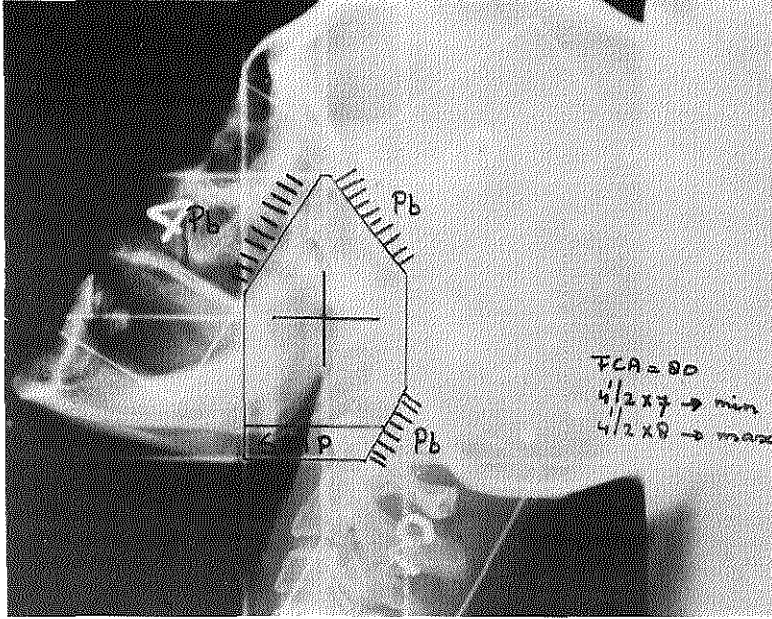




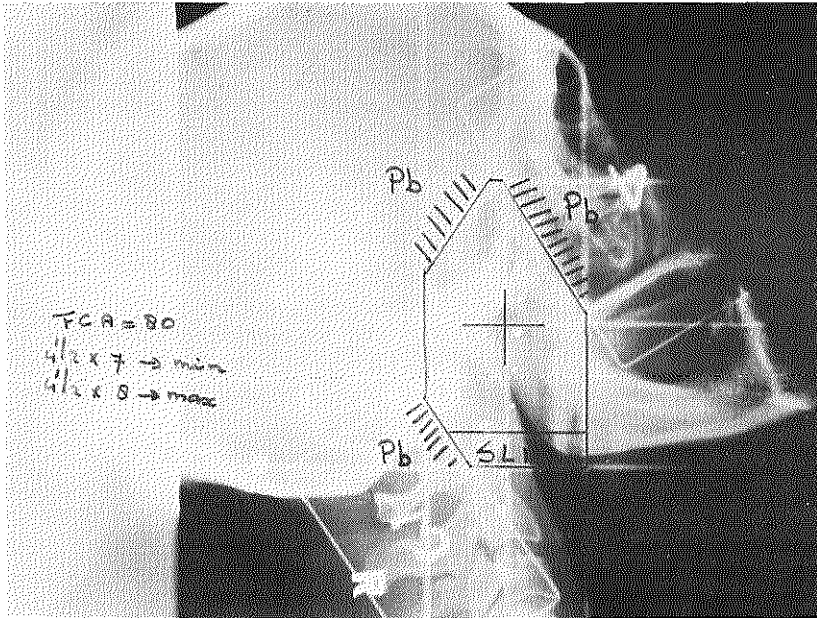
Afb. 102



Afb. 103



Afb. 103



Hoofdstuk XVI

SAMENVATTING.

Deel A geeft een literatuuroverzicht, waarin een aantal facetten van het maligne nasopharynxgezwel belicht worden. In deel B worden de patienten besproken, die in het R.R.T.I. in de periode van januari 1947 tot januari 1966 voor deze aandoening werden gezien en behandeld.

Uit de status werd een aantal factoren verzameld, die naar onze mening van belang waren voor het verloop en de prognose van de ziekte. De leeftijd varieerde van 16 tot 87 jaar met een mediane waarde van 55 jaar. De verhouding van het aantal mannen tot het aantal vrouwen was als 1,5 : 1.

Bij bespreking van het klachtenpatroon werd onderscheid gemaakt tussen klachten, die het eerst optraden en klachten, die op een later tijdstip ontstonden, echter nog vóór onderzoek en behandeling van de medicus.

Het blijkt, dat neusklachten prognostisch van belang waren, omdat in deze klachtengroep de 5-jaars overleving significant hoger was dan in de andere klachtengroepen (pagina 75).

De uitbreiding van het ziekteproces werd vastgelegd volgens de richtlijnen van de U.I.C.C. in het T.N.M.-systeem.

Met behulp van deze gegevens werd een stadiumindeling gemaakt, die — evenals de indeling van Themans (1970) — gebaseerd is op de indeling van Hsieh e.a. (1965) (zie Afb. 32).

De histologie werd voor dit onderzoek geheel opnieuw doorgenomen. Van Unnik, die aan het onderzoek van Themans zijn medewerking verleende, hield ook voor ons materiaal dezelfde indeling aan. In grote lijnen is deze overeenkomstig met die van Huai-San Lin (1969).

Het blijkt, dat 50% van het materiaal behoorde tot de groep "plaveiselcel-tumoren". De verdeling over de geslachten was gelijk.

In de periode van 1947 tot 1957 vond de behandeling plaats met orthovoltage-apparatuur. Na deze periode werd de bestraling verricht met een cobaltapparaat. Een vergelijking van de resultaten van deze twee stralenkwaliteiten was zodoende mogelijk.

In het hoofdstuk over de behandelingsresultaten worden lokaal recidief, regionair recidief, schedelbasisingroei, regionale metastasen en afstandsmetastasen besproken.

Aan het eind van de bespreking van iedere factor wordt in een afbeelding een samenvatting gegeven van de factoren die een significante invloed hadden op de besproken factor.

Tenslotte worden de overlevingskansen besproken. Hierbij blijkt de 5-jaars overleving voor vrouwen hoger te liggen dan voor mannen (42%-27%).

In Afb. 76 wordt de overleving van de patienten weergegeven. Het 5-jaars overlevingspercentage bedroeg 35%. De factoren die een significante invloed op deze 5-jaars overleving uitoefenden, worden samengevat in Afb. 87.

In hoofdstuk XII wordt nagegaan hoe met behulp van de stralengegevens de R.B.E.-factor van cobalt t.a.v. röntgen bepaald wordt (0,76). Verder wordt de botabsorptiefactor voor cobalt (0,95) en voor röntgen (0,85) berekend.

Afb. 89 is een weergave van de dosis-tijd relatie voor lokaal en/of regionair genezen patienten.

In hoofdstuk XIV wordt de 5-jaars overleving besproken met inachtneming van de invloed van leeftijd en geslacht. In Afb. 90 wordt de overlevingscurve van patienten vergeleken met die van niet-patienten.

Een eindbeschouwing is gewijd aan het vóórkomen van de diverse tumor- en gastheerfactoren vóór en na de behandeling in de leeftijdsklassen 10-59 jaar en 60-89 jaar.

In hoofdstuk XV worden de conclusies weergegeven en voorstellen gedaan betreffende de behandeling.

Enkele afbeeldingen van het P.V.C. masker en een set simulatorfoto's, waarop de bestralingsvelden duidelijk zijn aangegeven, besluiten dit hoofdstuk.

Tot slot worden na de samenvatting een aantal belangrijke patientengegevens in tabelvorm vastgelegd.

ABSTRACT.

Part A shows a review of the literature, in which a number of aspects of the nasopharyngeal tumours is presented.

In part B the patients referred to and treated at the R.R.T.I. for this disease between January 1947 and January 1966 are discussed.

From the patient's reports a number of factors was collected which, in our opinion, are of importance for the course and prognosis of the disease. Age ranged from 16 to 87 years with a median value of 55 years. The male-female ratio was 1.5 : 1.

After discussing the pattern of complaints, a distinction was made between the presenting complaints and subsequent complaints that occurred later on in the disease, but before clinical examination and treatment. It appears that patients presenting with nasal complaints had a better 5-year survival rate than patients presenting with other complaints (p. 75).

The classification of the disease was done according to the T.N.M.-system and the U.I.C.C. regulations.

With the aid of these data a stage distribution was made which, like that of Themans' distribution (1970), is based on the stage distribution of Hsieh et al (1965) (Fig. 32).

For the purpose of the study the histology of these tumours has been completely reviewed. Van Unnik, who contributed to Themans study, used the same distribution utilised in our study, which when broadly outlined this is in accordance with that used by Huai-San Lin (1969).

It appeared that 50% of the group were squamous cell carcinomas, where both sexes were equally afflicted.

From 1947 to 1957 radiotherapy was given on an orthovoltage machine, which was replaced by a cobalt⁶⁰ machine after that date. Thus it was possible to make a valid comparison of the results of both methods of irradiation.

In the chapter dealing with the results of treatment are discussed local recurrence, regional recurrence, extension of growth into the base of the skull, regional metastases, and distant metastases.

After the discussion of each item, a figure is presented with a summary of the

factors which had a significant influence on that item.

Finally the survival rate is discussed. It appears that the 5-year survival rate was higher in females than in males (42%-27%). The overall-survival rate of the patients is shown in Fig. 76. The 5-year survival rate amounted to 35%. The factors which have a significant influence on this 5-year survival rate are summarized in Fig. 87.

In chapter XII is discussed how, by means of irradiation data, the R.B.E.-factor of cobalt versus X-rays is determined (0.76). Further the bone absorption factor for cobalt (0.95) and for X-rays (0.85) is calculated.

Fig. 89 demonstrates the dose-time relationship for locally and/or regionally cured patients.

In chapter XIV the 5-year survival rate is discussed with regard to the influence of age and sex. In Fig. 90 the survival rate of patients is compared with that of normal population.

Further the appearance of the various tumour- and host factors before and after treatment in the age groups of 10-59 and 60-89 years is discussed.

Chapter XV presents the conclusions and suggestions concerning treatment.

At the end of this chapter some pictures of the P.V.C. mask and a set of simulator photographs, which clearly show the fields of irradiation, are shown. Finally, after the abstract, a summary of a number of important data of the patients is tabulated.

OVERZICHT PATIENTENMATERIAAL

Hierin wordt de eerste histologische diagnose vermeld met daarnaast de diagnose na herbeoordeling door collega van Unnik. De T.N.M.-classificatie en een korte vermelding van de therapie van de primaire tumor en eventuele halskliermetastasen waarbij de tumordosis in R en de totale tijd in dagen wordt vermeld en tenslotte de overlevingstijd in maanden en indien bekend het al (M) of niet (Z) aanwezig zijn van tumor. Indien dit onbekend was werd een ? geplaatst. De met x of o gemerkte patienten zijn niet in de bewerking opgenomen (onvoldoende gegevens x, bijzondere tumoren o).

Nummer	Histologie oud	Histologie nieuw	T.N.M. classificatie	Dosis in R.		Overleving in maanden
				Nasopharynx	Halsklieren	
47-21165	Reticulumcelsaroom	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₃ M ₀	160 ½Cu 1700-26	Rö L 1550-26 R 1550-26	† 5 M
47-21639	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Plaveiselcelca. weinig gediff.	T ₄ N ₁ M ₀	184 ½Cu 4650-38	Rö R 3600-38	† 16 M
47-22769	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₁ M ₀	184 ½Cu 3900-28	Rö L 3000-28	† 199 ?
48-24266	Overgangselca. (soms als Schmincke)	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₃ M ₀	184 ½Cu 3900-49	Rö L 2600-49 R 2150-36	† 100 Z
49-28231	Maligne mengtumor	Plaveiselcelca. matig gediff.	T ₂ N ₀ M ₀	184 ½Cu 4200-20	-	† 70 M
x 50-32869	Niet te beoordelen, te weinig materiaal	Niet te beoordelen, te weinig materiaal	T ₂ N ₁ M ₀	184 ½Cu 3650-31	Rö L 450-7 R 3550-20	† 7 M
50-32895	Plaveiselcelca. slecht gediff.	Anaplast. maligne tumor	T ₄ N ₂ M ₀	184 ½Cu 4400-26	Rö L 3650-26 R 3650-26	† 23 M
50-35615	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₃ N ₃ M ₀	184 ½Cu 3500-23	Rö L 3000-23 R 3000-23	† 8 M
50-36131	Plaveiselcelca. slecht gediff.	Anaplast. maligne tumor	T ₄ N ₀ M ₀	190 ½Cu 1 x 266 HD	-	† 8 M
51-36754	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₃ N ₃ M ₀	190 ½Cu 3250-22	Rö R 2050-13	† 31½ M
51-38058	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Plaveiselcelca. weinig gediff.	T ₁ N ₁ M ₀	190 ½Cu 2850-18 Ra 3x400 mg/hr/5 dg.	Rö L 3100-11	† 27 M
o 52-425	Plaveiselcelca. slecht gediff. (Chordoom!)	Chordoom	-	175 ½Cu 3400-23 (elders)	-	† 58 M
52-4384	Lymphosaroom	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₀ M ₀	250 ITh 2600-15	-	† 92 Z

53-597	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Plaveiselcelca. weinig gediff.	T ₁ N ₁ M ₁	200 ½Cu 1200-9	Rö L 1050-6 R 1150-9	†	2½	M
53-661	Plaveiselcelca. ongediff.	Ongedifferentieerd ca.	T ₂ N ₁ M ₀	250 1Th 4200-36	Rö R 3500-36		203	Z
53-1842	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₃ N ₃ M ₀	250 1Th 4100-27	Rö R 4300-27	†	6	M
53-2570	Plaveiselcelca. ongediff.	Ongedifferentieerd ca.	T ₂ N ₂ M ₀	250 1Th 5150-29	Rö L 2500-13 R 2700-13		197	Z
53-2823	Polymorphocellig maligne tumor	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₀ M ₀	250 1Th 3500-24	—	†	134	?
53-3044	Lymphoepith. (Schmincke)	Ongedifferentieerd ca.	T ₂ N ₁ M ₀	250 1 Th 3650-29	Rö R 3300-29	†	161	M
53-3394	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₁ M ₀	250 1Th 1100-12	Rö R 3000-23	†	22	M
x 53-3837	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Anaplast. maligne tumor	?	ortho ? (elders)	Block L (elders)	†	36½	M
55-2287	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Plaveiselcelca. weinig gediff.	T ₂ N ₁ M ₀	250 1Th 5000-32	Rö R 4100-17	†	40	M
55-3521	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₂ M ₀	250 1Th 5000-41	Rö L 2950-17 R 2400-9	†	6	M
56-1130	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Plaveiselcelca. weinig gediff.	T ₂ N ₀ M ₀	250 1Th 3500-23	—	†	11	M
56-1162	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Plaveiselcelca. weinig gediff.	T ₂ N ₃ M ₀	250 1Th 6250-63	Rö L 3250-64 R 3250-64	†	18	M
56-2980	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₃ N ₃ M ₀	250 1Th 3600-28	Rö R 3750-28	†	22	M
56-3937	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Anaplast. maligne tumor	T ₁ N ₂ M ₀	250 1Th 3800-39	Rö L 2550-26 R 2550-26	†	7	M
57-1792	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₁ N ₁ M ₀	250 1Th 5000-34	Rö L 2550-16	†	36	M
57-2596	Reticulumcelsarcoom	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₂ M ₀	Co 4150-34	Rö L 2550-30 R 2550-30	†	6	?
57-2981	Ongedifferentieerd ca.	Plaveiselcelca. weinig gediff.	T ₄ N ₂ M ₀	Co 6350-43	Rö L 1750-14 R 1600-14	†	38	M

57-3822 *	Folliculair lymphosarcoom	Plaveiselcelca, weinig gediff.	T ₂ N ₀ M ₀	250 ITh 3900-18	..	145	Z
57-4049	Plaveiselcelca, weinig gediff. (of ongediff.)	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₁ M ₀	250 ITh 4500-38	Rö R 4000-32	† 42	M
58-233	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₂ M ₀	250 ITh 5500-30	Rö L 5500-30 R 5500-30	† 24	M
58-597	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₃ M ₀	Co 5500-46	Rö L 3200-17	142	Z
o 58-928	Cylindroom	Cylindroom	T ₂ N ₀ M ₀	Co 4900-35	-	† 107	M
58-1591	Ongedifferentieerd ca.	Ongedifferentieerd ca.	T ₂ N ₀ M ₀	Co 5100-36	-	139	Z
x 58-1711	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	?	Co 4800-32	Rö L al 4 jr voor nasopharynx tumor gevonden werd; Dec. 1954 1500-5, Juli 1956 1200-3, Jan. 1957 800-2 (elders)	† 8(51)	M
58-1846	Ongediff. ca. polymorphcellig	Plaveiselcelca, weinig gediff.	T ₂ N ₁ M ₀	Co 5900-42	Co L 5900-42 R 5900-42	† 67	Z
58-2006	Plaveiselcelca, matig gediff.	Plaveiselcelca, matig gediff.	T ₁ N ₁ M ₀	Co 5900-48	Co L 5900-48 R 5900-48	138	Z
o 59-520	Chordoom	Chordoom		Co 5950-43	-	† 99	M
59-1438	Plaveiselcelca, weinig gediff.	Plaveiselcelca, weinig gediff.	T ₄ N ₁ M ₀	Co 6000-33	Co L 6000-33 R 6000-33	† 51	M
59-1482	Ongediff. ca. polymorphcellig	Ongedifferentieerd ca.	T ₃ N ₁ M ₀	Co 6000-30	Co L 6000-30 R 6000-30	127½	Z
59-1564	Plaveiselcelca, goed gediff.	Plaveiselcelca, goed gediff.	T ₄ N ₁ M ₀	Co 6000-33	Co R 6000-33	† 10	M

* Bij een tweede herbeoordeling bleek een vergissing gemaakt te zijn door verwisseling van praeparaten (zelfde patient plaveiselcelca, van de huid en folliculair lymphosarcoom van de nasopharynx). Deze patient is dus ten onrechte in deze bewerking opgenomen. De fout heeft echter geen enkele invloed op de conclusies.

59-2268	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₀ M ₀	Co 6000-43	--	†	100½	Z
60-396	Plaveiselcelca. matig gediff.	Plaveiselcelca. matig gediff.	T ₂ N ₁ M ₀	250 1Th 2550-27 + Co 3650-37	Rö R 1600-9	†	4	M
60-1627	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₁ N ₃ M ₀	Co 6000-36	Rö L 3200-18	†	47	M
60-2109	Reticulumcelsarcoom	Anaplast. maligne tumor	T ₁ N ₃ M ₀	Co 3950-29	Rö L 4150-29 R 4150-29	†	11	M
60-2112	Ongediff. ca. polymorphcellig	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₂ M ₀	250 1Th 3750-29	Rö L 3750-29 R 3750-29	†	8	M
60-3298	Weinig gediff. ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₀ M ₀	Co 6100-36	--	†	11	?
61-304	Plaveiselcelca. ten dele goed, ten dele ongediff.	Plaveiselcelca. weinig gediff.	T ₁ N ₂ M ₁	200 ½Cu 5000-26	Rö L 2300-16 R 2300-16	†	9½	M
61-1528	Reticulumcelsarcoom	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₁ M ₀	weggebleven	weggebleven	†	27½	M
61-2262	Plaveiselcelca. goed gediff.	Plaveiselcelca. goed gediff.	T ₂ N ₀ M ₀	Co 7100-43	--	†	10	M
61-3402	Ongediff. ca. Soms gelijkend op plaveiselca.	Ongedifferentieerd ca.	T ₂ N ₁ M ₀	Co 6650-43	Rö L 2000-12 later block	†	17	M
62-1530	Reticulumcelsarcoom	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₀ M ₀	250 1Th 4300-18	--		90½	Z
62-2211	Weinig gedifferentieerd ca.	Plaveiselcelca. tot ongediff. ca.	T ₁ N ₂ M ₀	Co 6100-28	Co L 6100-28 R 6100-28	†	83½	M
62-2423	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Ongedifferentieerd ca.	T ₃ N ₁ M ₀	Co 6500-36	Rö L 4750-22	†	40	M
62-2845	Plaveiselcelca. slecht gediff.	Plaveiselcelca. weinig gediff.	T ₂ N ₂ M ₀	Co 6900-29	Co L 5900-29	†	27	M
62-2973	Anaplastisch ca.	Ongedifferentieerd ca.	T ₂ N ₁ M ₀	Chirurgie + Halsblock	Rö L 3950 HD-? Enige tijd vooraangaand aan chirurgie	†	24	M
62-3137	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Plaveiselcelca. weinig gediff.	T ₄ N ₁ M ₀	Co 6400-33	Co L 6400-33 R 6400-33	†	36	M

63-1	Weinig gedifferentieerd ca.	Ongedifferentieerd ca.	T ₂ N ₃ M ₀	Co 6550-29	Co L 6550-29 R 6550-29	84	M
63-141	Plaveiselcelca. ongediff.	Anaplast. maligne tumor	T ₁ N ₁ M ₀	Co 6000-41 (elders)	Rö R 2880-20 (elders)	84½	Z
63-975	Reticulumcelsaroom	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₂ M ₀	Co 4050-23	Rö L 3000-18 R 3000-18	† 13	M
63-1017	Plaveiselcelca. sarcom. gedediff.	Plaveiselcelca, weinig gediff.	T ₄ N ₂ M ₀	250 1Th 5000-35	Rö L 5000-35 R 5000-35	† 8½	M
63-1439	Lymphoepith. (Schmincke)	Ongedifferentieerd ca.	T ₂ N ₁ M ₀	250 1Th 4000-24	Rö R 4000-30	† 14½	M
63-2377	Plaveiselcelca. ?	Plaveiselcelca. goed gediff.	T ₂ N ₀ M ₀	250 1Th 4650-34	-	† 118	M
63-3044	Reticulumcelsaroom	Anaplast. maligne tumor	T ₄ N ₁ M ₀	Co 2950-16	Rö R 800-7	† ½	M
63-3106	Lymphoepith. (Schmincke)	Anaplast. maligne tumor	T ₁ N ₁ M ₀	Co 3000-26	Rö R 2500-?(elders) Co R 3050-30	72½	Z
64-146	Reticulumcelsaroom	Ongedifferentieerd ca.	T ₂ N ₂ M ₀	Co 4100-25	Rö R 2900-14	† 5	M
64-172	Plaveiselcelca. ongediff.	Anaplast. maligne tumor	T ₁ N ₁ M ₀	Co 6150-35	Co L 6300-39	† 60	M
64-551	Ongedifferentieerd ca.	Ongedifferentieerd ca.	T ₃ N ₀ M ₀	Co 6100-43	-	† 11	M
64-848	Ongedifferentieerd ca.	Anaplast. maligne tumor	T ₁ N ₂ M ₀	Co 6000-32	Rö L 5200-38 R 5800-40	69	Z
o 64-1141	Adenocarcinoom of cylindroom	Cylindroom (Adenoid Cystic ca.)	T ₃ N ₁ M ₀	Co 6200-35	Co L 6200-35	68	M
64-1161	Reticulumcelsaroom	Anaplast. maligne tumor	T ₃ N ₂ M ₀	Co 3900-29	Co L 3900-29 R 3900-29	† 9½	M
64-1194	Reticulumcelsaroom	Anaplast. maligne tumor	T ₃ N ₁ M ₀	Co 4000-37	Co L 4000-37 R 4000-37	68	Z
64-1579	Plaveiselcelca. goed gediff.	Plaveiselcelca. goed gediff.	T ₂ N ₀ M ₀	Co 6000-43	-	† 6½	M
64-1668	Reticulumcelsaroom	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₃ M ₀	Co 4000-28	Co L 2740-24	† 6	M
o 64-1874	Adenoca. soms als cylindroom	Adenoca. soms als cylindroom	T ₄ N ₁ M ₀	Co 6050-40	Co L 6050-40 R 6050-40	† 39½	M

x 64-2143	Carcinoom	Pracparaat niet meer te bekommen	?	Chirurgie '53,55,56 elders Radiatie '63,64 elders	--	† ±144	M
o 64-2380	Reticulumcelsarcoom	Lymphosarcoom	-	Co 4000-27	Rö L 3050-25 R 3050-25	† 6	M
64-2583	Reticulumcelsarcoom	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₂ M ₀	Co 4000-24	Co L 4000-34 R 4000-34	† 26	M
65-65	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Plaveiselcelca. weinig gediff.	T ₂ N ₂ M ₀	Co 6400-35	Co L 4350-21 R 4350-21	† 41	M
65-203	Reticulumcelsarcoom	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₁ M ₀	Co 3900-29	Co L 3900-29 R 3900-29	† 13	M
65-708	Reticulumcelsarcoom	Anaplast. maligne tumor	T ₃ N ₁ M ₀	Co 4050-22	Co L 4050-22	57½	Z
65-1758	Reticulumcelsarcoom	Anaplast. maligne tumor	T ₃ N ₀ M ₀	Co 4000-25	-	† 7	M
65-2243	Lymphoepith. (ongediff. ca.)	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₃ M ₀	Co 4100-22	Rö L 3000-27 R 3000-27	† 10	M
65-2361	Lymphoepith. (ongediff. ca.)	Anaplast. maligne tumor	T ₂ N ₀ M ₀	Co 3900-28	-	69½	Z
65-2605	Ongedifferentieerd ca.	Ongedifferentieerd ca.	T ₂ N ₁ M ₀	Co 6100-29	Co L 5900-30	† 40	Z
65-2661	Weinig gedifferentieerd ca.	Ongedifferentieerd ca.	T ₃ N ₂ M ₀	Co 5000-27	Co L 5000-31 R 5000-31	† 8	M
65-2787	Plaveiselcelca. weinig gediff.	Ongedifferentieerd ca.	T ₁ N ₁ M ₀	Co 6100-38	Co L 5950-50	49	Z
65-2802	Plaveiselcelca. matig gediff.	Plaveiselcelca. goed gediff.	T ₂ N ₀ M ₀	Co 6000-36	-	49	Z

LITERATUUR.

- ACKERMAN, L.O., DEL REGATO, J.A.
Cancer: Diagnosis, treatment and prognosis.
St. Louis. The C.V. Mosby Co., 2nd ed., 1954, 328-355;
3rd ed., 1962, 357-385;
4th ed., 1970, 254-276.
- ALBERTINI, A. VON
Histologische Geschwülstdiagnostik.
Stuttgart, Thieme, 1955, 11-12 en 55-59.
- ALBRECHT, R.
Die Nasenrachentumoren und ihre Behandlung.
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk. Heilk., 1959, 175, 1-68.
- ANDREWS, P.A.J., MICHAELS, L.
Nasopharyngeal carcinoma in Canadian Busch pilots.
Lancet, 1968, 2: 7559, 85-87.
- ANGELAKIS, P., PONTIFIX, GR.
A modification of the radiotherapeutic technique for nasopharyngeal carcinoma.
Brit. J. Radiol., 1973, 46, 318-319.
- ANNOTATIONS.
Carcinoma of the nasopharynx.
Lancet, 1966, 2: 7479, 1455.
- ARIEL, I.M.
Treatment of tumors of the nasopharynx.
In: Tumors of the head and neck; ed. by G.T. Pack and I.M. Ariel.
Treatment of cancer and allied disease; 2nd ed.; vol. 3.
New York, Hoeber, 1959, 169-180.
- ATKINSON, L., SCOTT, G.C.
Cancer of nasopharynx in Australia 1953-1963.
Some clinical features and results.
In: Cancer of the Nasopharynx; a symposium by the International Union Against
Cancer; ed. by C.S. Muir and K. Shanmugaratnam. Munksgaard, Copenhagen, 1967.
U.I.C.C. Monograph Series, Vol. 1, 222-228.
- BACLESSE, F. (1954).
Aangehaald door:
Baclesse, F., Les cancers du rhinopharynx.
Ann. Oto-laryng., 1956, 73, 509-520.
- BACLESSE, F.
Les cancers du rhinopharynx.
Ann. Oto-laryng., 1956, 73, 509-520.

- BLOOM, S.M.
Cancer of the nasopharynx.
Laryngoscope, 1961, 71, 1207-1260.
- BODE, H.G., PAUL, W., SCHUBERT, G.
Elektronentherapie menschlicher Hautkarzinome mit einem Betatron von 6 Millionen Elektronen-Volt.
Strahlentherapie, 1950, 81, 251-266.
- BOHORQUEZ, J.F.
The influence of the relationship "local tumor extent-time" upon the evolution of tumors of the nasopharynx
Am. J. Roentgenol., 1969, 105, 536-549.
- BONNE, C.
Reticuloendothelioma lymphoglandula colli lateralis.
Geneesk. T. Ned. Ind., 1934, 74, 692-693.
- BONNE, C.
Cancer and human races.
Amer. J. Cancer, 1937, 30, 435-454.
- BONNE, C.
Het primaire halsklier-reticuloendotheliom.
Ned. T. Geneesk., 1937, 81, 5509-5515.
- BRADFORD HILL, A.
Principles of medical statistics, 9th ed.
Publ. by The Lancet Ltd., London, 1971, Hoofdstuk XVII.
- BUELL, P.
Nasopharynx cancer in Chinese of California.
Brit. J. Cancer, 1965, 19, 459-470.
- CANCER OF THE NASOPHARYNX;
a symposium by the International Union Against Cancer; ed. by C.S. Muir and K. Shanmugaratnam.
Munksgaard, Copenhagen, 1967.
U.I.C.C. Monograph Series, Vol. 1.
- CAPPELL, D.F.
On lymphoepithelioma of the nasopharynx and tonsils.
J. Path. Bact., 1934, 39, 49-64.
- CAPPELL, D.F.
The pathology of nasopharyngeal tumours.
J. Laryng., 1938, 53, 558-580.
- CHAN, P.Y.M., STEIN, J.J.
Cancer of the nasopharynx.
Calif. Med., 1969, 110, 375-377.
- CHEN, K.Y., FLETCHER, G.H.
Malignant tumors of the nasopharynx.
Radiology, 1971, 99, 165-171.
- CHIA, K.B.
Radiotherapy in treatment of carcinoma of the nasopharynx.
In: Cancer of the Nasopharynx; a symposium by the International Union Against Cancer; ed. by C.S. Muir en K. Shanmugaratnam.
Munksgaard, Copenhagen, 1967.
U.I.C.C. Monograph Series, vol. 1, 218-221.

- CLIFFORD, P., BHARDWAJ, B.V., WHITTAKER, L.R.
Intensive nitrogen mustard therapy with abdominal aortic occlusion in nasopharyngeal carcinoma.
Brit. J. Cancer, 1965, 19, 51-71.
- CLIFFORD, P., BULBROOK, R.D.
Endocrine studies in African males with nasopharyngeal cancer.
Lancet, 1966, I, 1228-1231.
- CLIFFORD, P.
Malignant disease of the nasopharynx and paranasal sinuses in Kenya.
In: Cancer of the Nasopharynx; a symposium by the International Union Against Cancer; ed. by C.S. Muir and K. Shanmugaratnam.
Munksgaard, Copenhagen, 1967.
U.I.C.C. Monograph Series, vol. 1, 82-93.
- CLIFFORD, P.
On the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma.
Int. J. Cancer, 1970, 5, 287-309.
- CONLEY, J.
Cancer of the head and neck.
Washington, Butterworth, 1967.
- CURRENT CONCEPTS IN CANCER. Number 25.
Cancer of the head and neck.
Nasopharyngeal cancer.
JAMA, 1972, 220, 390-408.
- DENKER, A.
Zur Radikaloperation des chronischen Kieferhohlenempyems.
Arch. Laryng. Rhin., 1905, 17, 221.
- DENKER, A.
Contribution à l'opération radicale de la sinusite maxillaire chronique.
Ann. mal. Oreil. Larynx, 1906, 32, 502-503.
- DENKER, A., KAHLER, O.
Handbuch der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.
München 1925-1929, vol. 1-8.
- DIEFENBACH, J.F.
Exstirpation der Rachenpolypen mit Spaltung des Gaumensegels und Gaumennaht.
Die operative Chirurgie (Leipzig), 1845, 1, 280.
- DIGBY, K.H., KHOO, F.Y.
Nasopharyngeal carcinoma.
In: Wee, L.T., and Yee, C.Y. (ed.)
Trans. Far East Ass. Trop. Med., 9th congress, Nanking 1934; vol. 2, Nat. Health Admin. Nanking (1935).
- DIGBY, K.H., FOOK, W.L., CHE, Y.T.
Nasopharyngeal carcinoma.
Brit. J. Surg., 1941, 28, 517-537.
- DIGBY, K.H.
Nasopharyngeal carcinoma.
Ann. Roy. Coll. Surg. Engl., 1951, 9, 253-265.
- DOCKERTY, M.B., PARKHILL, E.M., DAHLIN, D.C., et al.
Tumors of the oral cavity and pharynx.
Atlas of tumor pathology, 1968, Sect. 4, fasc. 10^b.

- DOBSON, W.J.
Cervical lymphosarcoma; letter to the editor.
China Med. J., 1924, 38, 786.
- EASSON, E.C.
The management of Hodgkin's disease and allied disorders.
in: Modern trends in radiotherapy, ed. by T.J. Deeley and C.A.P. Wood, Butterworths, London, 1969, 277-292.
- EDLAND, R.W.
Nasopharyngeal carcinoma: A simplified technic of individualized intracavitary therapy for superficially recurrent or persistent disease in the conscious patient.
Radiology, 1967, 89, 341-343.
- ENNUYER, A., BATAINI, P.
Les résultats de la radiocobalt thérapie sont-ils supérieurs à ceux de la roentgen-thérapie de 200 kV dans le domaine des tumeurs des voies aérodigestives sup..
Gaz. méd. France, 1966, 2, 2293-2300.
- EVISON, G. (Lett. to the ed.)
Carcinoma of the nasopharynx.
Lancet, 1967, 1: 7482, 157-158.
- EWING, J.
Neoplastic diseases; a treatise on tumors; 3rd ed.
Philadelphia etc., Saunders, 1928, 875-877.
- EWING, J.
Lymphoepithelioma.
Amer. J. Path., 1929, 5, 99-107.
- EY, W.
Die Behandlung bösartiger Nasenrachengeschwülste mit dem kombinierten chirurgisch-radiologischen Verfahren der Heidelberger Klinik.
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk. Heilk., 1959, 175, 228-232.
- FLETCHER, G.H.
Malignant tumors of the nasopharynx.
Am. J. Roentgenol., 1965, 93, 44-55.
- FLETCHER, G.H.
Textbook of radiotherapy.
Philadelphia, Lee & Febiger, 1966, 193-203.
- FLETCHER, G.H.
Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours.
Brit. J. Radiol., 1973, 46, 1-12.
- FOSSON, A.
Over halslymphkliergezwellen.
Geneesk. T. Ned. Ind., 1935, 75, 1390-1395.
- FOSSON, A.
Over maligne lymphkliergezwellen.
Proefschrift Batavia, 1936.
- GANZ, H.
Ungewöhnliche Epipharynx-tumoren.
H.N.O., 1968, 16, 364-367.
- GÄRTNER, H.
Weitere Untersuchungen über die biologische Wirksamkeit schneller Elektronen und Röntgenstrahlen an Gewebekulturen.
Strahlentherapie, 1952, 86, 217-226.

- GÄRTNER, H.
Vergleichende Untersuchungen über den Primäreffekt nach Einwirkung schneller Elektronen und Röntgenstrahlen auf Gewebekulturen.
Strahlentherapie, 1952, 89, 26-51.
- GEIST, R.M., PORTMANN, U.V.
Primary malignant tumours of the nasopharynx.
Am. J. Roentgenol., 1952, 68, 262-271.
- GERLINGS, P.G., HOED, D. DEN
Diagnostik und Therapie der bösartigen Nasenrachengeschwülste.
Z. Hals-, Nasen u. Ohrenheilk., 1937, 41, 385-398.
- GODTFREDSSEN, E.
Ophthalmologic and neurologic symptoms at malignant nasopharyngeal tumours; clinical study comprising 454 cases; with special reference to histopathology and possibility of earlier recognition.
Acta psychiat. scand., 1944, suppl. 34.
- GOLDMAN, J.M., GOODMAN, M.L., MILLER, D.
Antibody to Epstein-Barr virus in American patients with carcinoma of the nasopharynx.
JAMA, 1971, 216, 1618-1622.
- GOLLMITZ, H.
Die Behandlung der bösartigen Nasenrachengeschwülste in der HNO-Klinik der Martin-Luther-Univ. Halle.
Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk. Heilk., 1959, 175, 235-241.
- GRAAF, W.J. DE
Over tumoren van de nasopharynx.
Ned. T. Geneesk., 1969, 113, 278-279.
- GROSS, L., MANFREDI, O.L., FREDERICK, W.C.
Radiation-induced major vascular occlusion in a patient cured of widespread metastases of nasopharyngeal origin.
Radiology, 1969, 93, 664-666.
- HANKS, G.E., BAGSHAW, M.A., KAPLAN, H.S.
The management of cervical lymph node metastasis by megavoltage radiotherapy.
Am. J. Roentgenol., 1969, 105, 74-82.
- HARA, J.H.
Cancer of the nasopharynx.
Laryngoscope, 1969, 79, 1315-1329.
- HARA, J.H.
Malignant tumor of the nasopharynx.
J. Otolaryngol. soc. Austr., 1971, 3, 187-198.
- HARA, J.H.
Malignant tumor of the nasopharynx.
Clin. Med., 1971, 78, 30-35.
- HENLE, W., HENLE, G., HO, H.C., et al.
Antibodies to Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasms, and control groups.
J. Nat. Cancer Inst., 1970, 44, 225-231.
- HENSCHKE, U.
Interstitial and intracavitary radiation therapy for malignant tumors of the head and neck.
XIIth International Congress of Radiology, October 6-11, 1969, Tokyo.

- HILARIS, B.S., LEWIS, J.S., HENSCHKE, U.K.
Therapy of recurrent cancer of the nasopharynx.
Arch. Otolaryng., 1968, 87, 506-510.
- HO, H.C.
Nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong.
Proc. Int. Cancer Congr., 9th, 1965.
U.I.C.C. Monogr. Ser. no. 10, Panel II, 110-116 (1967).
- HO, H.C.
Current knowledge of the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. A review.
J.A.R. Sci. Publ., 1972, 2, 357-366.
- HO, J.H.C., LAM, C.M., MAULDON, G.F.
Electronbeam therapy as a method of treatment of nasopharyngeal carcinoma.
In: Electronbeam therapy; Proc. of the 2nd Annual San Francisco Cancer Symposium.
Basel etc., Karger, 1968.
Frontiers of radiation therapy and oncology, 2, 183-212.
- HO, J.H.C.
Radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma.
XIIth International Congress of Radiology, October 6-11, 1969, Tokyo.
- HO, J.H.C.
The natural history and treatment of nasopharyngeal carcinoma (NPC).
Oncology, 1970, IV, 1-14, ed. by R.L. Clark, R.W. Cumley and J.E. McCay.
- HO, J.H.C.
Nasopharyngeal carcinoma (NPC).
Advances in cancer research, 1972, 15, 57-92.
- HOED, D. DEN
Die Rolle der Strahlenbehandlung bei den bösartigen Geschwülsten im Gebiet der Nasen-, Hals- und Ohrenheilkunde.
Z. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk., 1937, 40, 156-171.
- HOED, D. DEN
Over nasopharynxtumoren.
Clinische les no. 12.
Geneesk. T. Ned. Ind., 1938, 18, 1026-1031.
- HOFFMANN, D., WYNDER, E.L.
Filtration of phenols from cigarette smoke.
J. nat. Cancer Inst., 1963, 30, 67-84.
- HOLMGREN, G.
Die Diathermiebehandlung der bösartigen Tumoren der Nasennebenhöhlen, der Naso- und Mesopharynx.
1. Internat. Kongr. Oto-Rhino-Laryng., Kopenhagen, 1928.
- HSIEH, C.K., LI, C.C., MIN, H.C., et al.
Clinical analysis of 1000 cases of nasopharyngeal carcinoma.
Chin. med. J., 1965, 84, 767-780.
- HUAI-SAN LIN, CHING-SHEN LIN, SHU YEH, et al.
Fine structure of nasopharyngeal carcinoma with special reference to the anaplastic type.
Cancer, 1969, 23, 390-405.
- HUANG, S.C.
Survival rates of nasopharyngeal cancer treated by tele-cobalt unit; an analysis of 333 cases in 5 years.
J. Formosa Med. Ass., 1964, 63, 246-252.

INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON END RESULTS OF CANCER THERAPY.

Sandefjord, Norway, September 16-20, 1963, ed. by S.J. Cutler.

N.C.I. Monograph 15, 383-385 (1964).

JING, B.S.

Tumors of the nasopharynx.

Radiologic Clinics of North America, 1970, 8, 323-342.

KAWABE, Y.

Otologia Fukuoka, 1966, 12, 85.

Aangehaald door: Kitabatake, T., Hinata, H., Inakoshi, H.

Conformation radiotherapy for nasopharyngeal tumor.

Strahlentherapie, 1971, 141, 300-305.

KHOO, F.Y., CHIA, K.B., NALPON, J.

A new technique of contrast examination of the nasopharynx with cinefluorography and roentgenography.

Am. J. Roentgenol., 1967, 99, 238-248.

KITABATAKE, T., HINATA, H., INAKOSHI, H.

Conformation radiotherapy for nasopharyngeal tumor.

Strahlentherapie, 1971, 141, 300-305.

KOBAYASHI, H., SUZUKO, H., ISHIKAWA, D., et al.

Radiological treatment of malignant tumors of the nasopharynx, oropharynx and hypopharynx.

Clin. Radiol. (Tokyo), 1965, 10, 249-258.

KONEČNÝ, Z.

Etiology of malignant tumours of the nasopharynx: A contribution.

Neoplasma, 1970, 17, 79-84.

KRAMER, S.

Treatment of malignant tumors of nasopharynx.

Proc. Roy. Soc. Med., 1950, 43, 867-874.

KUP, W., LANGE, D.

Zu den bösartigen Geschwülsten in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.

Arch. Geschwülstforsch., 1969, 34, 62-86.

LEDERMAN, M.

Cancer of the nasopharynx: its natural history and treatment.

Thomas, Springfield, Illinois, U.S.A., 1964.

LEDERMAN, M.

Cancer of the pharynx.

A study based on 2417 cases with special reference to radiation treatment.

J. Laryng., 1967, 81, 151-172.

LEDERMAN, M., MOULD, R.F.

Radiation treatment of cancer of the pharynx: with special reference to telecobalt therapy.

Br. J. Radiol., 1968, 41, 251-274.

LENZ, M.

Roentgen therapy of primary cancer of the nasopharynx.

Am. J. Roentgenol., 1942, 48, 816-832.

LENZ, M.

Malignant neoplasms of the nose, nasopharynx and paranasal sinuses; Evaluation of the radiation therapy.

Trans. Amer. Acad. Ophthalm. Otolaryng., 1951, 214-225.

- LENZ, M.
Irradiation of cancer of the nasopharynx.
In: Cancer of the head and neck.
Washington, Butterworths, 1967, 207-214.
- LOKE, Y.W.
Lymphoepitheliomas of the cervical lymph nodes.
Br. J. Cancer, 1965, 19, 482-485.
- LOKE, Y.W.
Nasopharyngeal cancer in the Malays.
Br. J. Cancer, 1966, 20, 226-230.
- LORING, H.F.
Malignant tumors of the nasopharynx.
Am. J. Roentgenol., 1965, 93, 36-43.
- LYNCH, G.
Clinical presentation of nasopharyngeal tumors. A review of 372 cases.
Tenth international congress of Rad., Montreal, 26 August - 1 September 1962; Book
of Abstracts Nr. 402(b), 152-153.
- MALIGNANT TUMORS OF THE BUCCAL CAVITY (INCLUDING THE LIP), THE
PHARYNX AND THE LARYNX;
clinical stage classification and presentation of results.
Research commission Committee on clinical stage classification and applied statistics
1963-1967.
Geneva, U.I.C.C.
- MANNING, M.D., D'ANGIO, G.J.
Irradiation of the nasopharynx in children.
A survey of patients 5-20 years after treatment for lymphoid hyperplasia.
Clin. Radiol., 1967, 18, 173-175.
- MARSDEN, A.T.H.
The geographic pathology of cancer in Malaya.
Brit. J. Cancer, 1958, 12, 161-167.
- MARTIN, C.L.
Internal strabismus secondary to intra-cranial extension of cancer of the nasopharynx
cured with radiation therapy.
Am. J. Roentgenol., 1967, 99, 833-841.
- MARTIN, H.E., BLADY, A.V.
Cancer of the nasopharynx.
Arch. Otolaryng., 1940, 32, 692-727.
- MATZ, G.J., CONNER, G.H.
Nasopharyngeal cancer.
Laryngoscope, 1968, 78, 1763-1767.
- MATZ, J.F., ROBINSON, J.E.
Silicone rubber radium carriers for the treatment of nasopharyngeal carcinomas.
Oral Surg., 1971, 32, 716-722.
- McCOMB, W.S., FLETCHER, G.H.
Cancer of the head and neck.
Baltimore, Williams & Wilkins Comp., 1967, 152-178.
- MEDICAL NEWS.
Nasopharynx Ca. controlled by radiation therapy.
JAMA, 1969, 210, 2345.

MEDICAL NEWS.

E-B virus related to Hodgkin's disease.

JAMA, 1970, 212, 1451.

MEINSMA, L.

5-Jaars overlevingscijfers na kankerbehandeling, 1963, 44.

Uitg. H.J. Paris, Amsterdam.

MEINSMA, L.

Resultaten behandeling kankerpatienten etc. 1965.

Uitgave: Stichting "Landelijke Organisatie voor de Kankerbestrijding", Amsterdam.

MILLER, D., GOLDMAN, J.M., GOODMAN, M.L.

Etiologic study of nasopharyngeal cancer.

Arch. Otolaryng., 1971, 94, 104-108.

MILLER, W.E., HOLMAN, C.B., DOCKERTY, M.B., et al.

Roentgenologic manifestations of malignant tumors of the nasopharynx.

Am. J. Roentgenol., 1969, 106, 813-823.

MOURE, E.J.

Traitement des tumeurs malignes primitives de l'ethmoïde.

Rev. Laryng., 1902, 22, 401-412.

NASENRACHENTUMOREN, DIE, UND IHRE BEHANDLUNG.

II. Teil: Sitzungsbericht; A. Ergänzung zum Referat I.

Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk. Heilk., 1959, 175, 217-261.

NEW, G.B.

Syndrome of malignant tumors of the nasopharynx; a report of seventy-nine cases.

JAMA, 1922, 79, 10-14.

NEW, G.B., STEVINSON, W.

End results of treatment of malignant lesions of nasopharynx.

Arch. Otolaryng., 1943, 38, 205-209.

NIELSEN, J.

Roentgen treatment of malignant tumors of nasopharynx.

Acta Radiol., 1945, 26, 133-154.

NOVICK, W.H., SHIMO, G., RYDER, D.R., et al.

Malignant neoplasms of the nasopharynx.

Canad. med. Ass. J., 1965, 93, 303-308.

OEKEN, F.W., WEDIG, K.

Kritische Überlebenszeit und Metastasierung maligner Nasenrachengeschwülste.

Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk. Heilk., 1959, 175, 256-261.

ORMEROD, F.C.

Bösartige Tumoren des Nasenrachens.

Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk. Heilk., 1959, 175, 221-228.

OTSUKA, H.

Jap. J. Cancer Clin., 1968, 14, 633.

Aangehaald door: Kitabatake, T., Hinata, H., Inakoshi, H.

Conformation radiotherapy for nasopharyngeal tumor.

Strahlentherapie, 1971, 141, 300-305.

PANG, L.Q.

Carcinoma of the nasopharynx.

Arch. Otolaryng., 1965, 82, 622-628.

PAPAVISILIOU, C.G.

Intrathoracic spread of nasopharyngeal cancer.

Cancer, 1968, 21, 940-944.

- PATERSON, R.
The treatment of malignant disease by radiotherapy; 2nd ed.
London, Arnold, 1963.
- PEREZ, C.A., ACKERMAN, L.V., MILL, W.B., et al.
Cancer of the nasopharynx.
Cancer, 1969, 24, 1-17.
- PFISTERER, H.
Diagnose und Fehldeutungen von malignen Epipharynx-tumoren.
Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk. Heilk., 1959, 175, 261-265.
- QUASTLER, H., CLARK, R.K.
Biological evaluation of 20 million Volt roentgen rays.
Am. J. Roentgenol., 1945, 54, 723-727.
- QUICK, D., CUTLER, M.
Transitional cell epidermoid carcinoma.
Surg. Gynec. Obstet., 1927, 45, 320-331.
- REGAUD, CL.
Lympho-épithéliome de l'Hypopharynx traité par Roentgenthérapie.
Bull. Oto-rhino-laryng., 1921, 34, 209-214.
- RERING, C.H.
Over de moderne stralenterapie van kwaadaardige keelgezwellen.
Proefschrift Amsterdam, 1949.
- RICCABONA, A. VON, WASSERBURGER, K.
Erfahrungen der Klinik und der Radiumbehandlung des Epipharynx-Carcinoms.
Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk. Heilk., 1959, 175, 244-250.
- RIETBERG, M.
Methotrexate en radiotherapie.
Proefschrift Groningen, 1972.
- RUDD, K.D., GREEN, A.E., MORROW, R.M., et al.
Radium source appliance for treatment of nasopharyngeal cancer.
J. Am. Dent. Ass., 1966, 72, 862-866.
- RUSSELL, M.H.
Optimum periods for the assessment of cancer treatment results. Seventh international cancer congress; under the auspices of the International Union against Cancer, London, 6th to 12th July, 1958.
London, Lincoln, 1958.
- SCANLON, P.W., DEVINE, K.D., WOOLNER, L.B.
Malignant lesions of nasopharynx.
Ann. Otol., 1958, 67, 1005-1021.
- SCANLON, P.W., RHODES, R.E., WOOLNER, L.B., et al.
Cancer of the nasopharynx.
Am. J. Roentgenol., 1967, 99, 313-325.
- SCHMIDT, M.C.
Cancer of the nasopharynx.
Radiology, 1962, 78, 751-759.
- SCHMINCKE, A.
Über lympho-epitheliale Geschwülste.
Beitr. Path. Anat., 1921, 58, 161-170.
- SCHNOHR, P.
Survival rates of nasopharyngeal cancer in California.
Cancer, 1970, 25, 1099-1106.

- SCHOENTAL, R.
Cancer of the nasopharynx.
Cancer Res., 1970, 30, 252.
- SCHREYER, H., KAHR, E.
Strahlentherapeutische Behandlungsergebnisse bei Epipharynx- und Tonsillentumoren.
Strahlentherapie, 1969, 137, 1-8.
- SCHUBERT, G.
The physical and biological foundations of betatron therapy.
Ärztlich. Forschung, 1949, 3, 377-386.
- SEIFFERT, A.
Zur Behandlung maligner Nasenrachentumoren.
Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk. Heilk., 1940, 148, 246-251.
- SHANMUGARATNAM, K.
Cancer of the nasopharynx in South East Asia.
Bull. U.I.C.C. Cancer, 1965, 3, 6.
- SHANMUGARATNAM, K., MUIR, C.S.
Nasopharyngeal carcinoma origin and structure.
In: Cancer of the Nasopharynx; a symposium by the International Union Against Cancer; ed. by C.S. Muir and K. Shanmugaratnam.
Munksgaard, Copenhagen, 1967.
U.I.C.C. Monograph Series, vol. 1, 153-162.
- SHEDD, D.P., ESSEN, C.F. VON, EISENBERG, H.
Cancer of the nasopharynx in Connecticut.
Cancer, 1967, 20, 508-511.
- SHEDD, D.P., ESSEN, C.F. VON, CONNELLY, R.R., et al.
Cancer of the pharynx in Connecticut, 1935-1959.
Cancer, 1968, 21, 706-713.
- SOOY, F.A.
Experimental treatment of recurrent carcinoma of the nasopharynx with electrodesiccation, radioactive cobalt and X-ray radiation.
Ann. Otol., 1956, 65, 723-735.
- STAM, H.C.
Radiotherapy and chemotherapy in tumours of the head and neck.
In: Cancer chemotherapy; ed. by F. Elkerbout, P. Thomas and A. Zwaveling.
Leiden, Univ. Press, 1971.
Boerhaave Series, 200-204.
- STRAHA, J.A., BLUESTONE, C.D.
Nasopharyngeal malignancies in children.
Laryngoscope, 1972, 82, 807-816.
- STRANDQUIST, M.
Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. Erfahrungen aus dem Radiumhemmet an 280 Haut- und Lippenkarzinomen.
Acta Radiol., 1944, suppl. 55.
- STRUBEN, W.H.
Lympho-epithelioma.
Pract. oto-rhino-laryng., 1968, 30, 207-213.
- STURTON, S.D., WEN, H.L., STURTON, O.G.
Etiology of cancer of the nasopharynx.
Cancer, 1966, 19, 1666-1669.

- SVOBODA, D., KIRCHNER, F., SHANMUGARATNAM, K.
 Ultrastructure of nasopharyngeal carcinomas in American and Chinese patients; an application of electron microscopy to geographic pathology.
Exp. Mol. Path., 1965, 4, 189-204.
- SVOBODA, D.J., KIRCHNER, F.R., SHANMUGARATNAM, K.
 The fine structure of nasopharyngeal carcinomas.
 In: *Cancer of the Nasopharynx; a symposium by the International Union Against Cancer*; ed. by C.S. Muir and K. Shanmugaratnam.
 Munksgaard, Copenhagen, 1967.
 U.I.C.C. Monograph Series, vol. 1, 163-171.
- TAN, B.C., KUNARATNAM, N.
 Hypopituitary dwarfism following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma.
Clin. Radiol., 1966, 17, 302-304.
- TAN, B.C., OON, C.L.
 Bone metastasis in carcinoma of the nasopharynx
Clin. Radiol., 1967, 18, 69-73.
- TAN, B.C., KHOR, T.H.
 Radiation myelitis in carcinoma of the nasopharynx.
Clin. Radiol., 1969, 20, 329-331.
- TEOH, T.B.
 Epidermoid carcinoma of the nasopharynx among Chinese. A study of 31 necropsies.
J. Path. Bact., 1957, 73, 451-465.
- THEMANS, H.H.
 Maligne nasopharyngeale neoplasmata.
 Proefschrift Amsterdam, 1970.
- THOMAS, J.E., WALTZ, A.G.
 Neurological manifestations of nasopharyngeal malignant tumors.
JAMA, 1965, 192, 95-98.
- THOMPSON, R.W., SCOTTE DOGGETT, R.L., BAGSHAW, M.A.
 Ten year experience with linear accelerator irradiation of cancer of the nasopharynx.
Radiology, 1970, 97, 149-155.
- THOMSON, ST. CLAIR
 Disease of the nose and throat; a textbook for students and practitioners; 2nd ed.
 London etc., Cassell and Comp. Ltd., 1919.
- TROTTER, W.
 On certain clinically obscure malignant tumours of nasopharyngeal wall.
Brit. med. J., 1911, 2, 1057-1059.
- VAETH, J.M.
 Nasopharyngeal malignant tumors: 82 consecutive patients treated in a period of twenty-two years.
Radiology, 1960, 74, 364-372.
- VAETH, J.M.
 Adenocarcinoma of the nasopharynx.
Radiology, 1965, 84, 409-411.
- VEENHOF, V.B.
 Neurologische verschijnselen van maligne nasopharyngeale tumoren. (Referaat).
Ned. T. Geneesk., 1965, 109, 1626-1627.
- WACHSMANN, F.
 Unterschiede in der biologischen Wirkung normaler und ultraharter Strahlungen.
Strahlentherapie, 1950, 81, 273-280.

- WAHI, P.N.
 Histological typing of oral and oropharyngeal tumours.
 Geneva, W.H.O., 1971, International Histological Classification of tumours No. 4.
- WANG, C.C., LITTLE, J.B., SCHULZ, M.D.
 Cancer of the nasopharynx.
 Cancer, 1962, 15, 921-926.
- WANG, C.C., SCHULZ, M.D.
 Management of locally recurrent carcinoma of the nasopharynx.
 Radiology, 1966, 86, 900-904.
- WANG, C.C., MEYER, J.E.
 Radiotherapeutic management of carcinoma of the nasopharynx.
 Cancer, 1971, 28, 566-570.
- WANG, D.Y., BULBROOK, R.D., CLIFFORD, P.
 Plasma-testosterone levels in Kenyan men in relation to cancer of the nasopharynx.
 Lancet, 1966, 2: 7477, 1342-1344.
- WANG, D.Y., BULBROOK, R.D., CLIFFORD, P.
 Plasma-levels of the sulphate esters of dehydroepiandrosterone and androsterone in Kenyan men and their relation to cancer of the nasopharynx.
 Lancet, 1968, 1: 7550, 1003-1004.
- WILSON, C.P.
 The approach to the nasopharynx.
 Proc. Roy. Soc. Med., 1951, 44, 353.
- WILSON, C.P.
 Observations on the surgery of the nasopharynx.
 Ann. Otol., 1957, 66, 5-40.
- WOOTTON, P., CANTRIL, S.T.
 Comparison of the use of standard depth dose at 250 Kvp and 2 MeV by direct measurement of tumor exposure dose in vivo.
 Radiology, 1959, 72, 726-734.
- WYNDER, E.L., HOFFMANN, D.
 Experimental tobacco carcinogenesis.
 Advances in cancer research, 1964, 8, 249-453.
- YEH, S.
 A histological classification of carcinomas of the nasopharynx with a critical review as to the existence of the lympho-epithelioma.
 Cancer, 1962, 15, 895-920.
- YEH, S.
 Histology of nasopharyngeal cancer.
 In: Cancer of the Nasopharynx; a symposium by the International Union Against Cancer; ed. by C.S. Muir and K. Shanmugaratnam.
 Munksgaard, Copenhagen, 1967.
 U.I.C.C. Monograph Series, vol. 1, 147-152.
- ZANGE, J.
 Fortschritte der Krebsbehandlung an den oberen Luft- und Speisewegen.
 Wien. Klin. Wschr., 1940, 53, 571-576.
- ZANGE, J.
 Malignome des lymphatischen Rachenringes.
 Wien. Klin. Wschr., 1956, 106, 277-280.

ZANGE, J.

Krebsgeschwülste des Nasenrachens.
Münch. med. Wschr., 1957, 99, 1936-1938.

ZIPPIN, C., TEKAWA, I.S., BRAGG, K.U., et al.

Studies on heredity and environment in cancer of the nasopharynx.
J. Nat. Cancer Inst., 1962, 29, 483-490.

ZUPPINGER, A.

Die Röntgenbehandlung der Pharynx- und Larynxtumoren; Züricher Erfahrungen.
Strahlentherapie, 1944, 74, 392-456.

CURRICULUM VITAE.

De schrijver van dit proefschrift werd op 7-11-1926 geboren te Zeist.

In juli 1943 deed hij eindexamen Mulo-B te Apeldoorn en in november 1945 werd hem het HBS-B diploma uitgereikt. Hij ving zijn medische studie aan te Utrecht in januari 1946. Het doctoraal examen werd afgelegd in december 1950 en in juli 1953 volgde het artsexamen.

Na enkele waarnemingen in de huisartsenpraktijk vervulde hij zijn militaire dienstplicht tot februari 1955.

Als assistent was hij werkzaam op de afdeling pathologische anatomie van het Stads- en Academisch Ziekenhuis te Utrecht (Hoofd: Prof. P. Nieuwenhuijse) tot juni 1955.

Van juni 1955 tot september 1960 was hij huisarts te Vlaardingen.

Van oktober 1960 tot september 1961 was hij werkzaam als algemeen arts in de psychiatrische inrichting "Groot Bronswijk" te Wagenborgen.

Hierna volgde zijn opleiding tot radioloog van september 1961 tot september 1964 te Groningen in het Radiologisch Instituut van het Academisch Ziekenhuis (Hoofd diagnostiek-afdeling: Prof. Dr. J.R. Blickman, Hoofd therapie-afdeling: Prof. Dr. H.C. Stam) en van september 1964 tot september 1965 in het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut te Rotterdam. Daarna werd hij benoemd als radiotherapeut aan dit Instituut.

Hij is gehuwd en heeft vier kinderen.

Verklaring van de in de tekst en afbeeldingen gebruikte symbolen

U.I.C.C.	: Union Internationale contre le Cancer
$T_{1...4}$: tumorclassificatie volgens U.I.C.C.
$N_{0...3}$: noduli " " "
$M_{0.1}$: metastase " " "
$S_{I II III IV}$: stadiumindeling
M	: man
V	: vrouw
PE	: plaatepitheeltumoren
\overline{PE}	: niet-plaatepitheeltumoren
Rb	: röntgenbehandeling
Co	: cobaltbehandeling
NP	: nasopharynx
H	: halsklieren
k	: klierklachten
k_1	: bij de eerste klachten waren klierklachten
$\overline{k_1}$: " " " " geen klierklachten
k_2	: bij de latere klachten waren klierklachten
$\overline{k_2}$: " " " " geen klierklachten
o	: oorklachten
$o_1-\overline{o_1}-o_2-\overline{o_2}$: indeling zoals bij klierklachten
n	: neusklachten
$n_1-\overline{n_1}-n_2-\overline{n_2}$: indeling zoals bij klierklachten
z	: neurologische klachten
$z_1-\overline{z_1}-z_2-\overline{z_2}$: indeling zoals bij klierklachten
$l_r-\overline{l_r}$: lokaal recidief aanwezig —niet aanwezig
$r_r-\overline{r_r}$: regionair recidief aanwezig —niet aanwezig
$r_m-\overline{r_m}$: regionale metastase aanwezig —niet aanwezig
$i_s-\overline{i_s}$: ingroei schedelbasis aanwezig —niet aanwezig
$a_m-\overline{a_m}$: afstandsmetastase aanwezig —niet aanwezig
O_5	: 5-jaars overleving
P	: kans
\wedge	: en
V	: of
O	: geobserveerd
E	: verwacht
J	: kans op normale O_5
L	: leeftijd
$\overline{\quad}$: ontkenning