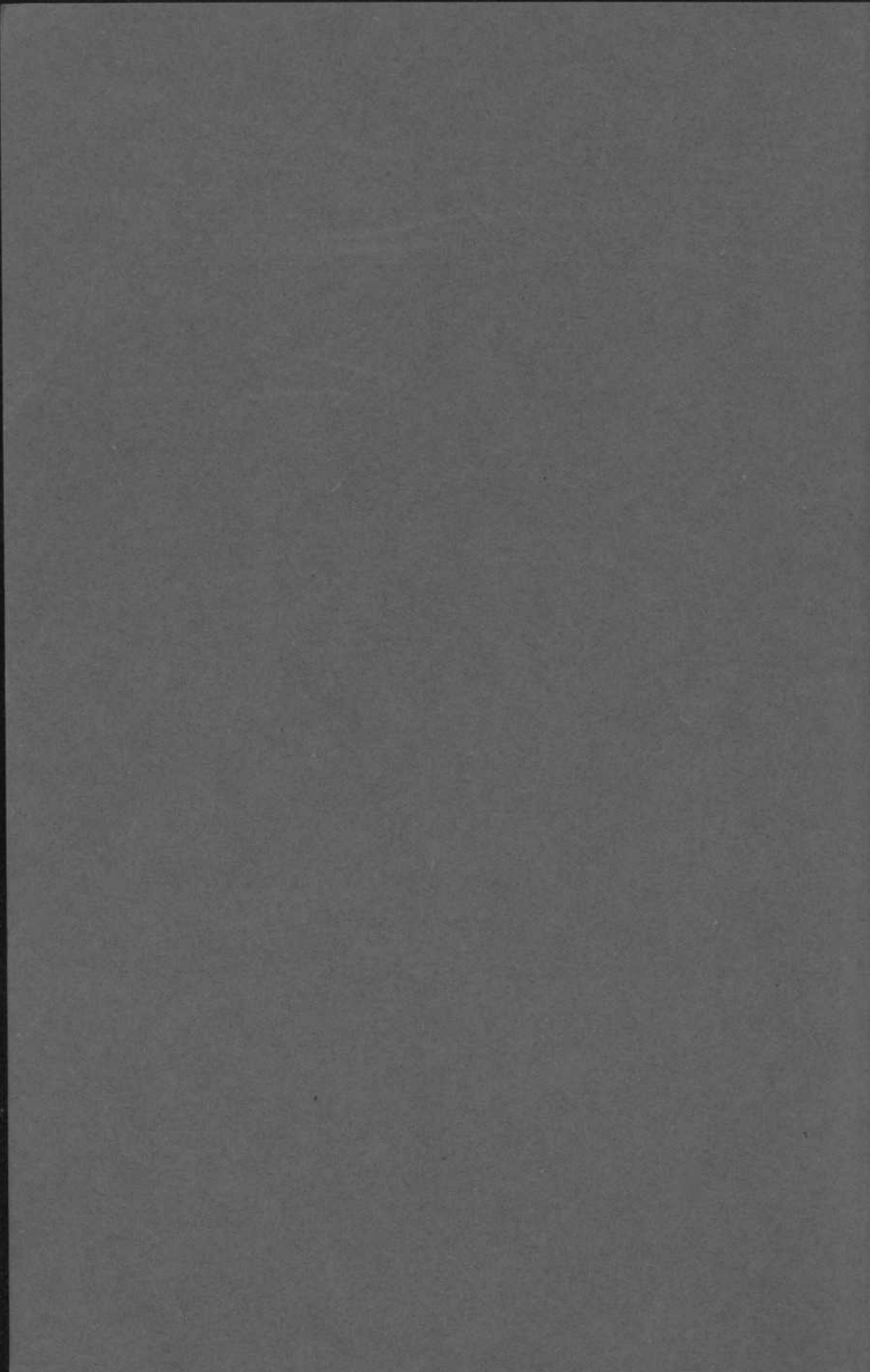


*N. G. 2489*

**OVER KWAADAARDIGE PHARYNX-  
GEZWELLEN, MEDE IN VERBAND MET  
DE MODERNE STRALENTHERAPIE**

**B. LEVIE**



OVER KWAADAARDIGE PHARYNX-  
GEZWELLEN, MEDE IN VERBAND MET  
DE MODERNE STRALENTHERAPIE

ACADEMISCH  
PROEFSCHRIFT

TER VERWIJFING VAN DEN GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE VAN DE  
UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP  
OPDRACHT VAN DEN HONNORABLIEN  
RECTOR

**OVER KWAADAARDIGE PHARYNX-  
GEZWELLEN, MEDE IN VERBAND MET  
DE MODERNE STRALENTHERAPIE**

DOOR  
DR. J. J. VAN DER WOUDE

AMSTERDAM

DE ERVEN VAN NELLE

DE ERVEN VAN NELLE



OVER KWAADAARDIGE PHARYNX-  
GEZWELLEN, MEDE IN VERBAND MET  
DE MODERNE STRALENTHERAPIE

ACADEMISCH  
PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE  
UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP  
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS  
DR. E. LAQUEUR, HOOGLEERAAR IN DE  
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET  
OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA  
DER UNIVERSITEIT OP DINSDAG 20 APRIL  
1937 DES NAMIDDAGS 4.30 PRECIES

DOOR

BETJE LEVIE

GEBOREN TE ASSEN



AMSTERDAM N.V. Drukkerij en Uitgeverij MCMXXXVII  
J. H. DE BUSSY

DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN  
DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN  
DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN

ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN  
PROCES-VERBAAL

DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN  
DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN  
DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN  
DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN  
DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN

NEDERL. MAATSCHAPPIJ  
TER BEVORDERING DER  
GENEESKUNST

DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN

DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN

DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN  
DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN  
DE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN

## VORWOORD

Deze bundel is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. (Vereniging van Hulpverleners) zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven.

De bundel is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven.

De bundel is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven.

De bundel is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven.

De bundel is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven.

De bundel is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven.

De bundel is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven.

### AAN MIJN OUDERS

De bundel is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven. Het is een van de vele bundels die in het kader van de V. H. A. zijn uitgegeven.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
LIBRARY

1950 FEB 24



## VOORWOORD.

---

Gaarne maak ik van de mij thans geboden gelegenheid gebruik om U, Hoogleraren, oud-Hoogleraren en lectoren der Groningsche Universiteit dank te zeggen voor het onderwijs, dat ik van U genoten heb. Met weemoed gedenk ik mijn gestorven leermeesters VAN WIJHE en VAN DER VALK.

Hooggeleerde VAN EBBENHORST TENGBERGEN, dat Gij mijn promotor hebt willen zijn, hoewel het onderwerp in dit proefschrift behandeld, slechts gedeeltelijk op het gebied der Röntgenologie ligt, stemt mij tot zeer groote dankbaarheid jegens U.

Zeergeleerde BRONKHORST, den tijd, die ik onder Uw leiding heb doorgebracht, zal ik steeds beschouwen als de nuttigste leerjaren uit mijn leven, niet alleen het klinische en Uw speciale terrein, het Röntgenologische beeld van de longtuberculose hebt Gij mij leeren kennen, doch in niet mindere mate het sociaal-menschelijke probleem van den tuberculosedijder.

Het Bestuur van het Nederlandsch Kanker-instituut ben ik zeer verplicht voor de mogelijkheid mij geboden dit onderwerp te kunnen bewerken.

Zeergeleerde WASSINK, Gij zijt voor mij geweest niet alleen een chef met belangstelling voor het werk van de leden van Uw staf, maar tevens waart Gij een vaderlijke vriend, die mij menig maal bij mijn moeilijkheden wist te helpen.

Zeergeleerde KORTEWEG, dat Gij bij Uwe drukke werkzaamheden den tijd hebt gevonden voor de microscopische revisie van het materiaal, door mij klinisch bewerkt, verplicht mij tot grooten dank jegens U.

Zeergeleerde DEN HOED, U dank ik in het bijzonder de radiologische kennis, die mij in den loop van vele jaren deelachtig is geworden. Gij stond mij steeds met raad en daad ter zijde en waart mij dikwijls tot steun. Onder Uw leiding hoop ik nog vele stralen-biologische problemen te kunnen bewerken.

De andere collegae, oud-collegae, Directrice, oud-Directrice

VIII.

en verpleegsters van het Antoni van Leeuwenhoekhuis dank ik voor de prettige samenwerking.

Tenslotte wil ik allen, die op eenigerlei wijze hebben bijgedragen aan de tot standkoming van dit werk, mijn dank betuigen, waarbij ik vooral Mejjuffrouw DOCTERS VAN LEEUWEN en Mejjuffrouw SCHRIJVER zeer erkentelijk ben voor den velen arbeid, die zij beiden voor mij verricht hebben.

## INLEIDING.

---

De behandeling van kwaadaardige gezwellen van de pharynx gaf tot voor enkele jaren zeer slechte uitkomsten. Verschillende chirurgische ingrepen werden gedaan, vele methodes van bestraling, hetzij met Röntgen hetzij met radium werden toegepast, combinaties van bestraling en operatie werden gebruikt; zeer weinig genezingen werden helaas geboekt.

Het is dan ook niet te verwonderen, dat er slechts enkele publicaties over dit onderwerp verschenen en dat deze, wat genezingskansen bij lijders aan deze gezwellen betreft, zeer troosteloos waren.

ZUPPINGER deed in 1931 een waardevolle monographie over de maligne pharynxgezwellen verschijnen. Zijn zeer somber relaas eindigde evenwel met het bericht, dat door een nieuwe wijze van Röntgenbehandeling, die wij danken aan COUTARD, medewerker van REGAUD, betere perspectieven geopend waren. COUTARD heeft sinds 1922 een methode van Röntgenbestraling bij pharynxgezwellen toegepast, die afweek van tot dusver gevolgde wegen. In het jaar 1929 verscheen de eerste publicatie van COUTARD over de uitkomsten van deze behandeling, ingesteld bij patiënten van het Radium-instituut te Parijs in de jaren 1922 tot 1926.

Deze publicatie, waarin relatief een zeer groot aantal genezingen vermeld werden, heeft in de behandelingsmethode van pharynxgezwellen een ommekeer gebracht.

Vele centra hebben sindsdien zijn, of een eenigszins gewijzigde techniek gebruikt bij de behandeling van patiënten met dit lijden.

Ook in het Antoni van Leeuwenhoekhuis, kliniek van het Nederlandsch Kanker-instituut heeft men de richting, door COUTARD gewezen, gevolgd.

In de overgangsjaren tusschen de vroegere en de nieuwe wijze van behandeling werd de behoefte gevoeld om de ziekte-geschiedenissen van de vroeger behandelde, aan deze gezwellen

lijdende patiënten aan een grondig onderzoek te onderwerpen, waarbij aan allerlei problemen aandacht werd geschonken. De resultaten van dit werk zijn vastgelegd in de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift.

Het leek mij gewenscht, waar ook de voorloopige resultaten van de nieuwe Röntgenmethode vermeld worden, aan het geheel een inleidend hoofdstuk te doen voorafgaan, waarin de Röntgenbiologische problemen, op grond waarvan COUTARD tot zijn techniek gekomen is, behandeld worden.

## HOOFDSTUK I.

### RÖNTGEN-BIOLOGISCHE PROBLEMEN.

In 1930 publiceerde COUTARD de ervaringen, opgedaan met een bepaalde methode van Röntgenbestralingen bij pharynx-tumoren, toegepast in het Institut du Radium te Parijs sinds 1922.

In deze publicatie vermeldde COUTARD op welke grondslagen hij de techniek van zijn methode had opgebouwd. Uitgaande van de conclusies door REGAUD en zijn medewerkers getrokken uit door hen verrichte biologische proefnemingen met Röntgen- en radiumstralen, tevens gesteund door de resultaten van het onderzoek van SCHINZ en SŁOTOPOLSKI, stond hij op het volgende standpunt:

- 1e. de werking van Röntgen- en  $\gamma$ -stralen is van lokalen aard (directe werking).
- 2e. de stralen kunnen weefsels (epidermis, testis, carcinoom) doen verdwijnen door het verwoesten van de „matrix”cellen van de weefsels.
- 3e. er is een verschil in radiosensibiliteit, zelfs bij de moedercellen van hetzelfde weefsel, mogelijk.
- 4e. de selectieve stralenterapie berust op het onderscheid in radiosensibiliteit van carcinoomweefsel en het normale weefsel, dat het omringt.
- 5e. de differentieele werking wordt grooter naarmate de stralen doordringender zijn.
- 6e. het verschil in radiosensibiliteit tusschen kankerweefsel en normaal weefsel kan nog vergroot worden door een goede verdeeling van den tijd, gedurende welken behandeld wordt.
- 7e. fractioneeren der dosis tot van elkaar verwijderd liggende behandelingsseries geeft 2 elkaar tegengestelde werkingen, n.l. radiosensibilisatie van het normale weefsel en tegelijkertijd radio-immuniteit van het gezwelweefsel.

Uit deze theoretische stellingen ontstond de volgende standaard-techniek:

- a. *de kwaliteit der stralen* moet zoo hard mogelijk zijn, d.w.z. de stralenbundel moet een mengsel zijn van stralen van korte golflengte. Hiervoor is noodig een hooge spanning (180 k.V.) en een sterk filter (2 m.m. Zn).
- b. *de focus-huidafstand* moet een zekere lengte hebben (bij vrij oppervlakkige gezwellen 50—60 c.m., bij diepliggende 80—100 c.m.).
- c. *de bestralingsvelden* wisselen in aantal (2—4) en grootte (50 c.m.<sup>2</sup>.—200 c.m.<sup>2</sup>), afhankelijk van de uitbreiding van den primairen tumor en de metastasen en van de diepte, waarop het gezwel ligt.
- d. *de hoeveelheid van de stralen* wordt gedoseerd door middel van bariumplatin-cyanuur-tabletten (Holzknechtenheden).
- e. *de behandelingstijd* varieert van 9—29 dagen, deze „tijd-factor” is afhankelijk van de veldgrootte (bij groote velden wordt een kleinere dagelijksche dosis gegeven om algemeene complicaties te voorkomen en dus wordt de behandelingstijd langer om dezelfde totale dosis te kunnen verkrijgen).
- f. *de dagelijksche duur van de bestraling* wordt gerekend om het gevaar voor de laesies van de huid, die bij een zelfde dosering bij groote velden grooter is dan bij kleine velden, zoo gering mogelijk te maken.
- g. de totale dosis is zoo groot, dat een radio-epithelitis (mucositis) en een epidermitis (epidermolyse) optreedt op den 13en dag, resp. 26en dag na het begin, die op den 42en dag weer genezen zijn.

In het kort de methodiek van COUTARD samenvattende kan men zeggen, dat deze bestaat uit bestralen met:

- harde Röntgenstralen (dik filter, hooge spanning),
- kleine intensiteit per tijdseenheid,
- matige dagelijksche dosis,
- grootte totale dosis.

De methode in algemeenen zin is een *geprotraheerd-gefractioneerde bestraling*.

Na deze korte uiteenzetting wil ik de theoretische grondslagen van COUTARD'S methode aan de hand van de literatuur bespreken.

*Stelling I.* De werking van stralen is van lokalen aard (directe werking). In de stralenbiologie staat men over het algemeen op het standpunt, dat de werking van de Röntgen-, eventueel radiumstralen een direct op de cel aangrijpende is, de celstructuur wordt beschadigd, er treden physico-chemische veranderingen op, de cel kan degenereren en afsterven. Dit neemt echter niet weg, dat er bij bestraling ook een *indirecte* werking is, n.l. zoowel een algemeene, als een via de omgeving uitgeoefend.

Aan deze indirecte werking ligt tenslotte toch weer grotendeels een directe werking op cellen en tussenstof ten grondslag. De beteekenis van deze werking is bij behandeling van kwaadaardige gezwellen in therapeutisch opzicht zeer zeker veel geringer dan de directe, maar zal hierbij toch genoemd dienen te worden. REGAUD en LACASSAGNE hebben in een critische literatuurstudie en in experimenteel werk doorslaande bewijzen voor deze stelling gebracht en hun meening wordt ook door andere scholen onderschreven (SCHINZ, ZUPPINGER, HOLT-HUSEN, HOLFELDER, WINTZ, EWING).

*Stelling II.* De stralen kunnen weefsels (epidermis, testis, carcinoom) doen verdwijnen door het verwoesten van de matrix-(moeder)cellen van de weefsels. Deze stelling is al zeer weinig aanvechtbaar. Het is n.l. gebleken, dat alleen dan een weefsel afsterft, als de cellen, die den oorsprong vormen, voor alle volgende stadia (stratum germinativum) vernietigd worden. Immers, worden deze niet te gronde gericht, dan zullen door deeling steeds weer opnieuw volgende stadia ontstaan en is totale vernietiging uitgesloten.

*Stelling III.* Er is verschil in radiosensibiliteit, zelfs bij de moedercellen van hetzelfde weefsel, mogelijk.

Over deze wisseling in stralengevoeligheid is zeer veel en wordt nog steeds zeer veel geschreven. Wij willen op dit oogenblik slechts twee vaststaande feiten memoreeren:

- a. de cel is het meest voor stralen gevoelig in den tijd van deeling (mitosestadium). Vrijwel alle auteurs o.a. GLOCKER, ALBERTI en POLITZER, SEIDE, MOTTRAM staan op dit standpunt. Sommigen noemen één bepaald stadium het gevoeligst, b.v. HOLTHUSEN het aequatoriaalplaatstadium, LANGENDORFF en VINTEMBERGER o.a. de prophase. Zeker is, dat de vroege

stadia van de mitose den tijd van de sterkste gevoeligheid voor stralen vormen. Deze neemt af in de metaphase.

- b. De stralengevoeligheid van de cel hangt af van de activiteit van de cel. Inactieve cellen zijn veel minder voor stralen gevoelig, verlaagde stofwisseling geeft verlaging van radiosensibiliteit.

Talrijke auteurs hebben dit in proefnemingen aangetoond. Men heeft in deze proeven de activiteit van de cellen kunstmatig geremd of aangezet: (FIRKET, (erwten), FABER (weefselcultures), TIMOFEEFF c.s., PACKARD (drosophila). Hierbij zagen alleen TIMOFEEFF c.s. geen verschil bij temperatuurwisseling (10° en 35° C.). Zij bepaalden het aantal mutaties bij *drosophila melanogaster*; hierbij werd echter een geheel ander beschadigingsprincipe — n.l. *mutatie* en geen celdood — tot uitgangspunt genomen.

Ook heeft men kunstmatig anaemie verwekt in te bestralen gebieden, hetzij door grooten druk op de weefsels uit te oefenen, hetzij door het afbinden van toevoerende vaten of door adrenaliniseeren (JOLLY, FERROUX, LACASSAGNE, FIRKET c.s.). Steeds zag men in het anaemische gebied (verlaagde stofwisseling, minder activiteit) duidelijk minder beschadiging door stralen. FIRKET zag hetzelfde, als de ischaemie direct na de bestraling gemaakt werd en meent het effect te moeten toeschrijven aan verminderde celademhaling.

Alleen SEELY, ECKERT en COOPER zagen geen duidelijk verminderde stralenbeschadiging bij verminderde vascularisatie van hun proefobject (konijnenoor). Hun manipulaties waren echter zeer ingrijpend, zoodat het weefsel, dat ten slotte bestraald werd, niet slechts anaemisch gemaakt, doch ook sterk getraumatiseerd was, zoodat hier zeker tegelijkertijd regeneratieprocessen aanwezig waren, hetgeen de reactie sterk vertroebelt.

In weefselcultures heeft men bij minder activiteit van de cel tijdens bestraling minder groeiremming, dus minder beschadiging gezien, b.v. zag FISCHER evenals LASER bij bestraling in vitro van carcinoomcellen minder remming dan van fibroblasten, terwijl in vivo het omgekeerde het geval is. Carcinoomcellen hebben in vitro ook minder groeisnelheid dan fibroblasten en in vivo meer, hun activiteit is in vitro normaliter minder.



Ook MOPPETT vond bij weefselcultures, dat carcinoomcellen resistenter waren dan normale *weefsel*-elementen, hoewel ze in vivo stralen gevoeliger zijn.

De verklaring van FISCHER gaat hier natuurlijk eveneens op.

Volgens FABER is er echter alleen een relatieve groei-rekking, geen absolute, en dan nog alleen als men eerst *na de bestraling* de activiteit van de cel, b.v. door temperatuursverlaging, remt.

In den laatsten tijd is men zelfs in de kliniek gebruik gaan maken van den invloed van anaemie om slijmvlies-reacties op bestraling te verminderen. Men adrenaliniseert voor de bestraling de pharynx, zoodat deze anaemisch wordt en ziet dan minder sterke, of in het geheel geen mucositis optreden (WEBSTER).

Ook HOLFELDER wijst in één van zijn publicaties op de waarde van druk op de oppervlakkige weefsels, waardoor deze minder beschadigd worden.

In verband hiermede moge thans even de aandacht geschonken worden aan den indirecten invloed, die er bij de bestraling door de omringende weefsels uitgeoefend wordt. Al zijn wij overtuigd, dat de grootste werking van de Röntgenstralen de directe werking op de tumor zelf is, zeer zeker is tevens van groot belang de vaatvoorziening in het te bestralen gebied. Iedere Röntgenoloog weet, dat tumoren in slecht gevoede gebieden, b.v. in oude litteekens, zeker minder stralengevoelig zijn. De endarteriitis obliterans in reeds bestraalde gebieden is ook in dit opzicht gevreesd en Roussy o.a. meent, dat aan veranderingen in het bindweefselstroma de z.g. radio-immuniteit toe te schrijven is.

*Stelling IV.* De selectieve stralenterapie berust op het onderscheid in radio-sensibiliteit van het carcinoomweefsel en van het normale weefsel, dat het omringt. Inderdaad is op dit verschil de geheele stralenterapie gebouwd. Kon men geen tumorcel-dood verkrijgen zonder tevens de omgevende normale weefsels te verwoesten, dan zou iedere stralenterapie uit den booze zijn.

De stralengevoeligheid van de verschillende cellen is specifiek voor elke soort. Zoo is b.v. plaatepitheel gevoeliger dan

cylinderepitheel, terwijl spierweefsel weer minder gevoelig is en zenuw-weefsel zeer ongevoelig is.

Ook is er verschil in sensibilliteit van de zelfde celsoort bij verschillende diersoorten. Zoo is de huid van menschen veel meer voor stralen gevoelig dan die van konijnen.

BERGONIÉ en TRIBONDEAU hebben een wet opgesteld, die, hoewel niet voor honderd procent opgaand, zich toch in het algemeen steeds gehandhaafd heeft.

Deze wet luidt: de cellen zijn het meest voor stralen gevoelig naarmate zij het meest tot deeling geneigd zijn, naarmate het vormen van caryokineses langer duurt, en naarmate zij in morfologie en functie minder gedifferentieerd zijn.

Nu zijn de cellen van kwaadaardige gezwellen inderdaad sterk tot deelen geneigd (men ziet veel mitoses), de groei van deze gezwellen is onbeperkt en hun morfologie en functie is inderdaad minder gedifferentieerd dan die van de cellen, waarvan ze afstammen.

Volgens de wet van BERGONIÉ et TRIBONDEAU zullen zij dus eerder vernietigd worden dan de minder tot reproductie geneigde normale cellen.

*Stelling V.* De differentieele werking wordt grooter naarmate de stralen doordringender zijn.

Hiermede wordt bedoeld, dat naarmate de stralen harder zijn, hun beschadigende werking op tumorcellen relatief grooter is, dan op normale weefsels.

Deze stelling van COUTARD meen ik niet te kunnen onderschrijven, hoezeer ik het nut van harde stralen erken. Harde stralen hebben een grooter doordringingsvermogen dan weeke en hiermede kan dus gemakkelijker een groote dieptedosis bereikt worden. Uit de Röntgenphysica weten we, dat deze dieptedosis echter relatief weinig toeneemt bij de gebruikelijke filtrering, als eenmaal een zekere spanning (150 k.V.) bereikt is, terwijl ook de dieptedosis bij sterkere filters relatief steeds minder toeneemt.

COUTARD motiveert het gebruik van zeer harde stralenmengsels echter met de bewering, dat de stralen van korte golflengte een sterkere differentieele werking hebben. Dit standpunt is echter nog zeer omstreden en o.a. DEN HOED meent, dat er geen kwalitatief verschil is in werking van harde en weeke

Röntgenstralen, doch hoogstens een gering quantitatief onderscheid bij gelijke hoeveelheid geabsorbeerde energie.

DEN HOED kwam in 1934 tot dit standpunt op grond van een kritische literatuurstudie en van eigen experimenten. Eind 1933 werd in de literatuur dit standpunt door de meeste auteurs ingenomen. Ik noem hiervan GLOCKER, HOLTHUSEN, WOOD, PACKARD.

De Fransche school (LACASSAGNE) houdt vast aan een sterkere quantitatieve werking van harde stralen. RUSS en BOLAFFIO o.a. nemen juist het omgekeerde aan, terwijl DOGNON en FAILLA aan een bepaalde golflengte een speciale werking toekennen.

De literatuur na 1933 brengt betrekkelijk weinig nieuws meer.

PETTIT neemt op grond van klinische ervaring geen quantitatief andere werking aan van harde stralen. Hetzelfde concluderen TIMOFFEEFF en RESSOVSKY uit experimenten bij drosophilaeieren (mutaties). Ook GLOCKER komt weer tot het aannemen van gelijke werking bij gelijk geabsorbeerde energie, ten minste voor de golflengten, die in aanmerking komen bij Röntgentherapie.

MALLET en BOUCHARD hebben experimenten verricht met de eieren van een mug, *Lucilia Sericata*, en vinden eveneens de werking onafhankelijk van de stralenqualiteit. Deze conclusie staat wel eenigszins op losse schroeven, daar de beschadigingspercentages bij 100 k.V. nog al eens kleiner zijn dan bij de grootere spanningen. Zelf wijten zij deze afwijking aan niet juiste doseering bij de lage spanning. Echter is ook het proefobject, dat tot 25 % spontaan sterfte heeft, niet ideaal.

HODGES, BRUNDSCHWIG, PERRY hebben zoowel op konijnen- als op menschenhuid experimenten met stralen van verschillende qualiteit verricht. Hoewel er bij enkele van de menschelijke huiden een, zij het ook slechts geringe, sterke rereactie was bij weeke stralen, meenen zij deze toe te moeten schrijven aan de sterkere intensiteit, waarmee deze bestraling toegediend werd en komen zij tot de slotsom, dat bij gelijke geabsorbeerde energie gelijke werking bestaat.

HOLFELDER plaatst zich ook in 1935 nog weer op het standpunt van gelijke werking bij gelijk geabsorbeerde energie.

OBRESHKOVE komt, aan de hand van experimenten op een watervloo, *Simocephalus Vetulus*, ook tot deze uitkomst.

Daarentegen bericht LACASSAGNE nogmaals de sterkere wer-

king van harde stralen. Hij berekent uit zijn experimenten op bacteriën het verband tusschen de trefkans bij groote en bij kleine quanta en komt tot de conclusie, dat bij gelijke energie het aantal doodelijke treffers bij gebruik van groote quanta het talrijkst zijn. Hij werkt echter bij een golflengte, die veel grooter is dan de in de Röntgen-therapie gebruikte.

Ook JOVIN gelooft in betere werking van harde stralen, n.l. door de sterkere homogeniteit van den bundel.

SIEVERT legt den nadruk erop, dat de tolerantie van de huid voor harde stralen grooter is dan voor weeke. Ook REINHARD neemt dit aan.

LANDAUER meent echter, dat de verhoogde huidtolerantie bij hardere stralen een gevolg is van de verminderde intensiteit, omdat men tevens sterkere filters gebruikt.

Een geheel ander standpunt nemen SCHWARZ en FRANK in. Deze zien een veel sterkere huidbeschadiging bij harde stralen dan bij weeke. Dit merkwaardige feit verklaren zij zelf door absorptie in de huid van de stroostralen, welke echter met de hedendaagsche techniek nog niet volledig te meten zijn.

Het lijkt daarom niet onwaarschijnlijk, dat hier toch ook bij gelijk geabsorbeerde energie de werking gelijk is.

Hoe dan ook, zij die over de tolerantieverhoging van de huid bij harde stralen gewerkt hebben, hebben zich alleen met dit probleem bezig gehouden. Wat tezelfder tijd in de diep gelegen gebieden (eventueel tumormassa) gebeurt, bleef buiten beschouwing.

Zoolang dit niet experimenteel nagegaan is, mag men zeker niet tot een andere kwalitatieve werking, d.w.z. differentieele werking op verschillende celsoorten concluderen.

*Stelling VI.* Het verschil in radiosensibiliteit tusschen kankerweefsel en normaal weefsel kan nog vergroot worden door een goede verdeling van den tijd, gedurende welken behandeld wordt.

COUTARD staat hier op het standpunt, dat de gevoeligheid van de gezwelcellen grooter zou worden, als men de dosis in fracties geeft, terwijl die van de omringende weefsels hierbij kleiner zou worden.

Hij steunt hierbij op den arbeid van REGAUD c.s., die in een proefreeks aantoonde, dat bij gefractioneerde doses steriliteit van de testis optreedt, zonder *blijvende* beschadiging van de

huid, terwijl bij een massieve dosis, zoowel bij radium- als bij Röntgenbestraling steriliteit alleen te verkrijgen is ten koste van blijvende beschadiging van de huid. REGAUD meent, dat de zich snel deelende geslachtscelvoorstadia, wat hun gevoeligheid voor Röntgenstralen betreft, met maligne tumorcellen te vergelijken zijn. De verklaring van REGAUD is, dat de meest gevoelige cellen, de jonge spermatogonien i.c. de moedercellen, voortdurend vernietigd worden, terwijl de normale weefsels door het verdeelen in „fracties” tijd tot herstel hebben.

Hierbij zijn twee punten, die opheldering noodig hebben. Er loopen hier twee begrippen door elkaar, n.l. dat van stralen-gevoeligheid (beschadiging) en dat van mogelijkheid tot herstel. Deze begripsverwarring vindt men in de geheele literatuur terug.

In de eerste plaats: hoe staat het met de beschadiging van tumorcellen en hoe staat het met die van normale cellen?

Ten tweede: hoe staat het met het herstel van beide soorten?

Dit is een eenvoudige zaak zoolang men een massieve dosis geeft. In het algemeen komt men daarbij tot twee uitkomsten.

1e: men weet, dat die cellen het meest voor stralen gevoelig zijn, m.a.w. het meest beschadigd worden, die het meest tot deeling geneigd zijn, wier caryokinetische toestand het langste duurt en wier morphologie en functie het minst gedifferentieerd zijn (Wet van BERGONIÉ en TRIBONDEAU).

Men verklaart hiermede de gevoeligheid van carcinoomweefsel met zijn vele in mitose verkeerende cellen. Men zou dan tot de conclusie komen, dat men het beste een dosis, die de tumorcellen juist vernietigt, in één zitting (massieve bestraling) kan geven. Doet men dit (REGAUD bij testis, evenals SCHINZ en SLOPOLSKY), dan heeft men de ervaring, dat men niet dezelfde resultaten bereikt als bij bestraling in fracties.

2e: klinisch bestaat de ervaring, dat een massieve dosis, zoo deze al in staat is tumor te vernietigen, vaak niet gegeven kan worden zonder den algemeenen toestand te veel schade te doen, terwijl tevens de bovenliggende weefsels door deze dosis dikwijls onherstelbaar beschadigd worden. Een uitzonderingsstandpunt neemt in dit opzicht de school van SEITZ en WINTZ in, waar men met een massieve dosis, zoo mogelijk in één keer gegeven, werkt en daarvan goede resultaten ziet, zonder

blijvende huidbeschadiging. Wij willen deze auteurs, wier ervaringen op een heel ander gebied lagen, buiten beschouwing laten.

Welke is nu de voorstelling van wat er gebeurt bij het toedienen van gefractioneerde doses? Hierbij wordt op bepaalde tijden een aantal cellen beschadigd (en het hangt af van het stadium waarin de cel zich bevindt, hoe ernstig deze beschadiging is). Deze cellen hebben dan eventueel een tijdlang de gelegenheid tot herstel, waarop weer opnieuw schade wordt toegebracht. Deze werking heeft in het geheele bestraalde gebied plaats, zoowel op de huid, het bindweefsel, eventueel de spierlaag en diepere organen, als op de tumorcellen. Vindt men nu als eindresultaat van een gefractioneerde bestraling een vernietiging van tumorweefsel, terwijl de normale weefsels weinig of niet beschadigd zijn, dan moet men, indien beide dezelfde dosis ontvangen, aannemen, dat de laatste cellen, hetzij per keer minder beschadigd worden, hetzij zich sneller herstellen, of dat beide factoren een rol spelen.

Hoe staat het nu met de beschadiging door Röntgen-, eventueel radiumstralen van verschillende cellen? Hierover bestaan vele proefnemingen, waarbij het aantal objecten, die bestraald werden, talrijk is, evenals de modus waarop, terwijl ook de beschadiging op verschillende wijze nagegaan werd (verlangzaming, eventueel versnelling van mitoses, abnormale mitosevorming, groeiremming, vermeerdering van mutaties, enz.).

Men vindt in de literatuur bestraling vermeld van:

plantenzaden (boonen, erwten, enz., auteurs o.a. JÜNGLING, GLOCKER, VINTEMBERGER, ANCEL, FIRKET),

eieren van ascaris (HOLTHUSEN, ZUPPINGER, KAHLSTORF, LIECHT), drosophila-eieren (SIEVERT, FORSSBERG, PACKARD, TIMOFEEFF, RESSOVSKY), zee-egeleiëren (LANGENDORFF en LANGENDORFF),

enttumoren (JUUL),

weefselculturen (FABER, FISCHER, LASER, STRANGEWAY, CANTI, SPEAR),

huid van konijnen en menschen (KRÖNIG en FRIEDRICH, REISNER, SCHWARZ, GUNSETT en MEYER, MIESCHER, HOLTHUSEN, KAHLSTORF, PAPE, ZWERG, CHAUL),

spontane- en prikkeltumoren van mensch, hond, muis, rat, enz. (LACASSAGNE en MONOD, BONNE en STOEL),

algen (FÖRSSBERG),

salamanderlarven (ALBERTI en POLITZER),

testis van konijnen en rammen (REGAUD, FERROUX, SCHINZ, SLOTOPOLSKY), van sprinkhanen (MOHR),

ovaria (WINTZ, LACASSAGNE, c.s.),

bacteriën (LACASSAGNE en HOLWECK).

Deze lijst is verre van volledig.

Uit de talrijke proeven wil ik enkele nader bespreken, om daaraan mijn inzichten te toetsen.

In de eerste plaats de proef van JÜNGLING. Deze ging uit van kiemende boonen en van boonen, die droog bewaard bleven. Bij de eerste zag hij een mindere groeibeschatiging als hij de totale dosis over verschillende dagen verdeelde. Bij de laatste bleef de beschatiging dezelfde of er één maal een volle dosis werd gegeven, of dat deze verdeeld werd in verschillende kleine doses, b.v.  $4 \times 25$  %. Hieruit valt te concludeeren, dat cellen, die in actieven toestand zijn, blijkbaar zich van beschatiging ten gevolge van een fractie Röntgenstralen, gedeeltelijk herstellen kunnen, zóó dat de gezamenlijke fracties een mindere schade geven dan de totaliteit van de dosis in 1 zitting; deze cellen *cumuleeren* niet volledig. Cellen, die in rust verkeerren, kunnen zich daarentegen blijkbaar niet herstellen bij een beschatiging in fracties, zoodat deze cellen volledig cumuleeren.

Moeten we nu aannemen, dat tumorcellen, aangezien deze bij een rationeele bestraling in fracties afsterven, evenals rustende cellen cumuleeren? En dat de huid, eventueel het bindweefsel zich als actieve cellen gedraagt en dus niet cumuleert? (deze zouden n.l. niet afsterven bij fractioneeren).

Deze vraag kan direct met „neen” beantwoord worden. De stofwisseling in tumorcellen is sneller dan die in andere cellen, zij deelen sneller en hun activiteit is grooter en, naar we mogen aannemen, dus ook hun reparatiekracht. Nemen wij het bovenstaande als juist aan, dan kan er geen sprake zijn van meer cumulatie in tumorcellen dan in normale cellen, integendeel, deze zal zeer zeker minder zijn.

Een tweede oplossing zou zijn, dat de beschadiging per fractie bij tumorcellen zooveel grooter is dan bij normale cellen, dat ondanks het feit, dat tumorcellen minder cumuleeren, d.w.z. zich beter herstellen, dit herstel niet volkomen is, omdat de beschadiging te groot is. Theoretisch gesproken zou het mogelijk moeten zijn een zóó kleine fractie te geven of de herstelperiode zóó ruim te nemen, dat de tumorcellen niet meer afsterven. Dat dit practisch mogelijk is, is gebleken, n.l. met kleine, over lange periodes verdeelde, Röntgendoses, o.a. konden REGAUD en FERROUX b.v. op deze wijze geen steriliteit verkrijgen bij testisweefsel, bij een bestralingsduur van 12—33 dagen, terwijl dezelfde totale dosis in een kortere periode (6—9 dagen) gegeven, dit wel tot stand bracht.

Dat de tweede oplossing zeer waarschijnlijk de juiste is, wordt aangetoond door de proef van ALBERTI en POLITZER, wier microscopische bevindingen inzake mitoses bij bestraling van cornea van urodelen-larven een bevestiging werden van wat LACASSAGNE en MONOD bij sarcoom van den hond en carcinoom van mamma en uterus bij den mensch na radiumbestraling gevonden hadden.

Dit werd ook nog weer bevestigd in 1929 door SEULBERGER, SCHMIDT en KRÖNING bij huidcarcinomen, evenals reeds eerder door STOEL en BONNE bij radiumbestraling van teerkankers van muizen.

ALBERTI en POLITZER bestraalden de cornea van salamanderlarven. Zij gaven een dosis van 4 H en gingen na, wat er dan met de cellen gebeurde. Direct begonnen de mitoses te verminderen. Na 6 uur was er geen caryokinese meer. Dit tijdperk van afnemen tot het ontbreken van alle celdeeling noemen zij: het primair effect. Er volgt nu een tijd van  $\pm 3$  dagen, waarbij geen mitose aanwezig is, mitosevrij stadium genaamd. Dan komen er geleidelijk weer mitoses, eerst weinig, allengs meer, tot er ten slotte na 9 dagen weer ongeveer evenveel mitoses zijn als voor de bestraling. Dit laatste is het tijdperk van het secundair effect.

Tijdens het primair effect ziet men pyenose ontstaan en pseudoamitose. Tijdens het secundair effect worden mitoses normaal begonnen, doch van de gesplitste chromosomen bereikt een deel niet de pool, zoodat men in de dochtercellen „bijkernen” vindt. Bij doses van 12 H en 20 H bleek het primair effect gelijk te blijven, doch de mitosevrije tijd wordt langer (tot 8 dagen).

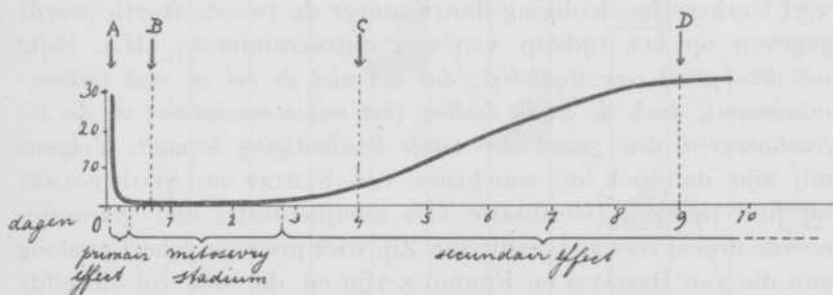


Ook het secundair effect verschilt sterk, wanneer de dosis grooter wordt, n.l. er treedt nu in het geheel geen echte celdeeling meer op, de chromosomen zijn abnormaal van vorm, een aequatoriaalplaat ontstaat niet meer, meestal volgt necrose. De schrijvers besluiten hieruit, dat behalve beschadiging van de in mitose verkeerende cellen, ook beschadiging van rustende cellen plaats vindt, deze laatste uit zich echter pas als de cel zich gaat deelen.

Vervolgens hebben de schrijvers hun dosis in fracties gegeven, n.l. na de eerste 4 H, nog eens 4 H op verschillende tijdstippen, n.l.:

- A. tijdens het primair effect,
- B. tijdens de mitosevrije fase,
- C. in het begin van het secundair effect,
- D. aan het eind van het secundair effect (zie curve 1).

CURVE 1.



Bij bestraling op tijdstip A is het effect als bij  $1 \times 8$  H.  
 „ „ „ „ B werd de mitosevrije tijd langer.  
 „ „ „ „ C verdwijnen de reeds weer aanwezige pathologische mitoses en komt er opnieuw een mitosevrije tijd van 3 dagen, echter ontstaan er daarna zulke abnormale mitoses in het secundaire effect, als anders bij bestraling met 12 H.

Bij bestraling op tijdstip D is in het secundair effect, nadat weer 3 dagen een mitosevrij stadium is gevolgd, de beschadiging van de mitoses zoo sterk als anders bij een dosis van meer dan 20 H.

Met de conclusie door ALBERTI en POLITZER uit deze proefnemingen getrokken, dat dit geen quaestie van cumulatie is, ben ik het geheel eens. Immers dan moest het effect op de rustende cellen steeds hetzelfde zijn, op welk tijdstip men ook de tweede fractie geeft. Bij een tweede fractie in het tijdperk van rust krijgt men echter alleen een verlenging van dit tijdperk, geen extra groote beschadiging. *Men krijgt pas een steeds sterker effect naarmate de tweede fractie gegeven wordt in een tijd, waarop de cellen het gevoeligst zijn* (n.l. in het tijdperk van hernieuwde, en dan nog wel abnormale mitosevorming). De cellen kunnen zich dan blijkbaar niet meer voldoende van de in dezen toestand grootere beschadiging herstellen.

Op deze wijze worden ook de proeven van JÜNGLING en LANGENDORFF en GLOCKER, LANGENDORFF en REUSZ volkomen verklaarbaar en begrijpelijk. Deze vonden bij het bestralen van boonen een „tijdfactorwerking”, die afhankelijk is van het tijdstip, waarop de tweede dosis gegeven wordt. Wordt de tweede fractie gegeven op het tijdstip van veel mitoses, dan krijgt men veel sterkere beschadiging dan wanneer de tweede fractie wordt gegeven op het tijdstip van een mitoseminimum. *M.i. blijkt uit deze proef zeer duidelijk, dat het niet de cel in rust (mitoseminimum), doch de cel in deeling (het mitosemaximum) is, die bij fractioneeren den graad der totale beschadiging bepaalt.* Volgens mij zijn dan ook de conclusies van SCHINZ en SLOPOLSKI bij hun proeven (sterilisatie van konijntestis met gefractioneerde doses) zeer aanvechtbaar. Zij, wier proeven geheel analoog aan die van REGAUD en FERROUX zijn en die ook tot dezelfde resultaten komen, meenen dat het resultaat van steriliteit door gefractioneerde Röntgendosis, te danken is aan cumulatie in de rustende cellen: de cellen van SERTOLI, die door hen beschouwd worden als de moedercellen van de gonaden.

Bij de werking van Röntgenstralen, gegeven in fracties, zullen dus steeds weer bij tumorweefsel de in mitose verkeerende cellen het meest beschadigd worden, terwijl ook de rustende cellen (zij het veel minder) schade zullen ondervinden.

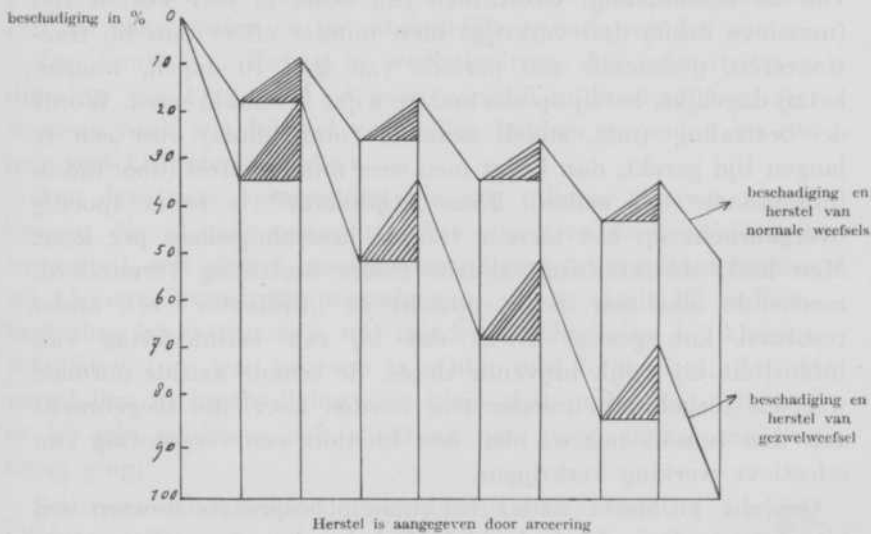
Voor de normale weefselcellen kan men hetzelfde aannemen als voor de tumorcellen. In normale weefsels zijn practisch geen mitoses, de cellen zijn daarom minder kwetsbaar. En al moeten zij beschouwd worden als cellen met weinig activiteit, men kan ze toch zeker niet beschouwen als „anoxybiotische”, een vita-

minima leidende, cellen. Van absolute cumulatie zal hier dan ook geen sprake kunnen zijn.

Wij zouden beschadiging- en herstelpercentage van beide (normaal en tumorweefsel) schematisch kunnen aangeven. De beschadiging en het hierop volgende herstel per fractie kan in curve gebracht worden. Er zal dan een verschil in curve zijn in dien zin, dat voor de normale cellen de lijn veel vlakker ver-

## CURVE 2.

Schema van beschadigingen en herstel bij gefractioneerde doseering.



loopt. Dan is duidelijk geworden, waarom bij één en dezelfde dosis de tumorcellen ten slotte alle afgestorven zijn, terwijl bij de andere weefsels slechts een zeker percentage vernietigd is (zie curve 2).

Ik meen te mogen concluderen, dat het geven van Röntgenstralen in fracties niet de sensibiliteit van de tumorcellen als zoodanig verhoogt en die van de normale cellen verlaagt, maar dat de uiteindelijke totale beschadiging van tumorcellen veel eerder intreedt dan die van normale weefsels. Daarbij verhoogt het fractioneeren de kans, dat tumorcellen in gevoelige stadia

getroffen zullen worden. Men is daarom gerechtigd, *Röntgenbestraling met gefractioneerde dosis te verkiezen bij lijders aan gezwellen*, waar men bij een dosis in 1 zitting zooveel zou moeten geven, dat ernstige algemeene reacties zouden ontstaan.

Dat de tijd, gedurende welke bestraald wordt, en de duur van de herstelperiode van groote beteekenis zijn, is door de Fransche school (REGAUD en FERROUX), onder het begrip „facteur temps” in de Röntgenbiologie sterk naar voren geschoven. Als basis dienden weer de proeven ter sterilisatie van testisweefsel. Oorspronkelijk bedoelde men daarmede, dat het effect van de bestraling afhankelijk was van den totalen duur van de behandeling. Geeft men een dosis in zeer korten tijd (massieve dosis) dan verkrijgt men minder effect dan bij fractioneeren, gedurende een periode van b.v. 10 dagen, waarin, hetzij dagelijks, hetzij op een andere wijze bestraald werd. Wordt de bestraling (met steeds dezelfde totale dosis) over een te langen tijd gerekt, dan krijgt men weer minder effect (door radio-immunisatie der cellen). Deze „tijdfactor” is reeds spoedig overgebracht op het terrein van de bestralingsdosis per keer. Men heeft de intensiteit tijdens iedere bestraling verminderd, meenende, dat ook in dit opzicht de „tijdfactor” een ander resultaat kon geven, d.w.z. dat bij een vermindering van intensiteit bij gelijk blijvende doses, de schade aan de normale weefsels toegebracht minder zou worden t.o.v. die toegebracht aan den tumor, m.a.w. men zou hierdoor een vergrooting van selectieve werking verkrijgen.

Om dit probleem nader te kunnen bespreken moeten wij uitgaan van de in de stralenbiologie bekende wet van SCHWARTSCHILD:  $i \times t^p = K$ , of  $i^q \times t = K$ , waarbij de exponent  $p < 1$  en  $q > 1$  of in woorden: Wanneer men de intensiteit van de bestraling verandert, en toch de werking constant wil houden, moet men bij *grote* intensiteit den tijdsduur der bestraling *meer* dan naar verhouding verkorten, bij *kleine* intensiteit deze echter *meer* dan naar verhouding verlengen.

Deze wet is volgens velen, o.a. FABER, van toepassing op alle groeiende weefsels, omdat deze niet volkomen kunnen cumuleeren, d.w.z. bij een geringe intensiteit moet men langer doorgaan met beschadigen om dezelfde werking te verkrijgen, daar er tegelijkertijd reparatie plaats heeft. In de literatuur

(FABER geeft dit toe) zijn in dit opzicht de meeningen lang niet gelijklopend en o.a. afhankelijk van materiaal en proefopzet.

M.i. is de tegenspraak in de verschillende proeven van 2 feiten afhankelijk: 1e. van den aard van het object; 2e. van de absolute intensiteiten, waarmede gewerkt is. Hoe sneller de groei en de stofwisseling van het object zijn, des te zwakker wordt de beschadiging bij vermindering van intensiteit, omdat het spontane herstel hier zeer groot is. Vandaar dan ook, dat b.v. CHAOUL bij proeven op de huid geen verschil in beschadiging ziet bij verandering van intensiteit van 1 : 4, terwijl hij dit wel vindt bij een intensiteitsverandering van 1 : 12. In het eerste geval is het intensiteitsverschil te klein, eerst als de intensiteit veel geringer wordt, zooals in het tweede geval, zal de herstelkracht een rol gaan spelen en de uiteindelijke schade minder zijn.

Zoo vindt b.v. FABER in weefselcultures bij intensiteitsverdunding van 1 : 4 en 1 : 8 geen verschil in beschadiging, zeer waarschijnlijk zou hij wel verschillen hebben gevonden bij een nog veel kleinere intensiteit.

Aan deze twee voorbeelden zijn nog talloze proeven toe te voegen, die, al naar gelang van het object en de verschillen in intensiteit, wèl of niet minder beschadiging tot resultaat hadden bij kleinere intensiteit (protraheeren). JUUL vindt bij radiumbestraling bij entumoren wèl minder beschadiging bij kleinere intensiteit (op deze proeven is echter aan te merken, dat de verschillen in beschadiging zeer klein zijn, gezien het feit, dat er bij zijn controles ook spontaan een groot aantal tumoren terug ging).

SCHWARZ vindt voor de menschelijke huid minder werking bij intensiteitsverdunding van 1 : 4.

ZWERG vindt bij intensiteitsvermindering van 1 : 4, bij bestraling van konijnen, geen verminderde werking op de huid en de hartspier, wel op long- en nierweefsel en in het bloed.

MIESCHER vindt bij bestraling van konijneieren geen verschil in beschadiging bij intensiteitswisseling van 1 : 10.

KAHLSTORF vond bij bestralen van konijnenhuid minder werking bij protraheeren en fractioneeren, dan bij eenvoudig fractioneeren, de intensiteitsverhouding was daarbij 1 : 9.

Zoo ziet men, dat twee schrijvers, die met hetzelfde object werken, tot verschillende conclusies komen (ZWERG zag géén

verschil bij konijnenhuid, KAHLSTORF wel). Wij moeten aannemen, dat de exponent  $p$  volgens de regel van SCHWARTSCHILD bij ZWERG = 1 was, bij KAHLSTORF kleiner dan 1.

HOLTHUSEN vindt bij intensiteitswisselingen van 1 : 8 : 64 bij bestraling van ascaris-eieren, dat de wet van SCHWARTSCHILD opgaat, echter zijn de verschillen het grootste bij de kleinste absolute intensiteit, n.l. hij vindt de grootste verschillen bij 1 : 8, kleinere bij 8 : 64.

SIEVERT en FORSSBERG vinden bij bestraling van drosophila-eieren, waarbij de intensiteit gewisseld werd van 1 : 1800, dat vanaf een intensiteit van 5 r/p.m. de tijdfactor 1 is en blijft, tot bij zeer hoge intensiteit (165 r in 2,1 sec.). In een later experiment komen de schrijvers tot de conclusie, dat bij zeer hoge intensiteit (24000 r/p.m.) de beschadiging weer afneemt. Dit phenomeen komt mij zeer vreemd voor en de proef zal zeker herhaald moeten worden.

DEN HOED vond bij bestraling van drosophila-eieren bij wisseling van de intensiteit van 1 : 40 (2,5 r/p.m. — 100 r/p.m.) geen duidelijke verschillen.

FORSSBERG vindt daarentegen bij algen bij toenemende intensiteit 1 : 150 (22 r/p.m. — 3235 r/p.m.) duidelijk toenemende beschadiging. Bij drosophilapoppen vond hij geen toenemende beschadiging boven 20 r/p.m., wel vond hij bij 5 r/p.m. minder beschadiging, echter is in dit deel der proef zeer weinig materiaal gebruikt, zoodat de uitkomst niet geheel betrouwbaar lijkt.

ZUPPINGER vindt bij bestraling van oxybiotische ascaris-eieren, bij intensiteitsverandering 1 : 8, waarbij hij de intensiteit kleiner maakte, door vergroting van den afstand focus-object, juist de grootste beschadiging bij de kleinste intensiteit (900 r bij kleine intensiteit komt in werking overeen met 1200 r bij groote intensiteit). ZUPPINGER zelf denkt aan de mogelijkheid van inconstante gevoeligheid bij oxybiotische eieren, waarbij dus de gevoeligheid tijdens de bestraling veranderde, en hierdoor de beschadiging bij den langsten bestralingstijd (kleine intensiteit) het grootste is, omdat er gevoeliger stadia intreden tijdens den langen bestralingsduur. Bij anoxybiotische ascaris-eieren, waar de voor stralen gevoeligheid zeker constant blijft, kreeg ZUPPINGER tot uitkomst, dat bij verschil in intensiteit van 1 : 8, geen verschillen in werking aanwezig waren.

De verschillende onderzoekers recht doende, komen wij tot de conclusie, dat de vraag, in welken zin fractioneeren en protraheeren werkt, aldus beantwoord moet worden:

Naarmate de gevoeligheid van de cel snel wisselt, m.a.w. de celaactiviteit grooter is en de levensphases elkaar sneller opvolgen, zal protraheeren en fractioneeren verminderde, naarmate de activiteit kleiner is, vermeerderde werking geven. Bij toepassing van de wet van SCHWARTSCHILD op biologische objecten hangt de grootte van de exponent  $p$  af van den aard van het proefobject, n.l. of dit weinig gevoelig is, of het snel van fase verandert, en of het zich gemakkelijk of minder gemakkelijk van geleden schade herstellen kan.

Zien we thans naar de uitkomsten gevonden, hetzij bij opzettelijke proefnemingen op menselijke huid, hetzij bij de waarnemingen in de kliniek, van normale weefsels na Röntgenbestralingen met of eenvoudig gefractioneerde of geprotraheerd-gefractioneerde doses.

HOLTHUSEN, REISNER, MIESCHER, KAHLSTORF, BORAK, CHAUL, JUUL, NIELSEN, PAPE, SCHWARZ e.a. berichten over hun ervaringen.

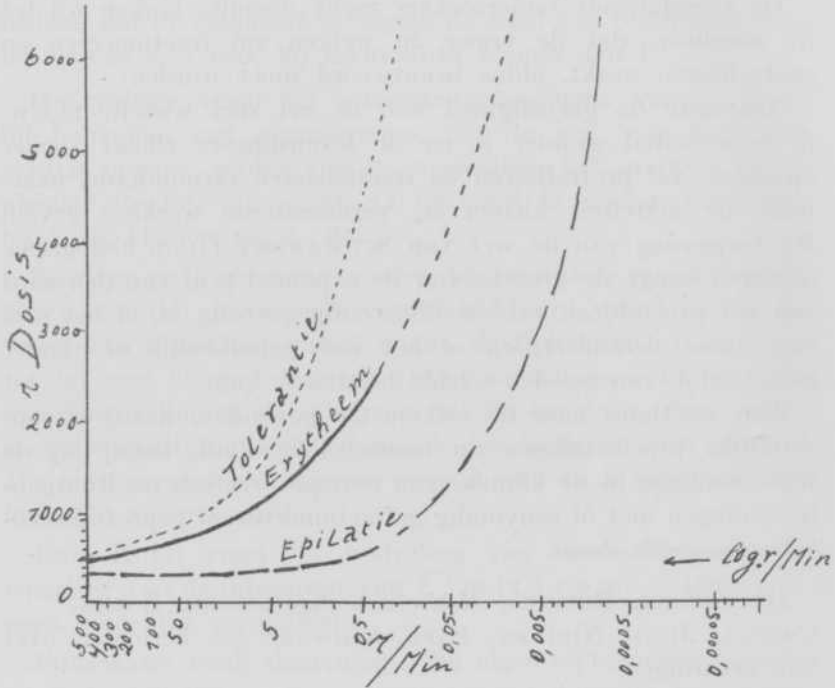
HOLTHUSEN heeft erytheem-, epilatie- en tolerantiecurves gemaakt aan de hand van proeven op menselijke huid, waarbij de intensiteit afnam van 500 tot 0,5 r/p.m. Uit deze curves is af te lezen, dat intensiteitsafneming de epilatie-dosis het minste doet toenemen, de erytheemdosis neemt sterker toe, terwijl de tolerantiedosis nog grooter wordt. Bij een zeer kleine intensiteit kan men tot 4500 r gaan, zonder dat het tot littekenvorming komt (littekenvorming is n.l. de tolerantiegrens), (zie curve 3).

Zijn erytheemcurves voor protraheeren komen ongeveer overeen met die van REISNER, verkregen bij fractioneeren, (zie curve 4).

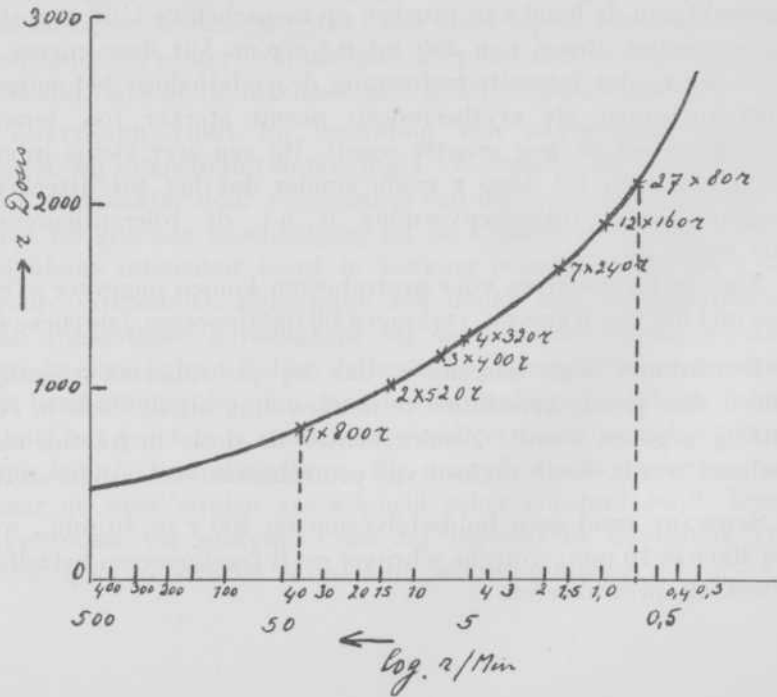
HOLTHUSEN zegt ten slotte, dat bij protraheeren eigenlijk alleen dan groote verschillen te merken zijn, als de dosis in één zitting gegeven wordt. Zoodra echter de dosis in fracties toegediend wordt, is de invloed van protraheeren veel minder sterk.

SCHWARZ vond geen huidschilvering bij 400 r in 40 min., wel bij 400 r in 10 min., volgens schrijver geeft fractioneeren hetzelfde effect als protraheeren.

CURVE 3.



CURVE 4.





CHAOUŁ vond, dat de tolerantiedosis van de huid afhankelijk is van fractioneeren en niet van protraheeren, tenzij men den bestralingsduur tot 5 uur opvoert.

HOLFELDER, die bestraalt volgens de z.g. „Sättigungsmethode”, die op een geheel andere theorie gebaseerd is, (n.l. op die van PFAHLER en KINGERY)<sup>1)</sup>, doch die in de praktijk toch op bestraling met gefractioneerde doses neerkomt, vond, dat bij afname van intensiteit, de tolerantie verhoogd werd.

ZUPPINGER en SCHINZ meenen, dat protraheeren misschien late beschadiging kan voorkomen.

JUUL zegt aan de hand van zijn ervaring, opgedaan bij bestraling, geheel volgens de methode van COUTARD, dat protraheeren minder belangrijk is dan fractioneeren, doch dat dit toch wel de „selectiviteit” verhoogt. Hij zag n.l. bij eenvoudig fractioneeren sterkere reacties.

JOVIN, eveneens een voorstander van de ongewijzigde methode van COUTARD, is dit echter op geheel andere gronden. Hij meent, n.l., dat alleen door het sterke filter voldoende homogeniteit te verkrijgen is en dat hierdoor de selectiviteit vergroot wordt, terwijl hij de protractie als *zoodanig* van geen beteekenis acht.

MARTIN en BORAK hechten ook minder waarde aan protraheeren en houden bij hun bestraling alleen vast aan fractioneeren.

MAYER en WESSELY zagen ook geen verschil in huidreactie bij intensiteiten van  $11\frac{1}{2}$  r en  $3\frac{1}{2}$  r/p.m. Evenmin vond FINZI verschil tusschen protraheeren + fractioneeren en eenvoudig fractioneeren.

PAPE meent eveneens, dat fractioneeren van het grootste belang is en protraheeren geen zin heeft. Naar ik meen heeft PAPE het belang van fractioneeren en van protraheeren t.o.v. de tolerantiedosis van de huid zeer juist weer gegeven. Zijn conclusie: „de invloed van een bepaalde vermindering van de intensiteit neemt af met de vergroting van den totalen behandelingsduur bij gefractioneerde bestraling” wil ik, zoowel na de studie van de literatuur als aan de hand van eigen ervaringen, waarover elders meer, volledig onderschrijven.

<sup>1)</sup> Uitgaande van het door KINGERY vastgestelde feit, dat het verloop van de beschadiging in een logarithmische curve uitgedrukt kan worden, geeft PFAHLER de eerste keer een bepaalde, vrij groote, dosis en doet door een „Aufsättigung” met aanvullende kleine doses de eerstvolgende dagen de beschadiging, die dan reeds verminderd is, weer tot 100 % stijgen.

Hiervan uitgaande is men volkomen gerechtigd om, bij sterk gefractioneerde bestraling van tumoren, af te zien van protraheeren, daar de intensiteitsvermindering relatief ten opzichte van het fractioneeren van zeer geringen invloed is op de toename van tolerantie van de weefsels.

*Stelling VII.* Fractioneeren der dosis tot van elkaar verwijderd liggende behandelingsseries, geeft 2 elkaar tegengestelde werkingen, n.l. radiosensibilisatie van het normale weefsel en tegelijkertijd radio-immuniteit van het gezwellweefsel. Deze laatste stelling is geheel gebaseerd op de klinische ervaring, die men sinds het begin der stralenterapie heeft opgedaan. Reeds vroeg<sup>1)</sup> werd beschreven, dat, indien een tumor met kleine fracties, die op zichzelf hoogstens een remmenden invloed hadden, gedurende lange periodes bestraald werd, zulk een bestraling op dezen tumor steeds minder uitwerking had; de tumor werd stralenresistenter. Het scheen of de tumorcellen „immun” werden voor bestraling. Daarentegen werden de gezonde weefsels bij deze methode van bestraling steeds gevoeliger, zoodat men sterke weefselnecroses zag. Vooral over deze z.g. stralenimmuniteit is door velen geschreven, van wie ik slechts wil noemen: REGAUD—LACASSAGNE, LABORDE, ROUSSY, HOLFELDER en DEN HOED.

Of hierbij werkelijk een verworven immuniteit van de tumorcellen ontstaat, is nog steeds een open vraag. Geen enkel bewijs is hiervoor geleverd. Zeker is, dat morphologisch deze „resistente” cellen dezelfde structuur hebben als de oorspronkelijke cellen. (REGAUD—NOGIER bij bestraalde sarcomen, ROUSSY—LABORDE bij huidcarcinomen bij den mensch, DEN HOED bij bestraalde teercarcinomen bij de muis).

Wel heeft men morphologische veranderingen in het *stroma* waargenomen en men is dan ook geneigd, de verworven stralenresistentie toe te schrijven aan een verminderde verdedigingskracht van het omgevende vaat-bindweefselstroma.

RUBENS—DUVAL heeft gewezen op de beteekenis van den aard van het stroma voor de stralengevoeligheid van een tumor. Slechts indien er een goede lymphoïde infiltratie en goede vorming van fibroblasten en collageenvezels is, zou er een

<sup>1)</sup> Voor een historisch literatuuroverzicht verwijs ik naar REGAUD.

behoorlijke verdediging van den kant van het lichaam tegen den tumor zijn. Nu is er inderdaad na herhaalde bestralingen met lange pauzes er tusschen, in het stroma van de tumoren geen goede fibroblastenvorming meer, er is neiging tot fibrinoïde necrose en RUBENS—DUVAL, evenals ROUSSY—LABORDE en LERROUX, hebben er op gewezen, dat in dergelijke gevallen steeds neiging tot recidiveeren bestaat.

In hoeverre de veranderingen in het stroma mede afhankelijk zijn van toxische stoffen, die vrij komen bij de cytolyse van de tumorcellen (LABORDE), blijft onzeker. Zeker is echter, dat deze zelfde stromaveranderingen op den duur in gezonde weefsels bij de, in kleine serie's met lange pauzes, toegediende bestraling eveneens gevonden worden en dat hierdoor tevens de steeds grooter wordende gevoeligheid tegenover stralen van gezonde weefsels verklaard wordt. Het komt tot necrose in plaats van tot een normale stralen-reactie (lymphoïde infiltratie en vascularisatie).

HOLFELDER schrijft de sterkere gevoeligheid van de huid toe aan „cumulatie”, die speciaal bij de endotheliën van de vaten plaats zou hebben. Inderdaad speelt de endarteriitis bij stralen-necroses een groote rol.

In ieder geval zijn verworven stralenresistentie van tumorweefsel en sterkere gevoeligheid van bestraalde, gezonde weefsels, twee vaststaande feiten, die de kans op slagen van de stralenterapie ten zeerste beperken en dus zeker voorkomen moeten worden.

## HOOFDSTUK II.

### KWAARDAARDIGE GEZWELLEN VAN DE PHARYNX.

In dit hoofdstuk is het materiaal verwerkt van gevallen van maligne pharynxtumoren, die in het Antoni van Leeuwenhoek-huis, Kliniek van het Nederlandsche Kanker-instituut, van 1916 tot 1932 in behandeling genomen zijn.

Bij de bewerking van het materiaal is zoowel aandacht geschonken aan de voor statistische doeleinden noodige gegevens, die later in extenso volgen, als ook aan bijzonderheden in anamnese, symptomatologie en aspect der tumoren, om hierdoor een bijdrage te leveren tot de kliniek dezer gezwellen.

#### Klinische indeeling.

Door studie van ons materiaal ben ik tot de conclusie gekomen, dat er bij de pharynx-tumoren een viertal *klinische* types te onderscheiden zijn, die in het algemeen ook een karakteristiek *histologisch* beeld vertoonen en bovendien „specifieke” verschillen in gevoeligheid bezitten ten opzichte van radium- en Röntgenstralen-therapie.

De kenmerken van deze vier groepen zijn de volgende:

*Groep A. Algemeene anamnese:* geregeld gebruik of misbruik van tabak en alcohol of/en positieve luetische infectie.

*Bijzondere anamnese:* slikklachten, last van slijmafscheiding met bloed gemengd.

*Klinisch aspect:* dikwijls kleine primaire tumoren; meestal met necrotisch ulcereerend, hobbelig oppervlak, diffuus infiltreerend in de omgeving, zeer vast van consistentie; metastases komen pas laat en groeien dan nog zeer geleidelijk. Soms zijn de primaire tumoren zoo klein, dat ze geen slikklachten geven. De patienten zoeken dan pas hulp, als er zich groote metastases ontwikkeld hebben. Het spreekt vanzelf, dat op den

duur ook de primaire tumoren een groote uitbreiding krijgen, zoodat natuurlijk onder ons materiaal ook dergelijke gezwellen van groote afmetingen gevonden worden.

*Groep B. Algemeene anamnese:* de zelfde verschijnselen als boven genoemd (tabak, alcohol, lues).

*Bijzondere anamnese:* slikklachten, slijmafscheiding positief.

*Klinisch aspect:* grootere vlakke, of meer of minder exophytisch groeiende tumoren, soms wel ulcereerend, of beter gezegd granuleerend, met hoogstens geringe necrosevorming; soms subepitheliaal gelegen onder een vrijwel intact slijmvlies, roserood van kleur, vast van consistentie; vrij snel optreden van metastaseering. Door de grootere afmetingen der tumoren geven ze spoedig lasten. Wij vinden hier ook bij spoedig ter behandeling gekomen patienten toch reeds kliermetastases.

*Groep C. Algemeene anamnese:* meestal ontbreken de z.g. exogene factoren (alcohol, tabak, lues).

*Bijzondere anamnese:* sinds korten tijd zwelling in den hals, pijnloos, geleidelijk, maar soms ook vrij snel groeiend; geen of hoogstens zeer geringe keelklachten.

*Klinisch aspect:* is in tegenspraak met de geringe klachten; er wordt, meestal in de tonsilstreek, een soms vrij groote, de uvula verdringende, primaire tumor gevonden, *niet ulcereerend*, glad, hoogstens ietwat oneffen van oppervlak, frischrood van tint; de consistentie is minder vast dan die der eerste twee types. De kliermetastases bestaan uit groote, beweeglijke, vrij vaste klieren, die dikwijls niet regionair beperkt blijven, doch spoedig de geheele homo-laterale halsloge innemen, alsmede de supra-claviculaire groeven, terwijl ook de okselklieren betrekkelijk spoedig aangetast worden.

*Groep D. Algemeene anamnese:* zelden positieve bevindingen inzake tabak- en alcoholgebruik en luetische infectie.

*Bijzondere anamnese:* slijmafscheiding staat niet op

den voorgrond, de patienten komen spoedig, gealarmeerd door den enormen, zeer snel groeienden primairen tumor, (die ook hier bijna altijd in de tonsilstreek zetelt). Soms zijn het de meestal aanwezige kliermetastases, die den patient verontrusten.

*Klinisch aspect:* men ziet een groot, meestal donkerrood gekleurd, zich in den beginne nog aan de anatomische grenzen houdend gezwel, dat reeds spoedig de naburige weefsels (meer of minder expansief) voor zich opeischt. Er is ook een groote neiging tot diepgaande, tot één plaats beperkte, ulceratie, terwijl de groote gezwel-massa als met normaal epitheel bedekt blijft. Deze plaatselijke ulceratie is in den beginne waarschijnlijk aan druknecrose toe te schrijven; de consistentie der gezwollen is weeker dan die der voorgaande groep. Het uiterlijk is zóó, dat men in deze gevallen zelden of nooit de diagnose op carcinoom zal stellen. De kliermetastases zijn talrijk, de consistentie ervan is slechts matig vast, ook groote pakketten zijn in het begin goed beweegelijk; dikwijls treedt vroegtijdig reeds generalisatie op.

Bij het histologisch onderzoek volgde de patholoog-anatoom van ons Instituut, Dr. R. KORTEWEG, de indeeling, zooals ook ZUPPINGER die aangeeft.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Voor de bijzonderheden in histologischen bouw van deze verschillende tumoren, verwijs ik naar LACASSAGNE, DUVAL en ZUPPINGER. De laatste heeft in zijn monographie de door LACASSAGNE en zijn medewerkers ingevoerde histologische onderverdeling overgenomen en geeft van ieder verschillend type een beschrijving. Helaas blijken in de praktijk de groepen niet zoo scherp gescheiden en vindt men vloeiende overgangen.

Dikwijls moest dan ook het woord „vermoedelijk” aan de histologische diagnose toegevoegd worden. Behalve aan de onvolkomenheden in het materiaal, lag dit toch ook vaak aan het ontbreken van de door ZUPPINGER genoemde fundamentele kenmerken, terwijl in andere preparaten juist bij een, overigens wat zijn kenmerken betreft tot een bepaalde groep behoorenden tumor, tevens eigenschappen van een andere groep gezien werden. Geldt dit reeds voor de hoofdvormen, nog sterkere bezwaren doen zich voor bij de z.g. semi-epidermoide carcinomen, in welke groep zoowel de minder gedifferentieerde carcinomen, als die met een duidelijk gemengd epidermoid type opgenomen zijn, n.l. zoowel met eutane als mucceuse structuur, zoodat in deze groep o.i. geheel verschillende tumoren ondergebracht zijn.

- |                                 |   |   |
|---------------------------------|---|---|
| a. epidermoïde carcinomen . . . | { | 1. van het huidtype,<br>2. van het slijmvliestype,<br>3. semi-epidermoid carcinoom<br>(combinatie van bovenstaande types).  |
| b. anepidermoïde carcinomen.    | { | 1. carcinoma simplex,<br>2. transitional-cell carcinoom,<br>3. basaalcel carcinoom,<br>4. cilindroom,<br>5. adenocarcinoom. |
| c. lympho-epitheliale tumoren   |   |   |
| d. sarcomen . . . . .           | { | 1. lymphosarcoom,<br>2. rondcelsarcoom,<br>3. fibrosarcoom.   |

Er blijkt nu een duidelijke correlatie tusschen klinisch en histologisch type aanwezig te zijn.

De eerste klinische groep (A) (zie boven) blijkt te bestaan uit: epidermoïde carcinomen van het huidtype, plus die carcinomen van het slijmvliestype, die eenige verhoorning vertoonen.

De tweede groep (B) blijkt te bestaan uit de epidermoïde carcinomen van het slijmvliestype zonder verhoorning, het semi-epidermoïde carcinoom en het carcinoma simplex.

De derde groep (C) wordt gevormd door de lympho-epitheliale en de transitionalcell tumoren (het bestaan van de laatste als afzonderlijke tumorgroep wordt trouwens door verschillende auteurs betwijfeld en door hen bij de lympho-epitheliale tumoren ondergebracht).

De vierde groep (D) bestaat uit de maligne bindweefsel-tumoren, de sarcomen en wel vnl. lympho- en rondcelsarcomen, bij uitzondering ook fibrosarcomen.

Bij ons materiaal zijn enkele uitzonderingsgevallen voorgekomen, die een anderen histologischen bouw hadden dan overeen kwam met het klinisch type. In sommige dezer gevallen bleek dan echter de stralengevoeligheid in overeenstemming te zijn met het klinische aspect, b.v. een verhoornend carcinoom, dat van een weke consistentie was, en één, dat het uiterlijk had van een lympho-epitheliale tumor, waren beide veel gevoeliger voor stralen dan andere verhoornende carcinomen.

Deze correlatie gaat zoover, dat wij, afhankelijk van het

gevonden klinische type, hierbij gesteund door de bevindingen van het microscopisch onderzoek, onze indicatie stellen voor de toe te passen therapie. Door dit onderzoek zijn wij tot de overtuiging gekomen, dat practisch gesproken daar, waar de histologische diagnose niet gemaakt was, in plaats van deze, de „klinisch-histologische” diagnose gesteld mocht worden, omdat bleek, dat de *werkelijke* histologie, en die naar klinische gegevens, voor 70 à 80 % met elkaar kloppen. Natuurlijk zijn in de tabellen de „klinisch-histologische” diagnoses niet zonder meer bij de andere gevoegd, doch van een apart teeken voorzien.

### Indeeling naar den zetel van het gezwel.

#### *Algemeene opmerkingen.*

Bij de bewerking van het materiaal hebben wij dit in vier groepen, wat betreft de localisatie, verdeeld. Wij hebben daarbij de meso-pharynx-tumoren in 2 groepen verdeeld, n.l. in die van de tonsilstreek en in die van de tongbasis en de epiglottis, zoodat wij in totaal onderscheiden, gezwellen van:

- A. Epipharynx (grootte verscheidenheid in histologisch type).
- B. Tonsilstreek. Hieronder vinden wij alle bovengenoemde histologische types vertegenwoordigd. Hierin zijn n.l. opgenomen de werkelijk van de tonsil uitgaande tumoren (vnl. anepidermoide carcinomen, lympho-epitheliale tumoren en sarcomen) en de van de pharynxbogen uitgegane, vnl. epidermoide tumoren.
- C. Tongbasis en epiglottis (weinig variatie in type).
- D. Hypopharynx (larynxingang, arytaenoiden en omgeving, sinus piriformis, ook wel exolaryngeale tumoren genoemd, en echte hypopharynx), weinig variatie in histologisch type, n.l. bijna uitsluitend epidermoide carcinomen.

De echte endo-larynx-tumoren zijn in deze statistiek niet bewerkt, zij dragen, in tegenstelling tot de vorige, een geheel ander karakter,<sup>1)</sup> en hebben een veel gunstiger prognose.

<sup>1)</sup> Deze tumoren worden in ons Instituut reeds jaren lang met tot tevredenheid stemmend resultaat behandeld (laryngofissuur, diathermische coagulatie, Röntgenbestraling).



Ook de tumoren van palatum molle en uvula, die o.i. meer thuis behooren bij de tumoren van het mondslijmvlies, zijn hier buiten beschouwing gelaten.

Op de gewone wijze zijn primair en als recidief in behandeling gekomen gescheiden en is een onderverdeling naar het geslacht en naar den leeftijd gemaakt.

Voorts is een indeeling gemaakt naar de grootte der gezwellen. Hierbij is een subjectieve factor niet te vermijden. Bij de epipharynx- en tonsilstreektumoren zijn die tumoren *groot* genoemd, welke de normaal aanwezige ruimte, dus het cavum pharyngonasale of de fauces, vrijwel geheel opvulden.

Bij de tongbasis-, epiglottis- en hypopharynx-tumoren zijn die tumoren *groot* genoemd, die ook de naburige weefsels geïnfilteerd hadden, b.v. gezwellen van den sinus piriformis, die den geheelen larynxingang omgroeid hadden, etc. Behalve naar de grootte van het gezwel, had ook een indeeling plaats naar het aan- of afwezig zijn van metastases bij het begin der behandeling.

Bij de anamnese is er op gelet of de patient kort na het verschijnen van het eerste symptoom, d.w.z. binnen 3 maanden, of later zich onder onze behandeling stelde. Hierbij zij opgemerkt, dat vele patienten inderdaad binnen 3 maanden na het verschijnen van het eerste symptoom kwamen, doch dat dit symptoom dan „klierzwellings” was, op metastaseering berustend, *zoodat „vroeggekomen” lang niet altijd een vroeg stadium beteekent en hiermede dus zeker niet vereenzelvigd mag worden.*

De gegevens inzake alcohol-, tabaksgebruik en doorstane syphilis zijn nauwkeurig uit de ziektegeschiedenissen overgenomen en daar, waar deze niet vermeld werden, als onbekend aangegeekend. <sup>1)</sup>

Bij de verdere bewerking is de reeds te voren genoemde „histologische” indeeling gevolgd, alleen zijn de semi-epidermoïde carcinomen niet apart vermeld, doch opgenomen bij de groepen, waar ze histologisch het meeste op leken. Ik meen hiertoe gerechtigd te zijn, omdat de groep zeer klein is, en in ieder geval veel gelijkenis vertoont met één der hoofdgroepen. De transitionaal-cell tumoren zijn bij de anepidermoïde carcinomen ondergebracht.

<sup>1)</sup> Weinig of sporadisch gebruik van alcohol en tabak zijn als negatief opgeteekend. De matige, doch geregelde en de onmatige rookers en drinkers zijn als positief geboekt.

### *Therapie.*

De keuze der behandeling werd in de eerste plaats bepaald door de localisatie en de uitbreiding van het primaire gezwel en in de tweede plaats door den aard daarvan.

In den loop der jaren zijn de behandelingsmethodes gewijzigd, zoowel waar de tot dusver gevolgde weg geen goede uitkomsten gaf, als waar verbetering in de techniek nieuwe mogelijkheden opende. Voor de stralenterapie werden de meeste verbeteringen aangebracht door den tegenwoordigen radioloog aan ons Instituut, Dr. D. DEN HOED.

*Röntgentechniek:* In de eerste jaren van het bestaan van ons Instituut werd bij de Röntgenbestraling een vrij week stralenmengsel gebruikt, daar men afhankelijk was van de destijds in gebruik zijnde Röntgentoestellen, waarmede het niet mogelijk was de spanning hoog op te voeren. De velden werden destijds klein genomen en men bestraalde het tumorgebied langs zeer vele invalspoorten, b.v. een tongbasistumor op 6 velden.

Na eenige jaren ( $\pm$  1921) werd de spanning tot 180 k.V. opgevoerd, waardoor het mogelijk werd sterkere filtratie toe te passen. Men verkreeg aldus een stralenmengsel met grooter doordringingsvermogen, waardoor een grootere dosis in de diepte gegeven kon worden. De kleine velden bleven nog vrij langen tijd in gebruik. Men gaf dagelijks een betrekkelijk kleine Röntgendosis, terwijl de velden beurtelings bestraald werden. Een dergelijke bestralingsserie werd in het verloop van maanden vele malen herhaald, geleid door klinisch inzicht en men ging daarmee stelselmatig voort, ook als er geen tumor meer te zien was. Aldus werd een totale dosis van  $\pm 3 \times 4500$  r gegeven, verdeeld over vele kleine velden, zoodat de dieptedosis betrekkelijk nog gering bleef. Na 1925 werden de velden vergroot, doch de totale dosis bleef beperkt tot 2 of  $3 \times 800$  r per veld. Pas na 1931, toen men z.g. gefractioneerd ging bestralen (n.l. langen tijd achtereen dagelijks een matige Röntgendosis gevende), werd de totale dosis opgevoerd.

Ook werd de intensiteit der bestraling grooter door verbetering der Röntgentoestellen.

*Radiumtechniek:* In het begin werd alleen oppervlakte-applicatie toegepast. De applicatoren waren eenvoudig en dikwijls zeer slecht te bevestigen, zoodat de bestraling vaak na eenige uren

afgebroken moest worden. Later (na 1923) werd met behulp van hardgummiprotheses en dental composition een betere applicatiemogelijkheid verkregen. Tevens werd na 1923 langzamerhand de radumpunctuur ingevoerd, waarbij radiumnaalden in en om het tumorgebied gestoken worden.

In 1926 ging men in sommige gevallen over tot radiumbehandeling op afstand, n.l. met behulp van zoogenaamde waskragen (op een 1 c.m. dikke laag van een wasmengsel werden koperen hulsjes (3 m.m. wanddikte) gevuld met radium gefixeerd en deze wasplaat om den hals gemodelleerd, zoodat het tumorgebied „op afstand” ( $\pm 2$  c.m.) bestraald werd).

*Operatietechniek.* Oorspronkelijk bestond deze uit excochleatie van het tumorgebied en caustiek. Later, sinds 1923, werd wel eens een primaire tumor diathermisch geocoaguleerd. Behalve een enkel geval, dat zich leende voor anatomische exstirpaties, (b.v. larynx-pharynx exstirpatie) werd in latere jaren geen primaire tumor meer geopereerd. Vanaf het begin van het bestaan van ons Instituut zijn, zoo mogelijk, kliermetastases steeds operatief verwijderd, d.w.z. als de primaire tumor bedwongen was en men van klierexstirpatie redelijker wijze blijvend resultaat mocht verwachten. Vooral in de eerste jaren werden de grenzen van operabiliteit wijd genomen. Het gevolg daarvan was, dat dikwijls een eenmaal begonnen exstirpatie niet radicaal uitgevoerd kon worden, daar vergroeiing met de carotis communis of doorgroei van klieren naar de schedelbasis dit belette.

Natuurlijk zijn steeds ook combinaties van operatie met één of beide bestralingsoorten (radium en Röntgen) toegepast.

In het kort nog even herhalende, werden dus voornamelijk de volgende wijzigingen in de behandelingstechniek aangebracht.

- 1e. weke stralingsmengsels vervangen door hardere,
- 2e. vele kleine velden vervangen door enkele groote,
- 3e. Röntgendosis opgevoerd,
- 4e. verbetering van techniek der vlakke-applicatie van radium,
- 5e. gedeeltelijke vervanging van radium-oppervlakte-applicatie door radumpunctuur,
- 6e. invoering van radiumbestraling op afstand,
- 7e. het achterwege laten van excochleatie en electrocaustiek van de primaire tumoren.

In verband met de vele schakeeringen in methode zou men bij het maken van een verdeeling naar de soort der behandeling, licht komen tot een dermate groot aantal groepen, dat het geheel volkomen onoverzichtelijk zou worden. Wij hebben daarom volstaan met het onderscheiden van de volgende 7 groepen van behandelingsmethodes.

- A. *Operatie*. 1e. excisie (vrijwel altijd diathermisch) van den primairen tumor en van lokaal recidief of larynx-pharynx exstirpatie.  
2e. exstirpatie van metastases.
- B. *Röntgenbestraling*. 1e. van den primairen tumor,  
2e. van metastases.
- C. *Radiumbestraling*. 1e. van den primairen tumor,  
a. oppervlakte applicatie,  
b. intra-tumorale applicatie door radiumpunctuur (z.g. spickmethode),  
2e. van de metastases,  
c. directe applicatie (zie a en b),  
d. applicatie op afstand.
- D. *Operatie + Röntgenbestraling* (waarbij de Röntgenbestraling meestal als nabestraling van een geopereerd gebied geschied is, deels ook als voorbestraling).
- E. *Operatie + Radiumbestraling* (waarbij radium ter nabestraling van geopereerde gebieden toepassing vond, of ook wel radium, zonder operatie, op den primairen tumor gelegd werd, gevolgd door operatie van kliermetastases). In deze gevallen kwam het echter meestal tot:
- F. *Operatie + Röntgen + Radium*, (waarbij de Röntgen-nabestraling van geopereerde gebieden een groote rol speelt).
- G. *Röntgen + Radiumbestraling*, (waarbij de primaire tumor met radium behandeld werd, tezamen met Röntgenbestraling van het tumorgebied en eventueel metastases).

Apart geboekt staan de hulpoperaties, d.w.z. de operaties, die alleen een palliatief doel hadden, zooals het aanleggen van een maagfistel en het maken van een tracheotomie. Patientten, die niet volledig behandeld werden, hetzij doordat zij wegbleven,

of kort na den eersten ingreep stierven, hetzij doordat door ondoelmatige applicatie onvoldoende doseeringen plaats vonden, zijn eveneens afzonderlijk geboekt.

Bij de bestudeering der uitkomsten van de toegepaste therapie kunnen we, uit den aard der zaak, door de voortdurende wijzigingen in de methodiek, hoogstens globale conclusies trekken en slechts iets meer bindende uit die groepen van gevallen, die werkelijk volgens een zelfde methode behandeld zijn.

### Behandelingsresultaten.

Nagegaan werd of er verbetering intrad en hoe lang deze aanhield.

Successen van korten duur heb ik niet vermeld. In de grafieken en tabellen staan alleen de overlevingstijden geboekt met de doodsoorzaak, waaruit vanzelf op te maken valt, of al of niet lokaal recidief en/of regionale uitbreiding is voorgekomen en hoe snel deze verschijnselen na het begin der behandeling optraden.

De overlevingstijden werden in 6 groepen verdeeld, n.l.:

Overleden binnen 1 jaar, na 1 tot 3 jaren, na 3 tot 5 jaren, na 5 jaren. In leven 3 tot 5 jaren, 5 jaar en langer.

Als doodsoorzaak werd onderscheiden:

- a. lokaal recidief,
- b. regionale metastases,
- c. algemeene metastases,
- d. dood aan intercurrent lijden, dit laatste alleen voor patienten, die langer dan 1 jaar geleefd hadden. Zij, die binnen deze periode aan intercurrente ziekte gestorven waren, werden onder de rubriek „dood door carcinoom” geboekt.

Gunstig noemen wij die gevallen, waarin de patient aan een intercurrente ziekte stierf of aan carcinoma duplex na meer dan 3 jaar, aan den primairen tumor na meer dan 5 jaar, of wanneer hij meer dan 3 jaar in leven is.

### Epipharynxtumoren.

(Zie tabel I, pag. 98).

Van de 34 patienten met gezwellen van de epipharynx waren 22 mannen en 12 vrouwen. We zien dus, dat hier het aantal mannen tot dat der vrouwen als ongeveer 2 : 1 staat. Van

deze 34 patienten waren 22 nog niet eerder behandeld, 12 kwamen in recidieftoestand bij ons, hetgeen een opvallend groot aantal is. Het betrof hier voornamelijk zieken, bij wie vroeger met tijdelijk succes poliepen verwijderd, of tumoren geëxstirpeerd of geoaguleerd waren. Ook waren enkelen met Röntgen of radium bestraald.

De gemiddelde leeftijd is bij onze patienten met epipharynx-tumoren laag (5 zijn zelfs beneden den leeftijd van 20 jaar, de jongste was 2 jaar), dit in overeenstemming met het histologische type der tumoren, die n.l. voor een aanzienlijk percentage uit sarcomen bestaan, welke over het algemeen ook op jeugdigen leeftijd optreden (zie grafiek I).

De uitbreiding der tumoren was meestal groot, terwijl ook veelal metastases aanwezig waren. Van de 25 patienten met groote tumoren hadden er slechts 7 geen metastases, doch ook met de dragers van kleine gezwellen was het niet beter gesteld: hiervan had slechts één van de 9 geen metastases bij den aanvang der behandeling.







Slechts 6 patienten kwamen vroeg onder behandeling, d.w.z. voordat er 4 maanden verstreken waren, sinds zich het eerste subjectieve symptoom had voorgedaan; de meesten kwamen laat, 6 maanden tot 3 jaar na het begin der bezwaren.

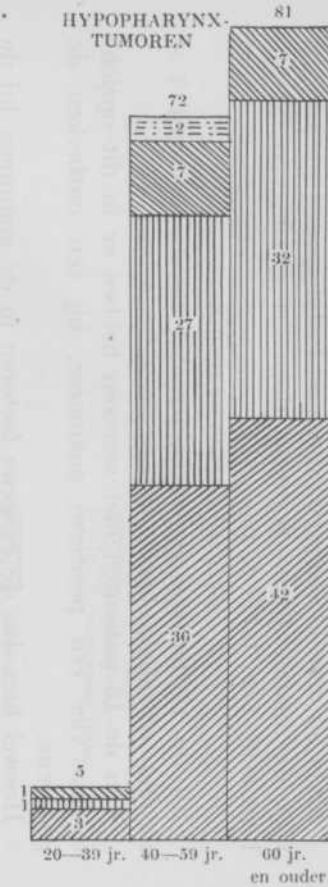
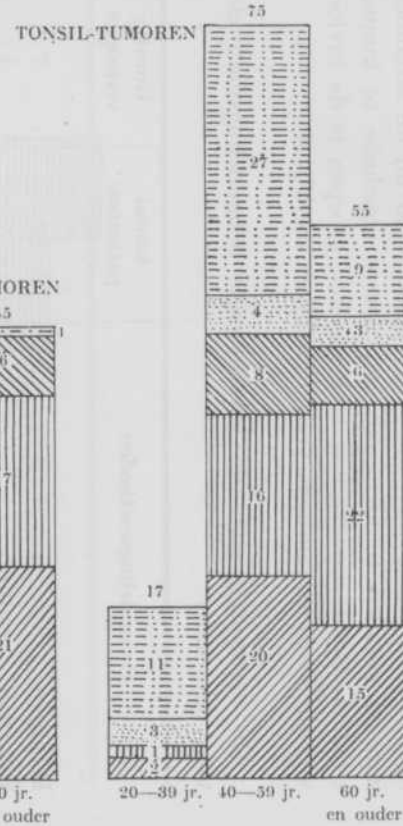
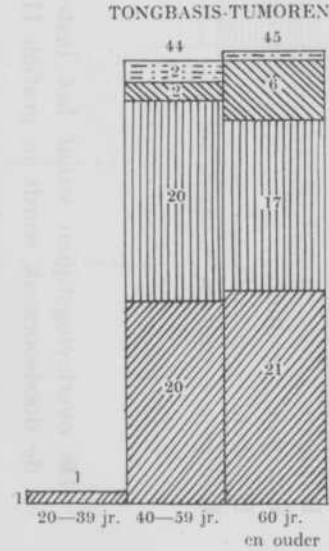
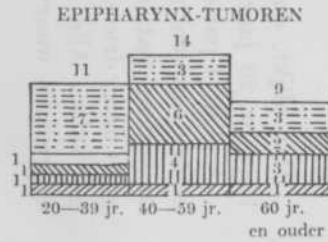
De volgende histologische typen kwamen voor:

	Totaal	Alleen klinisch gedetermineerd
Epidermoid carcinoom van het huidtype .....	3	1
Epidermoid carcinoom van het slijmvlietype <sup>1)</sup> .....	8	4
Anepidermoid carcinoom <sup>1)</sup> .....	8	
Rondeel-, lympho- en andere sar- comen .....	13	9
Nasenrachenfibroom .....	1	
Menggezwel .....	1	

<sup>1)</sup> Bij de epidermoide carcinomen van het slijmvlietype is één semi-epidermoid opgenomen, bij de anepidermoide één cilindroom en één basaalcel-carcinoom.

VERDEELING NAAR LEEFTIJD EN NAAR HISTOLOGISCH TYPE.

-  sarcoom
-  lympho-epitheliale tumor
-  nasenrachenfibroom
-  anepidermoid carcinoom
-  epidermoid carcinoom van het slijmvlies type
-  epidermoid carcinoom van het huid type



Er is bij deze kleine groep dus veel histologische schakeering. Ook de anamnestiche gegevens doen een groote verscheidenheid zien. (Zie tabel I, pag. 98).

Bij de 11 patienten met epidermoid carcinoom werd 7 × alcohol- of tabakgebruik of lues gevonden.

Van de 13 patienten met sarcoom hebben er in dit opzicht slechts vier een positieve anamnese, bij één ontbreken de gegevens.

Hoewel hier dus de exogene factoren in de anamnese bij de epidermoïde carcinomen meer voorkomen dan bij de sarcomen, zijn de getallen te klein om een zekere conclusie te kunnen trekken. Bij de andere nog te bespreken groepen is de invloed van de exogene factoren veel duidelijker merkbaar.

De verdeling naar de verschillende behandelingsmethoden volgt hieronder:

Behandelingsmethoden	Aantal patienten	Gunstig verlopen
Röntgen .....	20	7
Röntgen + radium .....	7	1
Röntgen + operatie .....	3	0
Röntgen + radium + operatie ...	4	1
Totaal .....	34	9

De overlevingstijden vanaf het instellen onzer behandeling en de doodsoorzaak wordt in grafiek II voorgesteld.

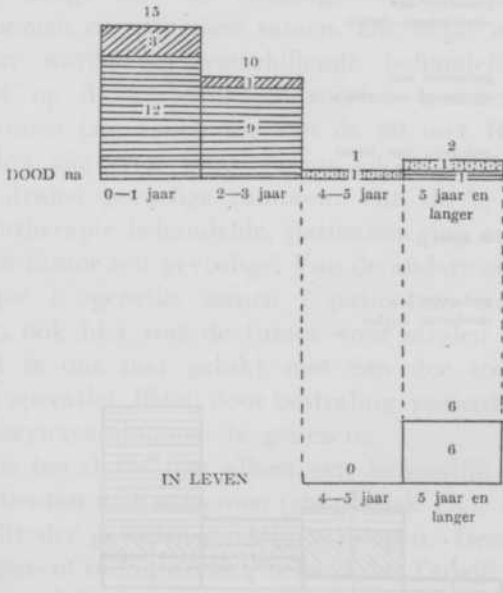
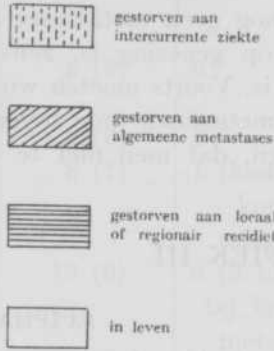
Het blijkt, dat eind 1936 zes patienten in leven zijn, waarbij twee na 20 jaar, drie na 9 jaar en één na ruim 6 jaar.

Van de 4 patienten, die meer dan 3 jaar geleefd hebben, stierf er één aan een intercurrente ziekte na meer dan 5 jaar, zoo ook 2 andere patienten, die na resp. 3 en 4 jaar stierven. Bij geen dezer drie werden kort voor hun dood symptomen van tumor gevonden. Alle anderen gingen aan recidief of metastaseering te gronde, waarvan één na meer dan 5 jaar.



GRAFIEK II.

34 EPIPHARYNX-TUMOREN.  
OVERLEVINGSTIJDEN.

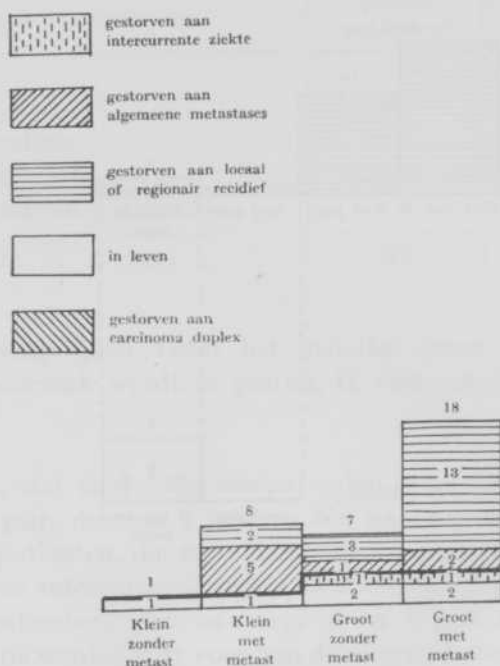


Grafiek III geeft een overzicht van het verband tusschen ziekteverloop en de uitbreiding van den tumor aan het begin van de behandeling, waarbij als ongunstig verlopen gevallen alle binnen 3 jaren gestorvenen gerekend werden. Voor zoover men uit dergelijke kleine cijfers iets mag afleiden blijkt hieruit, dat, zoo de tumor nog in anatomischen zin beperkt is en er zich nog geen metastases gevormd hebben, er een behoorlijke kans op genezing is, zelfs wanneer de primaire tumor reeds groot is. Voorts moeten wij uit het feit, dat ook in de 2 groepen met metastases nog overlevenden voorkomen, de conclusie trekken, dat men niet te spoedig mag wanhopen, zoo althans

### GRAFIEK III.

#### EPIPHARYNXTUMOREN.

Ziekteverloop in verband met grootte en uitbreiding.



Binnen de dikke lijn zijn de gunstig verlopen gevallen.

geen epidermoid carcinoom in het spel is. Onderstaande tabel laat dit zien (zie ook grafiek IX, blz. 69).

	Totaal <sup>1)</sup>	Met succes behandeld
Epidermoid carcinoom van het huidtype .....	3 (3)	0
Epidermoid carcinoom van het slijmvliestype .....	8 (6)	0
Anepidermoid carcinoom.....	8 (7)	1 (had bij komst metast.)
Sarcoom .....	13 (9)	6 (3 hadden bij komst metast.)

Dit hangt met de stralengevoeligheid dezer anepidermoid carcinomen en sarcomen samen. Dit blijkt als de uitkomst nagegaan wordt der verschillende behandelingsmethoden, toegepast op de verschillende soorten tumoren, met en zonder metastases (zie tabel A); van de 20 met Röntgen behandelde gevallen zijn er 7 goed gegaan, doch deze behoorden tot de voor stralen gevoelige tumoren. Van de 7, met gecombineerde stralenterapie behandelde, patienten ging er één goed, ook hier was de tumor een gevoelige. Van de andere combinaties (stralenterapie + operatie, samen 7 patienten) werd 1 genezing geboekt, ook hier was de tumor voor stralen gevoelig.

Het is ons niet gelukt met één der toegepaste methoden, hetzij operatief, hetzij door bestraling, patienten met epidermoide epipharynxcarcinomen te genezen.

Er is ten slotte dus alleen een behoorlijk succes behaald bij de patienten met sarcomen (zie grafiek IX); hierbij is ongeveer de helft der gevallen gunstig verlopen. Deze werden alle met Röntgen- of radiumstralen behandeld. Terwijl dus in de toekomst de behandeling der patienten met sarcoom op de tot dusver

<sup>1)</sup> Bij de tusschen haakjes geplaatste getallen was bij komst reeds metastaseering aanwezig.

Tabel A. Epipharynxtumoren.

Soort der behandeling			Histologie en uitbreiding	Gunstig verloop	On- gunstig verloop	
Röntgen . . . . .	Totaal	Gun- stig	epid.c.	c.metast. 3	0	3
				s.metast. 0	0	0
			epid.m.	c.metast. 2	0	2
				s.metast. 1	0	1
			anepid.ca.	c.metast. 1	1	0
				s.metast. 0	0	0
			sarc.	c.metast. 8	2	6
			fibroma.	s.metast. 1	1	0
Röntgen en Ra- dium . . . . .	7	1	epid.m.	c.metast. 1	0	1
				s.metast. 2	0	2
			anepid.ca.	c.metast. 3	0	3
				s.metast. 0	0	0
			sarc.	c.metast. 1	1	0
				s.metast. 0	0	0
Röntgen en Ope- ratie . . . . .	3	0	epid.m.	c.metast. 1	0	1
				s.metast. 0	0	0
			anepid.ca.	c.metast. 2	0	2
				s.metast. 0	0	0
Röntgen en Radi- um en Operatie	4	1	epid.m.	c.metast. 1	0	1
				s.metast. 0	0	0
			anepid.ca.	c.metast. 1	0	1
				s.metast. 1	0	1
			mengtumor	c.metast. 1	1	0
				s.metast. 0	0	0
Totaal . . . . .	34			9	25	

epid. c. = epidermoid cutis type.  
epid. m. = epidermoid mucosa type.

gevolgde wijze voortgezet kan worden, zullen voor de epidermoïde carcinomen andere wegen gezocht moeten worden.

Sedert  $\pm 3$  jaar passen wij bij de patienten met carcinomen van de epipharynx Röntgentherapie volgens COUTARD in eenigszins gewijzigden vorm toe. We moeten echter voortdurend aandacht blijven schenken aan het probleem van de behandeling van carcinomen met deze localisatie en blijven zoeken naar mogelijk aan te brengen verbeteringen.

### Twee voorbeelden van ziektegeschiedenissen van Epipharynx-tumoren, die een gunstig verloop hadden.

Z.G. 679. Patiente, oud 53 jaar, wordt 29 September 1916 opgenomen. Zij heeft sinds 4 maanden een vol gevoel in den neus en in de keel. Het reukvermogen is verdwenen, zij heeft last van oorsuizen, het spreken gaat moeilijk. Er wordt een hobbelige, weke gezwelmasse, microscopisch een rondcelsaroom, gevoeld achter het palatum molle, die bijna de geheele nasopharynx opvult. Links is nog een kleine ruimte in de choane. Op den achtersten pharynxwand een bijna verticaal verloopende streng. Rechts retro-mandibulair bevindt zich een boongroote kliermetastase, links, halverwege den hals, eveneens een klier. Patiente wordt met Röntgen bestraald in 9 velden, waarvan 1 veld tegen palatum molle, 5 in het gelaat, 1 r. retro-mandibulair, 2 l. op den hals. De veldgrootte was  $3 \times 3$  c.m.<sup>2</sup>, focus-huidafstand 20—28 c.m. filter 3 m.m., aluminium. De totale dosis van 184 H (Holzknecht-eenheden) =  $\pm 9200$  r werd toegediend in 2 maanden met tusschenpoozen van  $\pm 3$  dagen.  $3\frac{1}{2}$  maand na het begin der behandeling is de primaire tumor verdwenen, doch bestaat er nog een klein klierrestje links in den hals, dat later niet meer gevonden wordt. Patiente blijft goed. Latere proefexcisies uit den neus zijn negatief. Wij kennen patiente thans 20 jaar.

*Epicrise:* een rondcelsaroom met dubbelzijdige kliermetastases van de nasopharynx wordt genezen door Röntgenbestraling in talrijke kleine velden en met een groote totale dosis.

Z.G. 4999. De 80-jarige patiente komt 13 October 1930 ter behandeling met slikbezwaren, die sinds 6 à 7 weken bestaan; pijn met bemoeijikte ademhaling. Er is in de nasopharynx tegen den achtersten wand een tumor zichtbaar met grauws beslag en granuleerend van oppervlak. Deze verdringt het palatum molle, is matig week van consistentie. Links in den hals bevindt zich een duivenei-groote metastatische klier. De microscopische diagnose is: carcinoma simplex. De behandeling bestond in Röntgenbestraling op de volgende wijze: eerste serie van 14—24 October, hals 2 velden (links en rechts), veldgrootte  $12 \times 12$  c.m.<sup>2</sup>, focus-huid afstand 35 c.m.,

spanning 180 k.V., filter:  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu + 1 m.m. Al. Een 3e veld op den neus ter grootte van  $5 \times 5$  c.m.<sup>2</sup> volgens dezelfde techniek, totaal per veld 800 r. Na 6 weken was de tumor geheel verdwenen, evenals de metastases. Een 2e Röntgen-serie wordt dan gegeven volgens dezelfde techniek, per veld nu 600 r, totale dosis 1800 r. Patiente geniet nog steeds een goede gezondheid, wij kennen haar thans 6 jaar.

*Epicrise:* een carcinoma simplex van de nasopharynx met kliermetastases wordt genezen door Röntgenbestraling in 2 series met enkele groote velden op den primairen tumor en op de metastases.

### Tongbasis- en epiglottis-tumoren.

(Zie tabel II, blz. 100—103).

Tot deze, uit 90 patienten bestaande groep behooren 86 mannen en slechts 4 vrouwen. Dit houdt verband met de aetiologie, waarover later meer. Met uitzondering van 4, werden alle patienten ons toegestuurd, zonder dat te voren een behandeling voor het gezwel was ingesteld. 33 kwamen 3 maanden na den aanvang der subjectieve symptomen, zooals slikbezwaren en slijmopgeven; 57 patienten bereikten ons pas veel later, b.v. na 1 of  $1\frac{1}{2}$  jaar. Velen hunner waren wel eerder met keelklachten bij een arts geweest, doch deze had niets gevonden en den patient met een gorgelrank behandeld.

Deze lange, z.g. „verzuimde periode”, d.w.z. den langdurigen tijd, verlopen tusschen het begin van het gezwel en den aanvang eener doeltreffende therapie, zien we juist bij tongbasis-tumoren vrij dikwijls en wel ten gevolge van het feit, dat in de keel (waar de patienten hun hinder ondervinden) inderdaad niets gevonden wordt; het beginnende ulcus op de tongbasis is zonder keelspiegel niet te zien en wordt ook met dit instrument soms voorbij gezien. De lange duur van deze „verzuimde periode” is zeer waarschijnlijk de oorzaak van het feit, dat 66 van de 90 patienten reeds bij den aanvang van de behandeling metastases hadden. Toch moet men zich blijven afvragen, of de localisatie op de tongbasis, met haar dicht lymphbaanet, niet tot vroegtijdige metastaseering voorbeschikt.

Bij 23 patienten was het gezwel betrekkelijk klein, d.w.z. besloeg de tumor niet meer dan de halve tongbasis en ging deze niet op de naburige weefsels, b.v. de pharynxbogen, over

of bleef deze, voor zoover het epiglottis-tumoren betref, beperkt tot dit orgaan. Van deze 23 patienten hadden 9 geen metastases. Van de 67 met groote uitbreiding der primaire tumoren hadden er slechts 15 geen metastases bij hun komst.

De leeftijden van deze patienten (zie grafiek I, blz. 37) liggen, op één uitzondering na, boven de 40 jaar, wat dus een verschil maakt met de groep der epipharynx-tumoren. Dit moet in verband worden gebracht met de soort der tumoren, — het zijn n.l. bijna alle epidermoïde carcinomen —, en misschien nog meer met de exogene aetiologie.

Onderverdeling naar histologisch type:

	Totaal	Alleen klinisch gedetermineerd
Epidermoid carcinoom van het huidtype .....	42	17
Epidermoid carcinoom van het slijmvliestype .....	37	13
Anepidermoid carcinoom (hierbij 1 adeno-carc.) .....	8	2
Sarcoom .....	3	1

Er is dus ook in dit opzicht wel een groot verschil met de epipharynx-tumoren. Van de 83, bij wie gegevens over het gebruik van alcohol en tabak of over lues aanwezig waren, was de anamnese slechts in 4 gevallen negatief. En juist onder deze 4 waren de 3 patienten met sarcoom. Misbruik van tabak en alcohol en een luetische infectie moeten dus, gezien de zeldzaamheid onder de normale bevolking van deze aetiologische momenten, zooals door WASSINK werd gevonden, wel een zeer belangrijke rol spelen bij het ontstaan van deze carcinomen. Hiermede is dan ook meteen verklaard, waarom zoo weinig vrouwen bij deze 90 patienten aanwezig zijn. Van de 4 vrouwen was één een potatrice, die tevens veel rookte, 1 vrouw had een sarcoom, 2 hadden, ondanks negatieve anamnese, een epidermoid carcinoom; hier was de aetiologie dus duister.

De behandeling varieerde nogal eens in den loop der jaren.

De volgende methodes vonden toepassing:

Behandelingwijze	Aantal patiënten	Gunstig verlopen
Röntgen .....	19 (5) <sup>1)</sup>	2
Röntgen + radium .....	21 (1)	2
Röntgen + operatie .....	2	1
Röntgen + radium + operatie ...	22	3
Radium .....	17 (4)	2
Radium + operatie .....	3	1
Operatie .....	4 (4)	0
Totaal .....	88 <sup>2)</sup>	11

Het verdere levenslot van de patienten wordt weergegeven in grafiek IV. Er blijken eind 1936 7 patienten in leven te zijn en wel respectievelijk 15 jaar (sarcoom), 12 jaar (sarcoom), 9 jaar (epidermoid carcinoom van het slijmvliestype), 7 jaar (epidermoid carcinoom van het huidtype), 5½ jaar (epidermoid carcinoom van het huidtype), 4½ jaar (epidermoid carcinoom van het huidtype), 4½ jaar (epidermoid carcinoom van het huidtype).

Een patient, die geleden had aan een adenocarcinoom van de tongbasis met kliermetastases, stierf na 9 jaar aan een intercurrente ziekte. Van de 5 patienten, die 3 en 4 jaar geleefd hebben, stierf er ook één, die geleden had aan een adenocarcinoom met regionale metastases, aan een intercurrente ziekte, nog 2 maanden voor zijn dood waren er geen symptomen van recidief of metastases bij hem te vinden. Voorts stierven 2 patienten met een epidermoid carcinoom van het huidtype aan een carcinoma duplex, hun tongbasis-carcinoom was klinisch volkomen genezen.

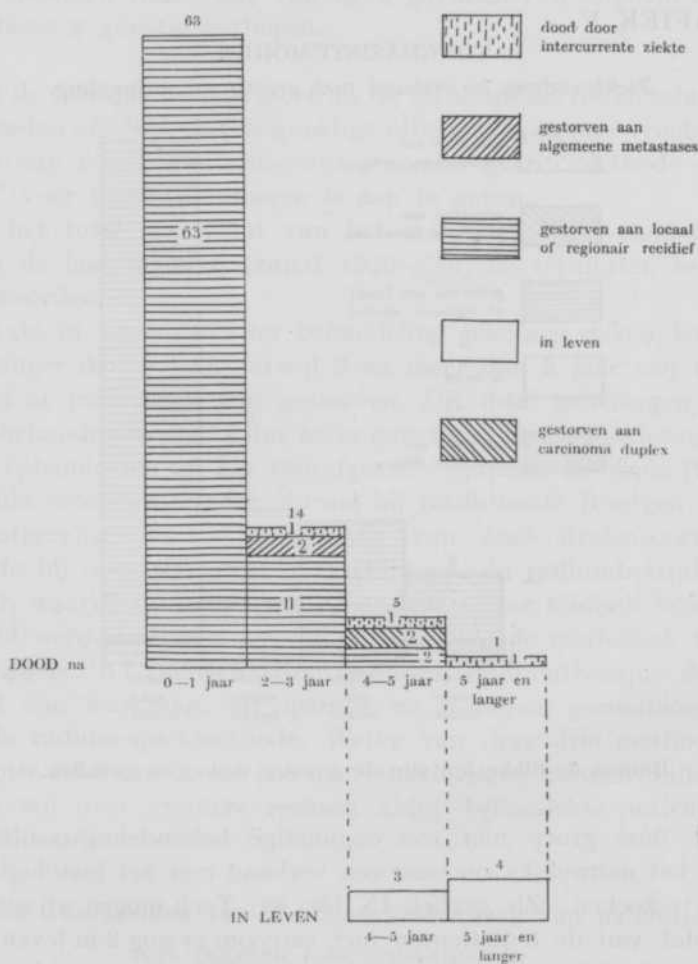
Alle binnen 3 jaar overledenen (77) stierven op 2 na ten gevolge van hun gezwel.

<sup>1)</sup> De tusschen haakjes geplaatste getallen geven het aantal patienten aan, dat onvolledig behandeld werd. De alleen operatief behandelde patienten stierven in aansluiting aan de operatie, voordat Röntgen- of radiumbestraling, die men van plan was te geven, toegepast kon worden.

<sup>2)</sup> Bij 1 patient werd alleen een hulpoperatie verricht, één patient weigerde iedere behandeling.



## GRAFIEK IV.

TONGBASISTUMOREN. <sup>1)</sup>  
OVERLEVINGSTIJDEN.

<sup>1)</sup> Deze grafiek geeft den stand op het eind van 1935 weer.

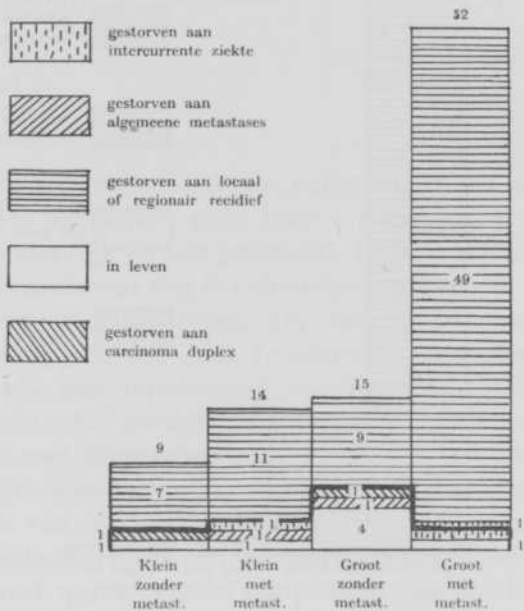
Thans zijn er 2 personen 4-5 jaar in leven en 5 langer dan 5 jaar.

Grafiek V geeft een overzicht van het bereikte resultaat in verband met de uitbreiding van den tumor en het al of niet aanwezig zijn van metastases bij het begin der behandeling. Uit deze grafiek blijkt, dat ook hier de kans op genezing sterk afneemt, zoo er metastases zijn. Van de patienten met metastases, die nog in leven zijn, waren er 2 met sarcomen (grafiek V).

## GRAFIEK V.

## TONGBASISTUMOREN.

Ziekteverloop in verband met grootte en uitbreiding.



Binnen de dikke lijn zijn de gunstig verlopen gevallen.

Bij deze groep met zoo ongunstige behandelingsresultaten heeft het nauwelijks zin naar een verband met het histologische type te zoeken. (Zie grafiek IX blz. 69). Toch mogen wij uit het feit, dat van de 3 patienten met sarcoom er nog 2 in leven zijn en van de 87 met carcinoom slechts 5 (4 met een epidermoid carcinoom van het slijmvliestype en 1 met een epidermoid carcinoom van het huidtype), wel opmaken, dat de sarcomen een betere genezingskans bieden.

Van de 22 patienten met epidermoïde carcinomen zonder metastases gaf de behandeling bij 7 een gunstige uitkomst. Van de 57 patienten met metastases had de ziekte bij geen enkele een gunstig verloop.

Van de 7 patienten met anepidermoïde carcinomen, waarvan slechts 1 vrij van metastases was, werd bij 2 een gunstig resultaat bereikt.

Wij meldden reeds, dat van de 3 gevallen van sarcoom met metastases 2 gunstig verliepen.

Wat de therapie betreft, moet uit de tabel op blz. 100 en tabel B wel worden afgeleid, dat de gunstige uitkomsten niet de vruchten waren van één behandelingswijze, zoodat geen „methode der Wahl” voor tongbasistumoren is aan te geven.

Uit het totale overzicht van het materiaal blijkt duidelijk, dat in de laatste jaren (vanaf 1929—'30) de resultaten beter zijn geworden.

Van de 26, sinds 1929 ter behandeling gekomen zieken, leven er 4 langer dan 4 jaar, terwijl 2 na meer dan 3 jaar vrij van recidief of metastases zijn gestorven. Dit 6-tal genezingen op de 26 behandelde steekt dus zeker gunstig af bij de 5 genezingen op 64 behandelde uit het voorafgaande tijdperk. De sinds 1929 behaalde successen werden zoowel bij uitsluitende Röntgen- en radiumtherapie, als bij combinatie van deze stralensoorten, alsmede bij operatie samen met Röntgen- en radiumbestraling bereikt, waarbij de keuze van behandeling naar klinisch inzicht bepaald werd. In al deze gevallen verschilde de methodiek van de vroegere, n.l. hogere Röntgendoses, radiumtherapie door middel van waskraag, en operatie en Röntgen, gecombineerd met de radium-spickmethode. Welke van deze drie methoden ten slotte de beste is, zal pas over enkele jaren kunnen blijken, zoodra wij over grootere reeksen aldus behandelde patienten beschikken.

#### Enkele voorbeelden van ziektegeschiedenissen van patienten met genezen tongbasistumoren.

Z.G. 1325. De 44 jaar oude patient wordt 8 November 1921 opgenomen. Hij heeft sinds 4 à 5 maanden pijn in de keel. Het slikken en spreken gaat moeilijk, er is l. in den hals sinds enkele maanden een dikte.

Men vindt l. achter op de tongbasis een ulcereerende tumor met infil-

Tabel B. Tongbasistumoren.

Soort der behandeling	Totaal	Gunstig	Histologie en uitbreiding	Gunstig verloop	On-gunstig verloop
Röntgen . . . . .	19	2	epid. c. c.metast. 9 (3) <sup>1)</sup>	0	9
			s.metast. 1	1	0
			epid. m. c.metast. 6 (1)	0	6
			s.metast. 1	1	0
			anepid. ca. c.metast. 1	0	1
			s.metast. 0	0	0
			sarc. c.metast. (1)	0	1
			s.metast. 0	0	0
			lymph. epith. c.metast. 0	0	0
			s.metast. 0	0	0
Röntgen en Radium . . . . .	21	2	epid. c. c.metast. 8	0	8
			s.metast. 2	1	1
			epid. m. c.metast. 6 (1)	0	6
			s.metast. 2	1	1
			anepid. ca. c.metast. 2	0	2
			s.metast. 1	0	1
			sarc. c.metast. 0	0	0
			s.metast. 0	0	0
			lymph. epith. c.metast. 0	0	0
			s.metast. 0	0	0
Röntgen en Operatie . . . . .	2	1	epid. c. c.metast. 0	0	0
			s.metast. 0	0	0
			epid. m. c.metast. 1	0	1
			s.metast. 0	0	0
			sarc. c.metast. 1	1	0
			s.metast. 0	0	0
			lymph. epith. c.metast. 0	0	0
			s.metast. 0	0	0
<i>Transporteeren</i>	42	5		5	37

1) De tusschen haakjes geplaatste getallen geven het aantal patienten aan, dat onvolledig behandeld werd.

Soort der behandeling	Totaal	Gunstig	Histologie en uitbreiding	Gunstig verloop	On- gunstig verloop							
<i>Per transport</i>	42	5		5	37							
Röntgen en Radium en Operatie	22	3	epid. c.	c.metast. 3 s.metast. 5	0 0	3 5						
			epid. m.	c.metast. 7 s.metast. 4	0 2	7 2						
			anepid. ca.	c.metast. 2 s.metast. 1	1 0	1 1						
			sarc.	c.metast. 0 s.metast. 0	0 0	0 0						
			lymph.epith.	c.metast. 0 s.metast. 0	0 0	0 0						
			Radium.....	17	2	epid. c.	c.metast. 5 (1) s.metast. 3 (1)	0 1	5 2			
						epid. m.	c.metast. 6 (1) s.metast. 2 (1)	0 0	6 2			
						anepid. ca. (adeno)	c.metast. 1 s.metast. 0	1 0	0 0			
						Radium en Operatie.....	3	1	epid. c.	c.metast. 1 s.metast. 1	0 0	1 1
									sarc.	c.metast. 1 s.metast. 0	1 0	0 0
Operatie of Hulpoperatie.....	5	0							epid. c.	c.metast. 3 (3) s.metast. 0	0 0	3 0
			epid. m.	c.metast. 2 (2) s.metast. 0	0 0				2 0			
			sarc.	c.metast. 0 s.metast. 0	0 0	0 0						
			Totaal	89	11		11	78				

tratie van de l. mondbodemhelft. L. in den hals groote losse klieren. Histologisch: lymphoblastensarcoom, (niet meer te verifiëren, daar het praeparaat niet meer aanwezig was).

Eerst worden de halsklieren geëxstirpeerd, waarschijnlijk omdat men klinisch de diagnose op carcinoom gesteld had en men bang was, dat bij afwachten de metastases inoperabel zouden worden. Na enkele dagen wordt met de Röntgenbestraling begonnen, waarbij ook de primaire tumor bestraald wordt. Röntgen op den hals l. Veldgrootte:  $10 \times 10$  c.m.<sup>2</sup>, focus-huid afstand 35 c.m., filter:  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu + 1 m.m. Al. Totale dosis 40 H = 2000 r. (toegediend in 16 dagen met een pauze van 10 dagen). Na 6 weken was de tong normaal, de hals vertoonde nog wat bestralings-oedeem. Sindsdien is patient steeds goed gebleven. Wij kennen patient thans 16 jaar.

Epicrise: een patient met sarcoom van de tongbasis met metastases in de halsklieren wordt genezen door bestraling van den primairen tumor en exstirpatie van klieren, waarbij de hals nabestraald wordt. Waarschijnlijk zou operatie van de metastases achterwege gebleven zijn, als de diagnose sarcoom vóór den aanvang van de behandeling gesteld was.

Z.G. 2941: De 43-jarige patiente wordt 24 April 1924 opgenomen. Zij heeft sinds 1 jaar een dikte rechts in den hals, tevens moeilijkheden bij het slikken, geen pijn. Patiente werd eenige malen elders met succes bestraald, sinds 1 maand had zij echter weer toenemende slikklachten.

Er is een uitstekende tumor achter op de tong rechts, tot vlak bij de epiglottis reikend, microscopisch een lymphosarcoom.

Therapie: nadat de primaire tumor door diathermo-coagulatie „vlakge-maakt” is, wordt op het wondbed 30 mgr. radium gehecht, filter: 1 m.m. messing + gummi, naar boven wordt door lood de omgeving beschermd. Totale dosis 1290 mgruur radium<sup>1)</sup>.

Na zeer korten tijd is de geheele tumor verdwenen. Patiente is sindsdien gezond gebleven. Wij kennen haar thans 12 jaar.

Epicrise: een sarcoom van de tongbasis wordt door diathermische verkleining van den tumor + radiumbestraling genezen.

Z.G. 3837: de 50-jarige patiente wordt 22 Juni 1927 opgenomen. Sinds ruim een jaar last van de keel, pijn bij het slikken, veel hinder van slijm. Links achter de papillae circumvallatae wordt een licht bloedende, vlakke zweer met opgeworpen rand gevonden; ook is er een uitbreiding naar rechts en naar beneden tot aan de basis van de epiglottis, met een uitlooper naar den hypopharynxwand. Er is weinig infiltratie in de diepte van de tongbasis. Geen duidelijke metastaseering. Histologisch: een epidermoid carcinoom van het slijmvliestype.

Therapie: radiumapplicatie op afstand van 1,5 c.m. (met vilt). Filter: 2 m.m. Pb, of  $1\frac{1}{2}$  m.m. Au +  $\frac{1}{2}$  m.m. Fe + gummi. 3 velden „sub-

<sup>1)</sup> Bij opgave van de dosis in milligram-uur is steeds milligram-uur radium-element bedoeld.

mandibulair l', „submandibulair r'' en „voor het hyoid''. Totale dosis 18340 mgruor radium, tevens radium inwendig op de tongbasis in 3 velden, filter:  $1\frac{1}{2}$  m.m. Au +  $\frac{1}{2}$  m.m. Pb + gummi. Totale dosis 3040 mgruor radium. Na 8 maanden wordt een infiltraat links in den hals geëxstirpeerd, hierin wordt microscopisch geen tumor gevonden. Patiënte heeft nog eenige malen kleine z.g. Spätneecroses gekregen, die alle weer spontaan genezen zijn. Wij kennen patiënte thans 9 jaar.

Epicrise: Een epidermoid carcinoom van het slijmvliestype van de tongbasis bij een vrouw wordt genezen met radium, waarbij dit zoowel uitwendig op den hals, als inwendig op de tongbasis geapliceerd wordt.

Z.G. 3361: deze 45-jarige man wordt 13 Februari 1929 opgenomen. Hij heeft sinds een half jaar pijn bij het slikken en spreekt moeilijk. De geheele tongbasis vanaf de epiglottis tot de papillae circum-vallatae is geïnfilteerd. In het centrum een diep ulcus. R. gaat de tumor in de diepte langs den buitenkant van den larynx. Geen duidelijke metastases. Microscopisch: epidermoid carcinoom van het huidtype.

Therapie: radium op 1 c.m. afstand (waskraag) rondom den hals. Filter: 3 m.m. Cu +  $\frac{1}{2}$  m.m. Fe + wasmengsel. Totale dosis 29765 mgruor radium. Tevens wordt radium geapliceerd op de tongbasis in twee velden, filter:  $1\frac{1}{2}$  m.m. Au +  $\frac{1}{2}$  m.m. Fe + „composition'' (dit is een stof, die bij  $\pm 40^\circ$  week wordt en in dien toestand geapliceerd wordt, hetgeen ten doel heeft, behalve om door grooteren afstand beter dieptewerking te verkrijgen, ook om de gezonde omgeving te beschermen). Totale dosis 2160 mgruor radium op de tongbasis.

Na 2 maanden is de tumor verdwenen. Patient kreeg later een spierinfarct in de r.m sternocleido mast., maar bleef overigens steeds gezond. Wij kennen patient thans bijna 8 jaar.

Epicrise: een tongbasis carcinoom van het huidtype geneest met radium-behandeling (in- en uitwendige applicatie gecombineerd).

Z.G. 4351. Patient, 53 jaar oud, wordt 15 Juli 1931 opgenomen. Hij heeft sinds 2 maanden pijn bij het slikken, last van speekselvloed en pijn, uitstralend naar het rechteroor. Er is een groote, vaste, centraal ulcereerende tumor, die slechts een smal randje van den linker tongbasisrand vrij laat. De tumor infiltreert tevens den rechter pharynxboog. Het geheel is kipeneig groot. Er worden geen metastases gevoeld. Microscopisch: epidermoid-carcinoom van het slijmvliestype.

Therapie: eerst wordt met Röntgen bestraald om den tumor te doen slinken en de rest daarna met radium te behandelen. Röntgen op hals, 1 veld rechts en 1 veld links, veldgrootte  $12 \times 12$  c.m.<sup>2</sup>, focus-huid afstand 35 c.m., spanning 180 k.V., filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu + 1 m.m. Al. Totale dosis 2200 r.

Na één maand wordt in de tumorrest (ulcus in de tongbasis) radium gespickt, filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Pt. 7 buisjes à 2 m.gr. Totale dosis 672 mgruor radium.

De primaire tumor is daarna geleidelijk verdwenen en tot heden genezen gebleven. Na  $\pm 9$  maanden ontwikkelden zich kliermetastases, rechts aan

den hals. Daar patient wegens zijn werk niet direct tot operatie wil overgaan, worden deze klieren voorbestraald met Röntgen, 1 veld hals r. veldgrootte  $10 \times 8$  c.m.<sup>2</sup> focus-huid afstand, filter en spanning als te voren. Totale dosis 800 r.

Na 1 maand (de klieren zijn kleiner geworden) halsklierexstirpatie rechts, met Röntgennabestraling van het operatieterrein (techniek als boven, veldgrootte  $12 \times 12$  c.m.<sup>2</sup>, dosis 800 r).

Nadien zijn rechts in den hals geen afwijkingen meer gevoeld, doch 2 jaren na het begin der behandeling ontwikkelden zich links in den hals kliermetastases. Ook deze worden geëxstirpeerd (microscopisch radicale operatie) en de hals met Röntgen nabestraald (zelfde techniek en veldgrootte als te voren). Totale dosis 400 r.

Sindsdien zijn  $\pm 3\frac{1}{2}$  jaar verlopen. Patient verkeert in goeden toestand en is tot heden vrij van ziekteverschijnselen. Wij kennen patient ruim 5 jaar.

Epicrise: een tongbasiscarcinoom wordt met Röntgen- en radiumbestraling tot verdwijning gebracht. De later zich bilateraal ontwikkelende halskliermetastases worden geëxstirpeerd, rechts na voorbestraling met Röntgen. Beide operatieterreinen worden met Röntgen nabestraald.

### Tonsiltumoren.

(Zie tabel III, blz. 104—111).

Van de 147 patienten met tonsiltumoren waren 117 mannen en 30 vrouwen. 132 patienten waren niet vooraf behandeld, 15 kwamen in toestand van recidief onder behandeling.

De leeftijdsbezetting volgt uit het algemeene overzicht (tabel III), grafiek I blz. 37 en uit onderstaande tabel.

Leeftijd	Aantal patienten	Carc.	lympho epith.	Sarcoom
20—39 jaar . . . . .	17	3	3	11
40—59 jaar . . . . .	75	44	4	27
60 jaar en ouder .	55	43	3	9

Ook hier blijkt dus weer, dat op jeugdigen leeftijd relatief veel sarcomen voorkomen, terwijl bij de oudere patienten de epidermoïde carcinomen verre de overhand hebben.

Vele patienten uit deze groep vertoonden gezwellen van groote uitgebreidheid, d.w.z. die niet tot de tonsilstreek beperkt waren, doch overgingen op naburige gebieden (palatum molle, tongbasis, etc.) of een dusdanige grootte hadden aangenomen, dat de fauces daardoor voor meer dan de helft was ingenomen.



De meeste patienten hadden reeds bij hun komst metastases, n.l. 104 van de 147. Van de 29 patienten met kleine tumoren hadden slechts 7, van de 118 met groote tumoren 36 geen metastases. Het meerendeel der patienten bestond dus uit zeker niet-operabelen en had een slechte prognose.

Ook hier kwamen weer zeer velen laat onder behandeling, slechts 46 binnen de 4 maanden, nadat het eerste symptoom zich had voorgedaan.

Type	Aantal	Alleen klinisch gedetermineerd
Epidermoid carcinoom van het huidtype .....	37	13
Epidermoid carcinoom van het slijmvliestype .....	39	8
Anepidermoid carcinoom <sup>1)</sup> .....	14	2
Lympho-epitheliale tumoren .....	10	1
Sarcomen .....	47	21 <sup>2)</sup>

Deze tabel toont reeds, dat de verdeeling weer geheel anders is dan bij de tongbasistumoren en meer gelijk op die der epipharynx tumoren, vooral wegens de vele sarcomen en het belangrijke aantal lympho-epitheliale gezwellen, welke respectievelijk zeer weinig gevonden werden of ontbraken bij de tongbasis- en epiglottistumoren.

Bij een deel van deze groep blijken de bekende aetiologische, exogene factoren een minder duidelijke rol te spelen. Na aftrek van 31, waarvan in dit opzicht niets bekend is, blijven er 116 over, waarvan 80 een positieve en 36 een „negatieve” anamnese hebben. Van deze 36 patienten (24 vrouwen en 12 mannen) leden er slechts 5 aan epidermoide carcinomen, de andere 31 hadden sarcomen, lympho-epitheliale tumoren, etc.

Bij de 80 patienten met positieve anamnese daarentegen, waren 56 epidermoide carcinomen. Hier komt dus weer een zekere samenhang tusschen exogene factoren in de aetiologie en de histologie der tumoren voor den dag.

<sup>1)</sup> Hierbij 2 transitionale cell tumoren.

<sup>2)</sup> Bij 11 hiervan was elders histologisch onderzoek verricht en de diagnose op sarcoom gesteld, welke diagnose niet door onzen patholoog-anatoom geverifieerd werd.

De hieronder volgende tabel (zie ook tabel C) laat zien, welke behandeling werd toegepast en bij hoeveel patienten.

Soort der behandeling	Aantal patiënten <sup>1)</sup>	Gunstig verlopen
Röntgen .....	53 (9)	8
Röntgen + radium .....	38	5
Röntgen + operatie .....	8 (1)	2
Röntgen + radium + operatie ...	29 (3)	7
Radium + operatie .....	5 (1)	1
Radium .....	9 (1)	1
Operatie .....	5 (5)	0
Totaal .....	147 (20)	24

De resultaten waren beter dan bij de tongbasistumoren (zie grafiek VI en bovenstaande tabel). De gemiddelde overlevingstijd is duidelijk langer, een gunstig verloop zagen wij bij 24 patienten.

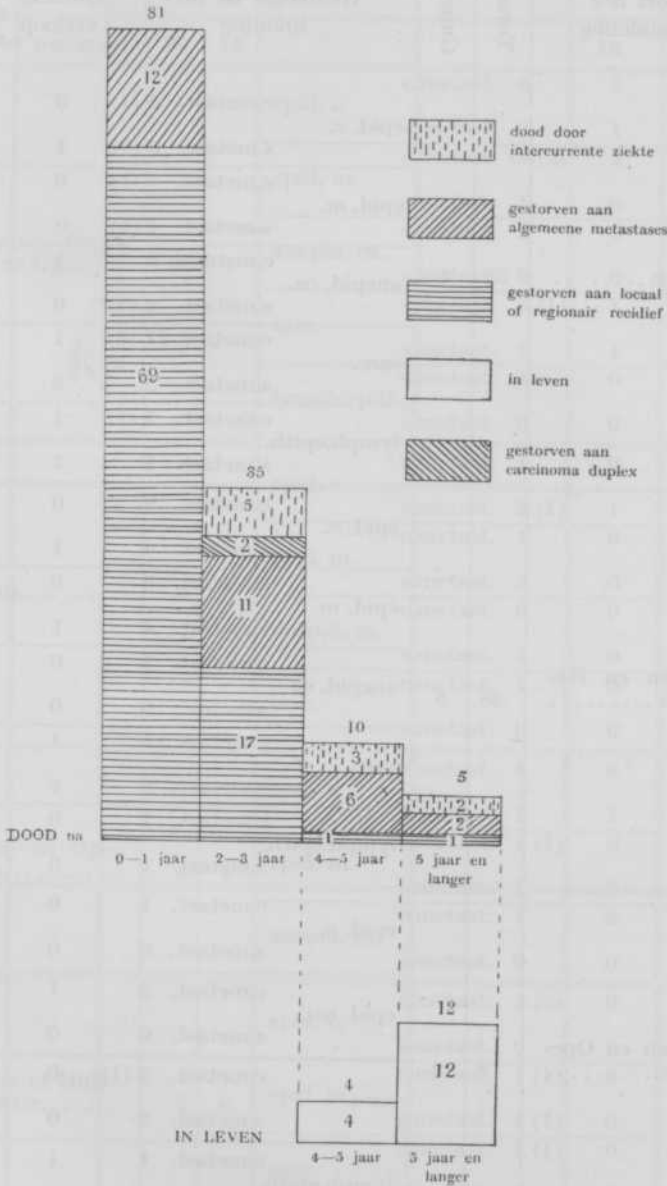
Langer dan 5 jaar na het instellen der behandeling zijn eind 1936 in leven: 13 patienten, resp. 16 jaar (sarcoom), 15 jaar (sarcoom), 15 jaar (sarcoom), 13 jaar (sarcoom), 13 jaar (sarcoom), 10 jaar (sarcoom), 10 jaar (lympho-epitheliale tumor), 9 jaar (epidermoid carcinoom van het huidtype), ruim 6 jaar (epidermoid carcinoom van het slijmvlietype), ruim 6 jaar (semi-epidermoid carcinoom), ruim 6 jaar (epidermoid carcinoom van het huidtype), 6 jaar (epidermoid carcinoom van het huidtype), 5 jaar (lympho-epitheliale tumor).

3 patienten zijn thans 4 jaar na het instellen der behandeling in leven en wel één met een sarcoom, één met een transitionale cell tumor en één met een epidermoid carcinoom van het huidtype.

Van de 5 patienten, die na meer dan 5 jaar gestorven zijn, stierven 3 aan algemeene metastaseering, resp. na 6 jaar (lympho-epitheliale tumor), 8 jaar en 17 jaar (beiden met epidermoid carcinoom). Vooral de ziektegeschiedenis van dezen laatsten patient, die nooit meer tumorsymptomen vertoond had, tot enkele maanden voor zijn dood, heeft ons zeer gefrappeerd. Hij kreeg klachten, die deden denken aan een maagcarcinoom. Dit werd niet gevonden, echter wel een algemeene metastaseering in het peritoneum; eens te meer wordt hierdoor aangetoond, dat ook lijders aan slijmvlies-carcinomen na zeer veel jaren nog door algemeene metastaseering

<sup>1)</sup> De tusschen haakjes geplaatste getallen geven de onvolledig behandelde aan. De onvolledig behandelde in de groepen met gecombineerde stralen- en operatieve therapie, zijn zij, bij wie de verrichte operatie niet radicaal was.

TONSILTUMOREN. 1)  
OVERLEVINGSTIJDEN.



1) Deze grafiek geeft den stand op het eind van 1935 weer.  
Thans zijn er 3 personen 4-5 jaar in leven en 13 langer dan 5 jaar.

Tabel C. Tonsiltumoren.

Soort der behandeling	Totaal	Gunstig	Histologie en uit- breiding	Gunstig verloop	On- gunstig verloop	
Röntgen .....	53	8	epid. c.	c.metast. 5 (1)	0	5
				s.metast. 3 (1)	1	2
			epid. m.	c.metast. 4 (1)	0	4
				s.metast. 1 (1)	0	1
			anepid. ca.	c.metast. 6	1	5
				s.metast. 2 (1)	0	2
			sarc.	c.metast. 21 (3)	1	20
				s.metast. 5	3	2
			lymph.epith.	c.metast. 5 (1)	1	4
				s.metast. 1	1	0
Röntgen en Ra- dium .....	38	5	epid. c.	c.metast. 8	0	8
				s.metast. 4	1	3
			epid. m.	c.metast. 6	0	6
				s.metast. 4	1	3
			anepid. ca.	c.metast. 3	0	3
				s.metast. 0	0	0
			sarc.	c.metast. 5	1	4
				s.metast. 6	2	4
			lymph.epith.	c.metast. 1	0	1
				s.metast. 1	0	1
Röntgen en Ope- ratie.....	8	2	epid. c.	c.metast. 1	0	1
				s.metast. 0	0	0
			epid. m.	c.metast. 2	1	1
				s.metast. 0	0	0
			sarc.	c.metast. 2 (1)	0	2
				s.metast. 2	0	2
			lymph.epith.	c.metast. 1	1	0
				s.metast. 0	0	0
<i>Transporteeren</i>	99	15		15	84	

Soort der behandeling	Totaal	Gunstig	Histologie en uitbreiding	Gunstig verloop	On-gunstig verloop				
<i>Per transport</i>	99	15		15	84				
Röntgen en Radium en Operatie	29	7	epid. c.	c.metast. 6	2	4			
				s.metast. 3	1	2			
			epid. m.	c.metast. 13 (2)	2	11			
				s.metast. 1	0	1			
			anepid. ca.	c.metast. 1	0	1			
				s.metast. 0	0	0			
			sarc.	c.metast. 3 (1)	1	2			
				s.metast. 1	1	0			
			lymph.epith.	c.metast. 1	0	1			
				s.metast. 0	0	0			
			Radium.....	9	1	epid. c.	c.metast. 1	0	1
							s.metast. 2 (1)	1	1
epid. m.	c.metast. 1	0				1			
	s.metast. 3	0				3			
anepid. ca.	c.metast. 0	0				0			
	s.metast. 1	0				1			
sarc.	c.metast. 1	0				1			
	s.metast. 0	0				0			
Radium en Operatie.....	5	1	epid. c.	c.metast. 1	0	1			
				s.metast. 1	1	0			
			epid. m.	c.metast. 1 (1)	0	1			
				s.metast. 1	0	1			
			anepid. ca.	c.metast. 1	0	1			
				s.metast. 0	0	0			
Operatie of Hulpoperatie.....	5	0	epid. c.	c.metast. 2 (2)	0	2			
				s.metast. 0	0	0			
			epid. m.	c.metast. 1 (1)	0	1			
				s.metast. 1 (1)	0	1			
			sarc.	c.metast. 1 (1)	0	1			
				s.metast. 0	0	0			
Totaal	147	24		24	123				

te gronde kunnen gaan. Eén patient stierf aan regionale metastases na 7 jaar; één aan een intercurrent lijden na 17 jaar. Van de 10 tusschen 3 en 5 jaar gestorven patienten bleven er 3 tot hun dood genezen, de anderen gingen op één na aan algemeene metastasering te gronde.

Voor de overige binnen 3 jaar gestorvenen, verwijs ik voor bijzonderheden naar grafiek VI en de overzichtstabel III (blz.104). De doodsoorzaak voor de 81 binnen het jaar gestorvenen was meestal locale of regionale uitbreiding; bij de 12, die aan algemeene uitzaaiing stierven, bestond deze bij 4 patiënten reeds bij hun komst. Vrijwel hetzelfde geldt voor de binnen 3 jaar gestorvenen, al zijn hierbij ook enkelen aan intercurrente ziekten of aan carcinoma duplex overleden, bij wie het behandelde gezwel genezen was gebleven.

Uit dit alles blijkt dus, dat de patienten, die binnen 3 jaar stierven, aan locale en regionale uitbreiding te gronde gingen, terwijl de later aan hun ziekte gestorvenen, bij genezen primairen tumor, bijna steeds aan algemeene metastases zijn overleden. We mogen daaruit besluiten, dat de behandeling in deze laatste gevallen een niet onbelangrijke levensverlenging gegeven heeft.

Bekijken we het ziekteverloop in verband met de uitbreiding bij den aanvang der behandeling, dan blijkt, zooals te verwachten was, dat ook hier een geringe uitgebreidheid en het ontbreken van metastases de kansen op succes doen stijgen (zie grafiek VII).

Immers van 7 zieken met kleine tumoren zonder metastases leeft 1 patient 16 jaar, 1 patiënt leeft bijna 5 jaar, 1 patient stierf na meer dan 5 jaar aan algemeene metastases, terwijl geen van hen recidief of regionale metastases kreeg.

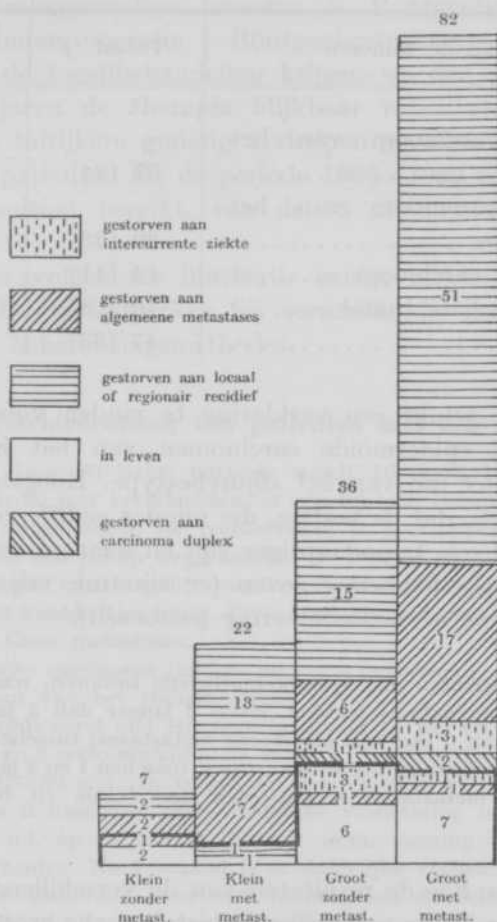
Van de 22 patienten met kleine tumoren *met* metastases, waarvan 2 reeds in het begin algemeene metastases hadden, leeft 1 patient ruim 6 jaar en is gezond. De overigen stierven allen op één na, die na meer dan 5 jaar aan metastases te gronde ging, hetzij binnen het jaar, hetzij binnen 3 tot 5 jaar, aan locale en regionale uitbreiding of algemeene metastases.

Van de 36 patienten met groote tumoren zonder metastases, — van welke echter 5 later metastases kregen, — leven er 5 langer dan 5 jaar. Twee hiervan werden met succes resp. voor lokaal recidief en kliermetastases, die zich later voordeden, geopereerd; 1 patient leeft langer dan 3 jaar; 2 patienten stierven na meer dan 5 jaar, resp. aan algemeene metastases en intercurrent lijden; 2 stierven tusschen 3 en 5 jaar aan intercurrent lijden, de rest stierf met uitzondering van 2 patienten, die resp. aan carcinoma duplex en intercurrent lijden, tusschen 1 en 3 jaar te gronde gingen, allen aan hun tumor, hetzij aan locale en regionale uitbreiding, hetzij aan algemeene metastases.

## GRAFIEK VII.

## TONSILTUMOREN.

Ziekteverloop in verband met grootte en uitbreiding,



Binnen de dikke lijn zijn de gunstig verloop gevallen.

Van de 82 patienten met groote tumoren *met* metastases, waarvan 5 reeds algemeene uitzaaiing hadden bij hun komst, leven langer dan 5 jaar, 6 patienten; leeft 1 patient langer dan 3 jaar; stierf 1 patient na meer dan 5 jaar aan algemeene uitzaaiing; stierven tusschen 3 en 5 jaar 1 patient aan intercurrent lijden en 4 patienten aan algemeene metastases. De anderen stierven hetzij binnen 1 jaar, hetzij binnen 3 tot 5 jaar aan locale of regionaire uitbreiding van den tumor of aan algemeene metastaseering, met uitzondering van 2 patienten, die tusschen 1 en 3 jaar aan intercurrente ziekte stierven en één, die in deze periode aan carcinoma duplex overleed.

Hoe de resultaten bij de verschillende groepen waren (zie ook grafiek IX, blz. 69), zij in enkele cijfers vermeld.

Type van de tumoren	Totaal <sup>1)</sup>	Met succes behandeld
Epidermoid carcinoom van het huidtype .....	37 (24)	7 (19 %)
Epidermoid carcinoom van het slijmvlietype .....	39 (28)	4 (10 %)
Anepidermoid carcinoom .....	14 (11)	1 (7 %)
Lympho-epitheliale tumor .....	10 (8)	3 (30 %)
Sarcoom .....	47 (33)	9 (19 %)

Het is niet gelukt een verklaring te vinden voor de betere resultaten bij epidermoide carcinomen van het huidtype, in vergelijking met die van het slijmvlietype. Hoogstens kunnen we onderstellen, dat de laatste, die minder gedifferentieerd zijn, hoewel gevoeliger, kwaadaardiger zijn en daarom waarschijnlijk meer metastases hebben gegeven (er zijn n.l. vrij veel lijdërs snel aan algemeene metastasering gestorven).

Van de 10 patienten met lympho-epitheliale tumoren, waarvan 8 reeds bij hun komst metastases hadden, leven 2 langer dan 5 jaar, 1 patient stierf na meer dan 5 jaar aan algemeene metastases; tusschen 3 tot 5 jaar stierf één patient aan algemeene metastases, tusschen 1 en 3 jaar 3 patienten aan algemeene metastases, 3 patienten aan locale en regionale uitbreiding.

Gaan we na, hoe de resultaten van de verschillende behandelingsmethoden bij de verschillende histologische groepen geweest zijn, dan blijkt uit tabel C, dat de uitsluitende Röntgenbestraling vrijwel alleen succes had bij meer voor stralen gevoelige tumoren (anepidermoide, lympho-epitheliale tumoren en sarcomen). Voor de epidermoide carcinomen gaf blijkbaar de combinatie van radiumbestraling (van den primairen tumor) + operatie (van de kliermetastases), gevolgd door nabestraling met Röntgen, de beste kansen.

<sup>1)</sup> Bij de tusschen () geplaatste getallen was reeds metastasering aanwezig.



Radium wordt over het algemeen alleen met succes toegepast voor genezing van den primairen tumor; voor kliermetastases van de stralengevoelige tumoren is Röntgenbestraling aangewezen; anders operatie + Röntgenbestraling.

Ook bij de tonsilbehandeling krijgen we den indruk, dat in de latere jaren de therapie blijkbaar rationeeler geweest is, blijkens de talrijkere gunstig verlopen gevallen sinds 1926 (n.l. van de 52 patienten uit de periode 1926—1932 werd bij 13 een gunstig resultaat bereikt, van de 95 uit het vorige tijdperk slechts bij 11).

Hieronder volgen ter illustratie eenige ziektegeschiedenissen uit verschillende tijdperken bij verschillende, met goed gevolg toegepaste, behandelingsmethodes.

#### Ziektegeschiedenissen van patienten met tonsiltumoren.

Z.G. 1590. Deze 61-jarige patiente wordt 16 April 1919 opgenomen. Zij heeft reeds 30 jaar keelklachten, er zijn bij haar eenige malen poliepen uit de keel weggenomen, de rechtertonsil is geëxstirpeerd. 5 maanden geleden is weer een poliep weggenomen. De tong is reeds 1 jaar dik.

Er is ter plaatse van de rechtertonsil een verzweerd gezwel, oneffen van oppervlak met knobbeltjes bezet. Er is een uitlooper naar mediaal en naar de pharynx. Geen metastases.

Microscopisch: carcinoom (nadere gegevens ontbreken). Klinisch: epidermoid-carcinoom van het slijmvliestype.

Patiente wordt eerst met Röntgen bestraald en wel op 4 kleine velden, 1 op de tonsil en 3 retro-mandibulair rechts. (Veldgrootte  $\pm 3 \times 3$  c.m.<sup>2</sup>, f.h.-afstand 21—30 c.m. In totaal 43 H =  $\pm 2150$  r).

Daar er na 2 maanden geen duidelijke verbetering is, wordt radium geapliceerd, n.l. op de tonsil, (filter 1 m.m. messing + gummi, totale dosis 528 mgr.uur). Na 1 maand is er duidelijke verbetering, waarna de nog aanwezige tumorrest weer met radium met de zelfde techniek behandeld wordt, (dosis: 289 mgr.uur radium).

Patiente is steeds gezond gebleven, zij stierf in 1935 aan pneumonie en diabetes, ruim 16 jaar na het begin der behandeling.

Epicrise: een patiente met een recidief van een tonsilcarcinoom, geneest na radium-applicatie, nadat de aanvankelijk toegepaste Röntgenbestraling weinig verbetering gebracht had.

Z.G. 1432. Deze patient, 54 jaar oud, komt 4 Januari 1923 ter behandeling. Hij heeft sinds 3 maanden pijn, uitstralend naar het oor en het achterhoofd. Hij heeft achter op de tong een verdikking gevoeld. Er is een gezwel, uitgaande van de tonsil rechts, overgaand op den mondbodem, vrij vast van consistentie, onregelmatig van oppervlak. Ook het achterste deel van de tong is geïnfiltrerd en vast. Er is rechts in den hals een noot-

grootte klierzwellings. Microscopisch: epidermoid-carcinoom van het slijm-vliestype.

Eerst word patient met Röntgen bestraald, vanuit een veld retromandibulair beiderzijds. (Techniek: f.h.-afstand 30 c.m., filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu + 1 m.m. Al. Spanning:  $\pm 180$  k.V. In totaal  $2 \times 40$  H =  $\pm 4000$  r).

Na 6 weken is de metastase in den hals verdwenen, er is echter in de tonsilstreek nog een carcinomateus ulcus. Dit wordt diathermisch geëxcedeerd, nadat te voren de carotis externa aan die zijde onderbonden is. Patient wordt 10 dagen later met Röntgen beiderzijds op den hals nabestraald. (Veldgrootte  $8 \times 8$  c.m.<sup>2</sup> Techniek als voren, tevens wordt met speculum tonsilstreek bestraald. Totale dosis 120 H = 6000 r.).

Ruim 1 jaar na het begin der behandeling ontwikkelt zich weer een kliermetastase rechts in den hals, die chirurgisch wordt verwijderd. Nabestraling volgt, n.l. hals r. en l., veldgrootte  $10 \times 10$  c.m.<sup>2</sup>, techniek als boven vermeld. Rechts 36 H, links 24 H, totale dosis  $\pm 3000$  r.

Kort hierna wordt nog een kaak-sequester (waarschijnlijk een gevolg van de intensieve bestraling) van de rechter-onderkaak operatief verwijderd. (Een dergelijke complicatie, hoe onaangenaam ook, komt bijna steeds weer in orde.)

Na 7 jaar stierf patient aan een pleuritis + pericarditis, bij de obductie werd nergens tumor gevonden.

Epicrise: een tonsilstreektumor met metastase wordt met Röntgen bestraald. De primaire tumor wordt daarna diathermisch geëxcedeerd, het operatieterrein nabestraald met Röntgen. Ten slotte groeien de metastatische halsklieren weer aan, waarna deze verwijderd, en het operatieterrein met Röntgen nabestraald wordt. Patient blijft daarna vrij van recidief of metastases, hetgeen ook bij obductie blijkt.

Z.G. 3782. Een 29-jarige vrouw komt 2 Februari 1927 ter behandeling. Zij heeft bijna een half jaar pijn bij slikken, later ook in het l. oor. De l. voorste pharynxboog vertoont een oppervlakkig ulcus met opgeworpen, vast geïnfiltreerde randen, reikend tot aan de tong. Ook de achterste boog is geïnfiltréerd. Er is een boongroote metastase l. in den hals, die vrij goed bewegelijk is. Microscopisch: epidermoid-carcinoom van het huidtype.

Patiënte krijgt radium tegen de tonsilloge (60 mgr. filter 1 m.m. lood +  $\frac{1}{2}$  m.m. staal en composition, omgeving beschermd door lood. Totale dosis 1800 mgr. uur).

Na 6 weken is de primaire tumor verdwenen, echter niet de klier. Deze wordt nog eenigen tijd geobserveerd, doch tenslotte geëxstirpeerd (microscopisch inderdaad een carcinoom). Het operatieterrein wordt met Röntgen nabestraald (veldgrootte  $8 \times 8$  c.m.<sup>2</sup>, f.h.-afstand 35 c.m., filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu + 1 m.m. Al. Spanning 180 k.V. Totale dosis 36 H = 1800 r).

Nadien is patiënte gezond gebleven. Wij kennen haar thans bijna 10 jaar.

Epicrise: een carcinoom van de tonsil wordt met radium genezen, de metastatische halsklieren worden geëxstirpeerd en het operatieterrein met Röntgen nabestraald. Genezing volgt.

Z.G. 4038. Een 48-jarige man komt 30 Januari 1930 ter behandeling met een, 5 weken, bestaande dikte aan den hals met pijn in de schouder en bij het slikken. De rechtersilstrreek is gezwollen, niet de tonsil zelf, deze draagt echter in het centrum een diepe, kratervormige, necrotisch beslagen zweer. De zwelling zet zich voort tot op het palatum molle. Er is rechts een eendenei-groote, vrij vaste klierzwelling, nog wel bewegelijk op de onderlaag. Microscopisch: semi-epidermoid carcinoom.

Eerst wordt de hals met Röntgen voorbestraald om de klierexstirpatie te kunnen uitstellen (veldgrootte  $12 \times 12$  c.m.<sup>2</sup>, f.h.-afstand 35 c.m., spanning 180 k.V. filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu + 1 m.m. Al. Dosis 800 r). In aansluiting daaraan wordt radium geapliceerd tegen de rechtersil in 2 velden (filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Fe +  $1\frac{1}{2}$  m.m. Au + composition. Totale dosis 1825 mgr. uur).

Na 1 maand is het amandelgezwel verdwenen, van de halsklier is dan nog een tuinboon-groote rest over. Halsklierexstirpatie r. wordt gevolgd door Röntgennabestraling, met dezelfde techniek als bij de voorbestraling, dosis 700 r. Juist 1 jaar na het begin der behandeling wordt l. een halskliermetastase gevonden, exstirpatie volgt, echter niet zoo uitgebreid als rechts (m. st. cl. mast. blijft intact).

Weer Röntgennabestraling, thans l. hals 800 r. Binnen een jaar wordt l. in de hals een recidief van klieren gevonden en deze geëxstirpeerd (in tegenstelling met vroeger, thans zuiver locale excisie). De wond wordt met radium nabestraald, filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Fe +  $1\frac{1}{2}$  m.m. Au + gummi, totale dosis 1200 mgr. uur radium.

Een jaar later opnieuw klierrecidief l., nu laag op de m.splenius; ook dit wordt geëxstirpeerd, gevolgd door nabestraling (bij veldgrootte  $8 \times 8$  c.m.<sup>2</sup>, 500 r). Na een maand wordt l. supraclaviculair een metastatische klier weggenomen, weer 800 r l. als nabestraling. Kort hierop wordt weer een kliertje distaal van het laatst geëxstirpeerde gevonden. Hierin wordt radium gespickt, dosis 300 mgr. uur.

Sindsdien zijn bijna weer 4 jaar verlopen. Patient is tot heden goed gebleven. Wij kennen hem thans 7 jaar.

Epicrise: na voorbestraling van halskliermetastases wordt de primaire tonsiltumor met radium behandeld. Daarna klierexstirpatie met Röntgennabestraling van het operatierrein. Ruim 1 jaar later worden aan de contra-laterale zijde in den hals metastases gevonden. Deze worden minder radicaal verwijderd, waarna eenige malen klierrecidief volgt, dat operatief en met Röntgenbestraling wordt behandeld. Tenslotte wordt een metastatische klier niet geëxstirpeerd, doch alleen met radium gespickt. Sindsdien hebben zich geen verschijnselen van recidief meer voorgedaan. Dit geval met zijn atypische localisatie van kliermetastases o.a. op de m. splenius leert, dat ook daar, waar eenige malen recidief optreedt, mits men waakzaam blijft, en met alle ten dienst staande middelen hier tegen strijdt, tenslotte nog wel eens succes te bereiken valt.

Z.G. 5087 betreft een patient, 56 jaar oud, die 25 Augustus 1932 ter behandeling komt, klagende over niet bloederige slijmafscheiding in de keel. Er is een dikte links in den hals ontstaan. Uitgaande van de linker-

voorste pharynxboog wordt een ruim kastanje-groote, gladde, vrij weeke tumor gevonden, rose van kleur, naar beneden reikend tot aan de tongbasis. De achterste pharynxwand is vrij. Er worden beiderzijds in den hals gezwollen klieren gevonden, rechts minder groot dan links, waar ze tot pruim-groot zijn. Microscopisch: transitionalell tumor.

Patient wordt met Röntgen bestraald (r. hals veldgrootte  $12 \times 12$  c.m.<sup>2</sup>, f.h.-afstand 35 c.m., filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu +  $\frac{1}{2}$  m.m. Al.) l. hals veldgrootte  $12 \times 12$  c.m.<sup>2</sup>, f.h.-afstand 35 c.m., filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu +  $\frac{1}{2}$  m.m. Al. Spanning 180 k.V. 1200 r per veld. Totale dosis 2400 r).

Na  $1\frac{1}{2}$  maand zijn de primaire tumor en de metastatische klieren geheel verdwenen. Na enkele maanden worden l. supraclaviculair metastases gevonden, hierop wordt Röntgenbestraling toegepast (techniek en veldgrootte als te voren, dosis 2000 r). Er blijft supraclaviculair een erwt-groote rest over, zoodat nog eens met Röntgen bestraald wordt (2 Januari 1933, zelfde techniek, 1200 r). Sindsdien is patient vrij van tumorsymptomen geweest. Wij kennen hem thans ruim 4 jaar.

Epicrise: een transitionalell carcinoom van de linkertonsil met dubbelzijdige halskliermetastases wordt met Röntgen bestraald. Ook later opgetreden supraclaviculaire klieren worden met Röntgenstralen behandeld. *De hier toegepaste Röntgenbehandeling vormt, met zijn vrij groote totale dosis een overgang naar de z.g. „gefractioneerde” Röntgenbehandeling met groote totale dosis (gewijzigde methode Coutard).* Achteraf gezien ware het in verband met de uitgebreidheid van de klieren l. beter geweest, hier een grooter Röntgenveld te kiezen, waarschijnlijk zouden dan de later nog bestraalde supraclaviculaire klieren de eerste keer reeds bestreden zijn. Aan de andere kant is het soms gevaarlijk met het oog op de sterke reacties, zeer groote velden te geven. Wij moeten hier onze beslissing voor ieder geval afzonderlijk nemen, afhankelijk van de uitgebreidheid der klieren, maar ook terdege rekening houdend met den algemeenen toestand van den patient.

**Tumoren van de hypopharynx en meso-pharynx, met andere dan tot dusver genoemde localisatie (tumoren van de exolarynx).**

(Zie tabel IV, blz. 112—119).

Hieronder vallen alle patienten met aandoening van den zijdelingschen en achtersten pharynxwand, de larynxingang, de sinus piriformis en omgeving en tenslotte de hypopharynx. De op deze plaatsen gezetelde tumoren zijn daarom tot één groep vereenigd, omdat zij de zelfde histologische beelden vertoonen, en dit gebied ook in anatomischen zin, vrijwel één geheel vormt.

In totaal werden 158 patienten behandeld, waaronder slechts 20 vrouwen. In overeenstemming hiermee vinden wij weer de uitwendige factoren, als rooken, drinken en lues in de voorgeschiedenis zeer dikwijls aanwezig (slechts bij 2 van de 138 mannen werd een negatieve anamnese opgenomen; bij 7 was niets bekend,

terwijl deze onder de 20 vrouwen steeds negatief was). Voor het feit, dat ondanks het ontbreken van een positieve anamnese wat betreft lues, alcohol en tabak, toch bij 20 vrouwen zich een carcinoom van de pharynx vormde, werd later een verklaring gevonden. Deze vrouwen vertoonen n.l. een bijzonder constitutioneel type, dat gekenmerkt is door een neiging tot oesophagospasmen, slijmvliesatrophieën en hypochrome anaemie. Op den bodem daarvan ontstaat nu waarschijnlijk het carcinoom en wel op vrij jeugdigen leeftijd, (zie publicatie Dr. W. F. WASSINK, die eerstdaags verschijnt in het „Bulletin du Cancer“). Ook van Engelsche zijde is op deze localisatie van carcinoom bij vrouwen speciaal gewezen, o.a. door TURNER.

Er kwamen slechts 3 patienten met recidief ter behandeling; dit zeer kleine aantal wordt verklaard door het zeer kwaadaardig verloop van deze gezwellen.

Ook de verdeling van de patienten over de drie leeftijds-groepen (zie grafiek I, blz. 37) wijst op het ontstaan van deze gezwellen op ouderen leeftijd, tenminste bij de mannen. De theorie, dat de exogene factoren (chronische prikkels) de oorzaak vormen, is hiermede volkomen in overeenstemming. De vrouwen daarentegen krijgen haar carcinomen juist op vrij jeugdigen leeftijd (andere aetiologie).

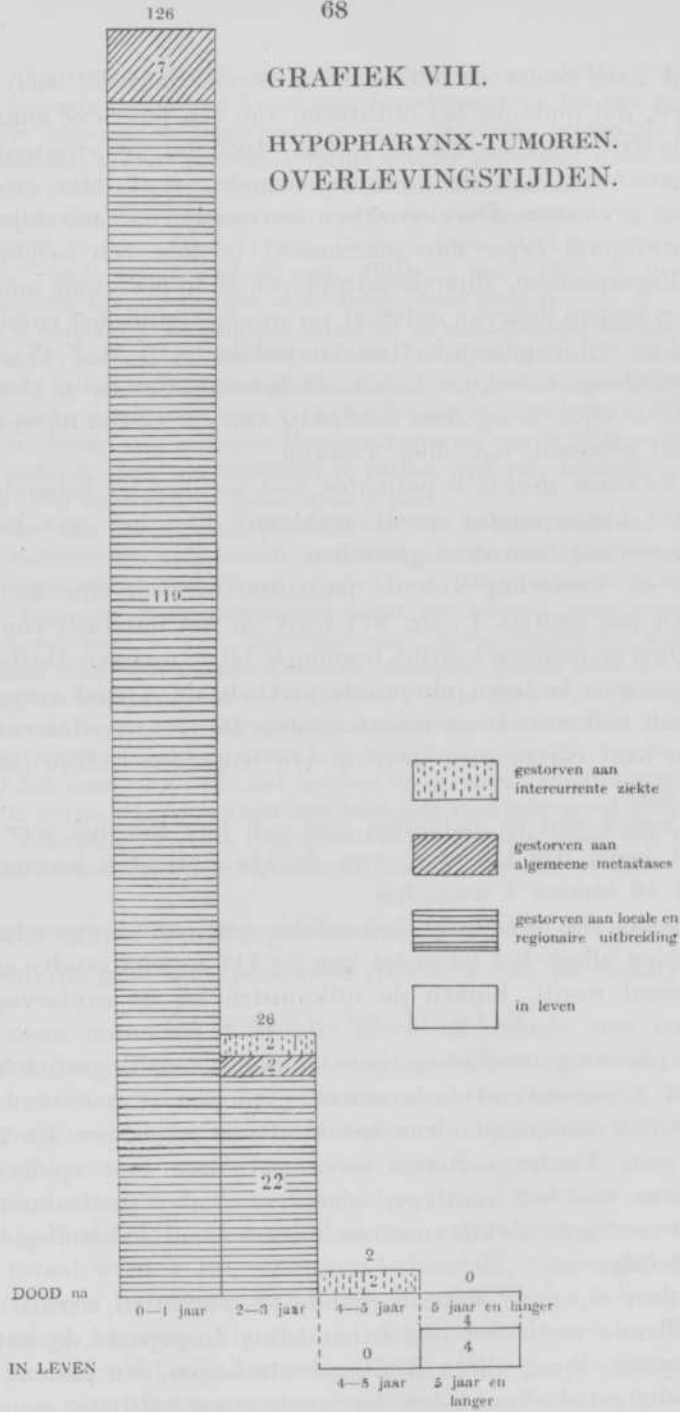
De komst van de patienten viel ook hier dikwijls zeer lang na het begin der klachten, van de 158 patienten kwamen er slechts 46 binnen 4 maanden.

Zelfs als de onvolledig behandelde patienten uitgeschakeld worden en alleen het levenslot van de 117 overblijvenden nader beschouwd wordt, blijken de uitkomsten bij de exolaryngeale tumoren zeer slecht. Er leven slechts 4 patienten meer dan 5 jaar (zie voor overlevingstijden en doodsoorzaak grafiek VIII) en wel 1 patient met een sarcoom 15 jaar, 3 patienten met epidermoide carcinomen van het huidtype respectievelijk 11, 9 en 6 jaar. Verder verloren we 2 patienten met epidermoid carcinoom van het huidtype, zonder recidief of metastase, aan een intercurrente ziekte tusschen 3 en 5 jaar na het begin der behandeling.

Bij deze 6, met succes behandelde, patienten werden zeer verschillende methodes van behandeling toegepast: de patient met sarcoom kreeg alleen Röntgenbestralingen, één patient met carcinoom werd door totale larynxpharynxstirpatie genezen;

GRAFIEK VIII.







HYPOPHARYNX-TUMOREN.  
OVERLEVINGSTIJDEN.



VERDEELING NAAR HISTOLOGISCH TYPE,  
gunstig en ongunstig verloop.

HYPOPHARYNXTUMOREN

TONSILTUMOREN

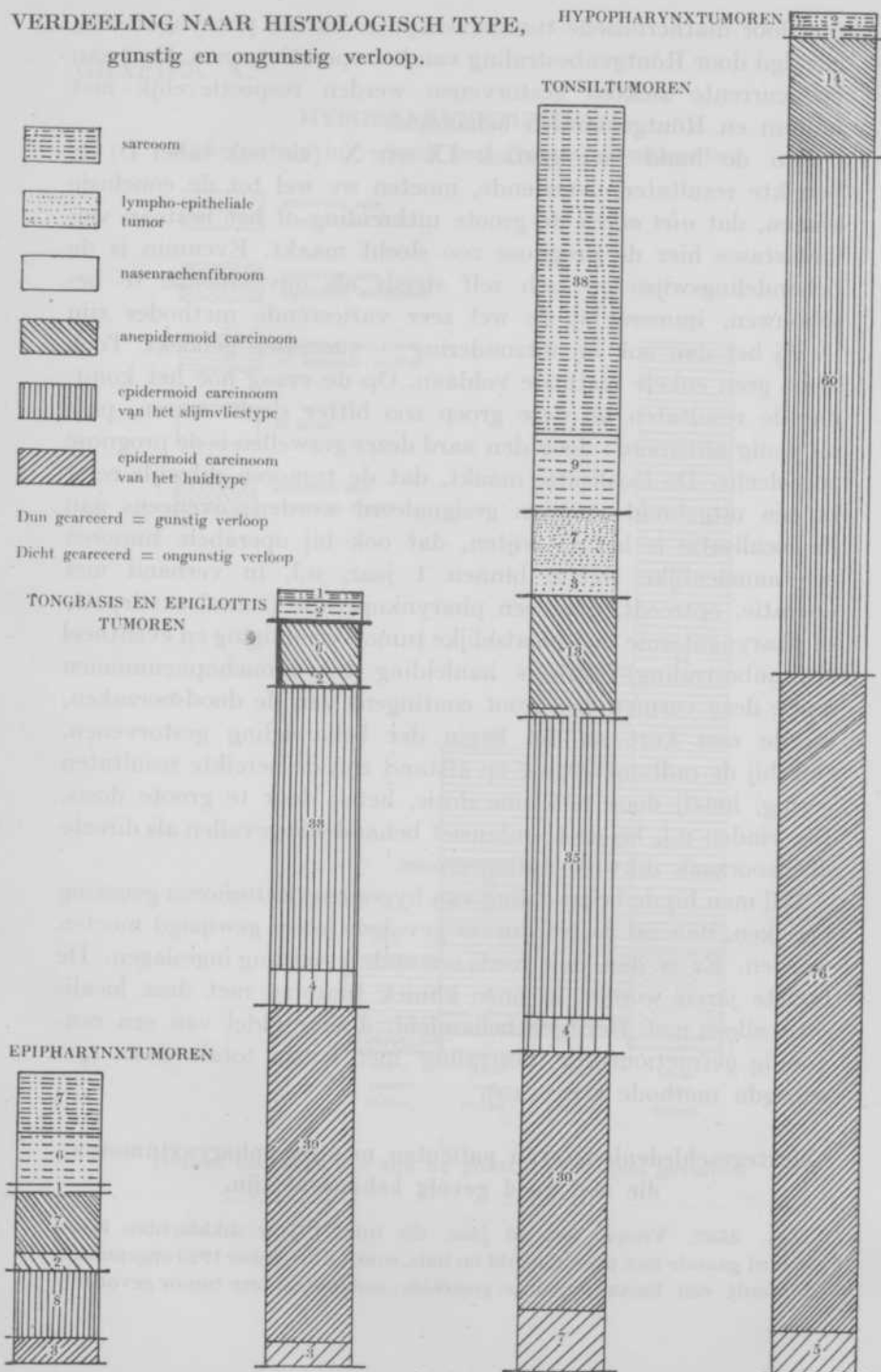
-  sarcoom
-  lympo-epitheliale tumor
-  nasenrachenfibroom
-  anepidermoid carcinoom
-  epidermoid carcinoom van het slijmvlies type
-  epidermoid carcinoom van het huidtype

Dun gearceerd = gunstig verloop

Dicht gearceerd = ongunstig verloop

TONGBASIS EN EPIGLOTTIS TUMOREN

EPIPHARYNXTUMOREN



één door diathermische tumorexstirpatie na een pharyngotomie, gevolgd door Röntgenbestraling van het operatieterrein. De 2 aan intercurrente ziekten gestorvenen werden respectievelijk met radium en Röntgenstralen behandeld.

Aan de hand van grafiek IX en X (zie ook tabel D) de bereikte resultaten overziende, moeten we wel tot de conclusie komen, dat *niet alleen* de groote uitbreiding of het bestaan van metastases hier de prognose zoo slecht maakt. Evenmin is de behandelingswijze op zich zelf steeds als onvoldoende te beschouwen, immers bij de wel zeer varicerende methodes zijn — zij het dan ook bij uitzondering — successen geboekt. Toch heeft geen enkele methode voldaan. Op de vraag hoe het komt, dat de resultaten bij deze groep zoo bitter slecht waren, past als eenig antwoord: door den aard dezer gezwellen is de prognose zoo slecht. De localisatie maakt, dat de tumoren dikwijls eerst in een uitgebreid stadium gesignaleerd worden; eveneens aan de localisatie is het te wijten, dat ook bij operabele tumoren een aanzienlijke sterfte binnen 1 jaar, n.l. in verband met operatie, optreedt, daar een pharynxoperatie (totaal exstirpatie of pharyngotomie met plaatselijke tumorvernietiging en eventueel radiumbestraling) dikwijls aanleiding tot bronchopneumonien geeft; deze vormen een groot contingent van de doodsoorzaken, bij de zeer kort na het begin der behandeling gestorvenen. Ook bij de radiumtherapie op afstand zijn de bereikte resultaten gering, hetzij door te kleine dosis, hetzij door te groote dosis. We vinden n.l. bij de te intensief behandelde gevallen als directe doodsoorzaak dikwijls radionecroses.

Wil men bij de behandeling van hypopharynxtumoren genezing bereiken, dan zal de tot dusver gevolgde koers gewijzigd moeten worden. Er is dan ook reeds een andere richting ingeslagen. De laatste jaren worden in onze kliniek tumoren met deze localisatie alleen met Röntgen behandeld, door middel van een eenvoudig gefractioneerde bestraling met hooge totale dosis (gewijzigde methode COUTARD).

#### Ziektegeschiedenissen van patiënten met hypopharynxtumoren, die met goed gevolg behandeld zijn.

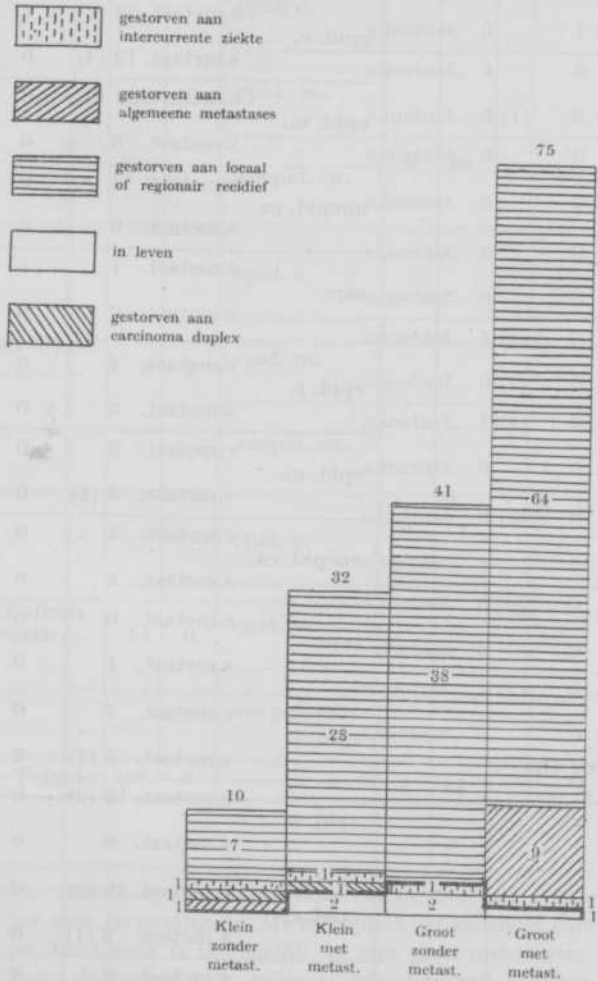
Z.G. 3567. Vrouw van 56 jaar, die ruim 1 jaar slikklachten heeft, gepaard gaande met pijn in hoofd en hals, wordt 21 October 1925 opgenomen. Er wordt een kastanje-groote, gesteelde, carcinomateuze tumor gevonden,



## GRAFIEK X.

## HYPOPHARYNXTUMOREN.

Ziekteverloop in verband met grootte en uitbreiding.



Binnen de dikke lijn zijn de gunstig verlopen gevallen.

Tabel D. Hypopharynx tumoren.

Soort der behandeling	Totaal	Gunstig	Histologie en uitbreiding	Gunstig verloop	On-gunstig verloop	
Röntgen .....	53	2	epid. c.	c.metast. 22 (7)	1	21
				s.metast. 12 (4)	0	12
			epid. m.	c.metast. 11 (4)	0	11
				s.metast. 3	0	3
			anepid. ca.	c.metast. 4	0	4
				s.metast. 0	0	0
			sarc.	c.metast. 1	1	0
				s.metast. 0	0	0
Röntgen en Radium .....	17	0	epid. c.	c.metast. 4	0	4
				s.metast. 3	0	3
			epid. m.	c.metast. 3	0	3
				s.metast. 3 (1)	0	3
			anepid. ca.	c.metast. 1	0	1
				s.metast. 2	0	2
			sarc.	c.metast. 0	0	0
				s.metast. 1	0	1
Röntgen en Operatie .....	15	2	epid. c.	c.metast. 2	0	2
				s.metast. 3 (1)	2	1
			epid. m.	c.metast. 10 (3)	0	10
				s.metast. 0	0	0
Röntgen, Radium en Operatie ...	23	0	epid. c.	c.metast. 10 (2)	0	10
				s.metast. 2 (1)	0	2
			epid. m.	c.metast. 8	0	8
				s.metast. 2	0	2
			anepid. ca.	c.metast. 1	0	1
				s.metast. 0	0	0
<i>Transporteeren</i>	108	4		4	104	

Soort der behandeling	Totaal	Gunstig	Histologie en uitbreiding	Gunstig verloop	On-gunstig verloop
<i>Per transport</i>	108	4		4	104
Radium.....	28	2	epid. c. c.metast. 7	1	6
			s.metast. 6	1	5
			epid. m. c.metast. 4	0	4
			s.metast. 6 (1)	0	6
			anepid. ca. c.metast. 3	0	3
			s.metast. 2	0	2
Radium en Operatie.....	8	0	epid. c. c.metast. 3	0	3
			s.metast. 0	0	0
			epid. m. c.metast. 1 (1)	0	1
			s.metast. 3 (1)	0	3
			anepid. ca. c.metast. 1 (1)	0	1
			s.metast. 0	0	0
Operatie of alleen hulp-operatie..	14	0	epid. c. c.metast. 4 (4)	0	4
			s.metast. 3 (3)	0	3
			epid. m. c.metast. 6 (6)	0	6
			s.metast. 0	0	0
			anepid. ca. c.metast. 1 (1)	0	1
			s.metast. 0	0	0
<b>Totaal</b>	<b>158</b>	<b>6</b>		<b>6</b>	<b>152</b>

zich uitstrekkend links op den achterwand van de pharynx, van den oesophagusgang tot den larynxingang. Microscopisch: epidermoid carcinoom van het huidtype. De tumor is bewegelijk, er zijn geen metastases. Therapie: pharyngotomie, de tumor kan radicaal geëxstirpeerd worden. Ongeveer 3 weken na de operatie wordt patiente met Röntgen nabestraald links op den hals, (veldgrootte  $8 \times 8$  c.m.<sup>2</sup>, f.h.-afstand 35 c.m., filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu + 1 m.m. Al. Spanning 180 k.V. Totale dosis 32 H =  $\pm$  1600 r).

Patiente kreeg een strictuur ter plaatse van den tumor, die opgerekt moest worden. Daar het slikken moeilijk bleef, werd er een maagfistel aangelegd. Tot heden geniet patiente een goede gezondheid (er is eenige

jaren geleden een plastiek verricht, waarna patiente aanvankelijk weer goed slikken kon, echter trad na eenigen tijd opnieuw strictuurvorming op. Wij kennen deze patiente thans 11 jaar.

Epicrise: een dergelijke „gelukke operatie” is bij uitzondering mogelijk, en wel alleen dan, wanneer de tumor nog volkomen bewegelijk en dus niet in de diepte geïnfiltréerd is, en ook dan nog moet rekening gehouden worden met postoperatieve sterfte aan bronchopneumonie, zoodat, bij veelal verzwakte, oude mienschen, deze operatie dikwijls uit dit oogpunt niet meer in overweging genomen wordt.

Z.G. 3028. Patient wordt 2 Mei 1927 opgenomen, hij heeft sinds 2 jaar een vreemd gevoel in den mond, geen slikklachten. Een half jaar geleden werd een tumor in de keel gevonden. Er is een carcinoom van den sinus piriformis l. met verdikking van het l. arytaenoid, de l. stemband staat vrijwel stil. Er worden geen metastases gevonden. Patient wordt behandeld met radium en wel 130 mgr. Ra. gedurende 72 uur, geapliceerd l. op den hals ter plaatse van den sinus piriformis, afstand van 0,8 c.m. (vilt), filter 1 m.m. Pb +  $\frac{1}{2}$  m.m. Pt + gummi; 50 mgr. Ra. gedurende 100 uur submandibulair l., weer op afstand van 0,8 c.m. (vilt), filter  $1\frac{1}{2}$  m.m. Au +  $\frac{1}{2}$  m.m. Fe + gummi; totale dosis 14360 mgr. uur.

Na een maand was de tumor verdwenen. Patient is steeds in goeden toestand gebleven, tot hij na 4 jaar stierf ten gevolge van een aneurysma aortae.

Z.G. 4148. Deze patient wordt 22 Augustus 1930 ter behandeling opgenomen. Hij heeft sinds eenige maanden het gevoel, dat er iets in de keel zit. Er wordt op zij van het r. arytaenoid in de sinus piriformis een rose gekleurde, papillomateuze tumor gevonden, de arytaenoiden zijn evenals de stembanden goed bewegelijk. Er is r. onder de kaakhoek een gezwollen klier te voelen. Microscopisch: vermoedelijk epidermoid carcinoom. Patient wordt met radium bestraald. (Een halskraag wordt gemaakt van een wasmengsel van 1 c.m. dikte; hierop wordt het radium geplaatst; filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Fe + 3 m.m. Cu + wasmengsel, totale dosis 16805 mgr. uur radium).

Na 2 maanden zijn zoowel de primaire tumor als de halsklier verdwenen. Behalve een z.g. Späteffect aan den hals na een jaar, dat weer genas, heeft zich geen afwijking meer bij patiënt voorgedaan. Wij kennen hem ruim 6 jaar.

Epicrise: In deze beide gevallen is een carcinoom van de hypopharynx genezen door radiumapplicatie op afstand.

Tenslotte wil ik onze behandelingsresultaten vergelijken met die van statistieken, afkomstig uit andere centra, die over ongeveer de zelfde periode loopen.

Er zijn weinig groote statistieken bekend en dit is ook begrijpe-

lijk, immers de resultaten zijn overal verre van fraai geweest en terecht is men huiverig voor publicatie daarvan. Geheel anders wordt het, als men een sterke selectie gaat toepassen bij het in behandeling nemen en slechts een gering percentage van de patiënten, die voor onderzoek komen, behandelt, zoals b.v. gebeurt in de Mayo Clinics. De daar bereikte gunstige resultaten ziet men echter in heel ander licht, als men bij de berekening van de genezingspercentages alle geobserveerde patiënten meetelt. In onderstaande tabel vindt men de cijfers van verschillende auteurs, waarbij het aantal gunstig verlopen gevallen volgens de zelfde criteria als de mijne uit het totale aantal berekend zijn. De patienten in andere statistieken, die nog geen 3 jaar leefden na het begin der behandeling, zijn uit dit overzicht geëlimineerd.

#### Gunstig verlopen gevallen.

	Tonsil carcinoom	Tonsil <sup>1)</sup> sarcoom	Mesopha- ryn- x carcinoom	Mesopha- ryn- x sarcoom	Maligne epipharynx tumor	Maligne hypopharynx tumor
BERVEN <sup>2)</sup> . . . .	10 % (4 op 42 gev.)	46 % (18 op 39 gev.)	—	—	—	—
NEW and CHILDREY <sup>2)</sup> .	—	—	5 % (9 op 174 gev.)	19 % (6 op 32 gev.)	—	—
DUFFY . . . . .	13 % (16 op 122 gev.)	—	—	—	—	—
ZUPPINGER . . .	0 % (19 gev.)	0 % (8 gev.)	2 % (2 op 96 gev.)	11 % (1 op 9 gev.)	9 % (3 op 32 gev.)	0 % (120 gev.)
Antoni van Leeuwenh.huis	13 % (12 op 90 gev.)	21 % (12 op 57 gev.)	12 % (21 op 176 gev.)	23 % (14 op 60 gev.)	26 % (9 op 34 gev.)	4 % (6 op 158 gev.)
EDLING <sup>2)</sup> . . . .	—	—	—	—	—	20 % (2 op 10 gev.)
COUTARD <sup>2)</sup> . .	26 % (12 op 46 gev.)	—	—	—	—	15 % (14 op 98 gev.)

<sup>1)</sup> Bij de tonsilsarcomen zijn in deze tabel de lympho-epitheliale tumoren opgenomen.

<sup>2)</sup> BERVEN behandelde met radium- en Röntgenstralen, soms gecom-

Uit bovenstaande statistiek blijkt, dat de behandelingsresultaten van maligne pharynxtumoren in onze kliniek over de jaren 1915—1932 stellig vrij gunstig genoemd mogen worden, vergeleken met die uit centra, waar de methodes, gelijkend op de onze, worden gebruikt. De resultaten van COUTARD en EDLING zijn zeker veel gunstiger, al is het aantal behandelden van EDLING te klein om de genezing in procenten te kunnen uitdrukken. Dit geldt ook voor sommige rubrieken, zooals b.v. die van het sarcoom van de tonsil, waar in alle statistieken de totale cijfers te klein zijn voor een omrekening in percentages. Nergens stemmen de resultaten tot tevredenheid en in absoluten zin is dan ook verbetering dringend gewenscht.

---

bineerd met operatie van klieren of coagulatie van den primairen tumor, ik nam het totaal van twee statistieken uit twee verschillende perioden.

NEW en CHLDREY passen sterke selectie toe, zij behandelden slechts 32 % van hun patiënten met tonsil- en oropharynxtumoren. Deze behandeling bestond uit excisie of cauterisatie van den primairen tumor, Röntgen- en radiumbestraling, zoowel van den primairen tumor als van metastases. Ook werd klierextirpatie verricht.

De patienten van EDLING zijn met telerradiumtherapie behandeld, die van COUTARD met uitsluitend Röntgenbestraling, volgens een bepaalde, reeds eerder genoemde, methodiek.

Bij het beschouwen van de behandelingsresultaten van de beide laatste moeten wij in het oog houden, dat hun methodes geheel afwijken van die der andere auteurs.

### HOOFDSTUK III.

#### EIGEN ERVARINGEN BIJ LIJDERS AAN KWAADAARDIGE GEZWELLEN IN DE KEEL, BEHANDELD MET EENVOUDIG GEFRATIONEERDE HOOGHE DOSES RÖNTGENSTRALEN (GEWIJZIGDE METHODE VAN COUTARD).

Zooals reeds eerder werd vermeld, zijn wij ongeveer in 1932 begonnen met een nieuwe bestralingsmethode bij onze patienten met kwaadaardige gezwellen van de keel. Wij kwamen hier toe, omdat wij niet tevreden waren met de tot dusverre bereikte resultaten, terwijl aan den anderen kant de publicaties van COUTARD een aansporing vormden tot het inslaan van nieuwe wegen.

Op grond van de volgende, vroeger uitvoeriger besproken, feiten, wijzigden wij de methode van COUTARD.

Selectieve werking van harde Röntgenstralen is niet bewezen en voorloopig onwaarschijnlijk. Noch spanningen boven de 150 k.V., noch zware filters, geven een vermeerdering van de dieptedosis van eenige beteekenis. Men kan dus volstaan met een k.V. van 180 en b.v. een filter van  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu + 1 m.m. Al = halveeringsdikte 0,95 m.m. Cu.

Een grootere differentieele werking op tumorcellen dan op normale weefsels, door protraheeren, achten wij onbewezen, zeer groote focus-huid-afstand en zeer zware filters zijn dus niet noodig.

Daarentegen achten wij aan een bestraling met geringe intensiteit de volgende, zeer groote bezwaren verbonden:

- 1e. de patient moet uren lang in de zelfde houding blijven liggen,
- 2e. de bestraling kost zeer veel tijd, zoowel aan patienten, als aan behandelend personeel,
- 3e. deze bestraling is in economisch opzicht onnoodig kostbaar, omdat slechts een deel der opgewekte Röntgenenergie wordt benut.

Onze bestralingsmethode voldeed aan de volgende voorwaarden:

spanning . . . . .	180 k.V.
stroomsterkte . . . . .	3—4 m.A.
focus-huidafstand . . . . .	35 à 40 c.m.
minuutdosis . . . . .	20 r op de huid.
filter . . . . .	$\frac{1}{2}$ m.m. Cu + 1 m.m. Al.
aantal velden . . . . .	2—4.
veldgrootte . . . . .	(afhankelijk van de uitbreiding en de zetel der tumoren): $8 \times 8$ c.m. <sup>2</sup> ; $12 \times 12$ c.m. <sup>2</sup> ; $15 \times 15$ c.m. <sup>2</sup>
dagelijksche dosis . . . . .	200—400 r.
totale dosis . . . . .	gemiddeld 3000 r (1900—4000 r) per veld, afhankelijk van aantal velden en veldgrootte, tot een totale dosis van 3200 r—9300 r.
totale behandelingsduur	9—39 dagen.

De in het Nederlandsch Kankerinstituut gebruikte focus-huidafstand is wat kleiner dan de door COUTARD gebruikte, de hierdoor te verkrijgen diepte-dosis is echter zóó weinig minder, (en zeker voldoende voor bestralingen van een smal orgaan, als de hals is), dat deze geen integreerende verandering inhoudt. Wel is van belang, dat hierdoor de intensiteit groter wordt en dus het protraheeren vervalt (zie boven).

Over het algemeen hebben wij steeds 2 „halsvelden” gegeven, soms nog een bijveld op supraclaviculaire metastases. Alleen bij de patienten met epipharynxtumoren hebben wij meestal 4 velden geapliceerd, n.l. ook nog 2 „slaapvelden”.

Meestal werd beiderzijds de zelfde veldgrootte gebruikt, (soms aan den kant, waar de tumor gelocaliseerd was en waar soms uitgebreide metastases waren, een grooter veld), welke velden veelal aan beide zijden met de zelfde totale dosis belast werden.

De totale dosis was afhankelijk:

- a. van de stralengevoeligheid van den tumor; maatstaf was hierbij de klinische en histologische diagnostiek en de geregelde contrôle op het kleiner worden van den tumor.



- b. van de dagelijksche dosis (bij een kleine dagelijksche dosis werd er dikwijls een wat grootere totale dosis gegeven).
- c. van de reactie van huid en slijmvliezen.
- d. van den algemeenen toestand van den patient.

Na wat er in vroegere hoofdstukken gezegd is, kan ik over punt *a* kort zijn. Patientien met sarcomen, lympho-epitheliale en anepidermoide tumoren werden met een kleinere dosis behandeld dan patientien met epidermoide carcinomen. Een snel reageerend carcinoom van het slijmvlietype werd weer minder bestraald dan een tumor van sterk verhoornend huidtype.

b. Op grond van experimenten (REISNER) en klinische ervaring weet men, dat bij kleine fracties, om de zelfde uitwerking te kunnen bereiken, grootere totale doses gegeven moeten worden. Evenzeer weet men, dat de tolerantie van de gezonde weefsels bij kleine fracties grooter is en men dus in totaal meer geven kan.

c. In het algemeen hebben wij de zelfde reactie gezien, als door COUTARD en o.a. SARASIN beschreven wordt, doch niet bij iedereen komt de reactie op den zelfden tijd na het einde der bestraling en is ze even sterk.

COUTARD beschrijft de z.g. epithelitis van de slijmvliezen (door ons mucositis genoemd), die 13 dagen na den aanvang der bestraling begint en na 26 dagen weer genezen is. Men ziet daarbij, dat in het bestraalde gebied de slijmvliezen met een fibrineus beslag bedekt zijn, nadat tevoren roodheid en zwelling bemerkt is. Deze reactie geeft den patient slikbezwaren, die soms zoo groot zijn, dat de voedselopname er onder lijdt. In dergelijke gevallen gaan wij, als analgetica niet voldoende werken en ook vloeibaar voedsel niet of ternauwernood opgenomen wordt, over tot sondevoeding. Bij uitzondering en dan alleen nog bij lijders aan diepe hypopharynxtumoren, is het noodig geweest een maagfistel aan te leggen.

De reactie van de huid, door COUTARD epidermitis genoemd, treedt op  $\pm$  26 dagen na het begin der bestraling en is na 42 dagen weer genezen. In ons Instituut spreken wij van epidermolyse. Er treedt een degeneratie op, zoodat de cutis bloot komt te liggen, bedekt met fibrineus beslag. Bij de genezing van dit proces ziet men vanaf de randen nieuwe epitheelvorming optreden,

terwijl er tevens epitheelilandjes ontstaan op de cutis. Deze epitheelilandjes zijn voor ons en anderen een teeken, dat niet alle epidermiscellen vernietigd zijn, doch de resistentere elementen, b.v. in de haarzakken, behouden zijn gebleven.

De bovenvermelde mucositis treedt bij sommige patienten reeds voor het einde der bestraling op en is soms zoo heftig, dat de bestraling gestaakt moet worden, en in deze gevallen wordt dan wel eens afgezien van de in principe noodig geachte dosis van 3000 r per veld.

Dikwijls is er na de genezing van de slijmvliezen en de huid nog eenigen tijd wat zwelling van de weefsels (b.v. oedeem submentaal). Deze trekt geleidelijk weg. Ook de droogheid van den mond, waarover de patienten in het begin na de genezing nog klagen, (immers de slijmklieren worden door de bestraling eveneens aangetast) is meestal slechts tijdelijk, tevens dient hierbij genoemd te worden de veranderde samenstelling van het speeksel, dat n.l. veel slijmeriger is, omdat de sereuze klieren blijkbaar het sterkste geleden hebben. Ook de smaak, die in den reactietijd verdwenen was, keert terug.

De huid vertoont tenslotte hoogstens een lichte atrophie met een enkele vaatectasie (zie foto's).

Na aldus den normalen gang van zaken beschreven te hebben, zullen de complicaties besproken worden, die hoewel niet steeds te voorkomen, toch zeker te verminderen zijn, naarmate onze ervaring grooter wordt.

Deze complicaties zijn van tweeërlei aard:

a. de complicaties in het reactietijdperk en wel: bronchopneumonieën door verslikken, uitputting door onvoldoende vocht-opname, en een enkele keer larynxoedeem, met als gevolg benauwdheid en zelfs stikkingsgevaar. De twee eerste kunnen wij voorkomen door tijdig tot sondevoeding over te gaan. De laatste is niet steeds te voorkomen, maar een tracheotomie kan steeds den dood door verstikking afwenden. Het is bij ons gebruikelijk, wanneer de tumor voor het begin van de behandeling zoo groot is, dat de larynx bedreigd wordt en stenose door de zwelling tengevolge van de bestraling *zeker* te verwachten is, tevoren tracheotomie te doen. Wij behoeven dan geen toenemend stikkingsgevaar door de bestraling te vrezen.

In de eerste jaren hebben wij nogal eens patienten in het reactietijdperk verloren, meestal als zij na het einde der bestraling

ZIEKTEGEVAL No. 6398.  
TOESTAND VAN DE HUID 1 JAAR NA  
RÖNTGENBESTRALING.



3100 r.  
Veldgrootte  $12 \times 12$  cm<sup>2</sup>.  
Met gefractioneerde methode.



3100 r.  
Veldgrootte  $12 \times 12$  cm<sup>2</sup>.  
Met geprotraheerd-gefractioneerde methode.



naar huis waren terug gekeerd. Zij gingen dan door inanitie te gronde. Daarom houden wij thans, door schade en schande wijs geworden, de patienten principieel opgenomen, ook na het einde van de behandeling, totdat zij de ergste reactie te boven zijn, contrôle van het lichaamsgewicht, naast het locale onderzoek, is hierbij ons criterium.

Wij kunnen met al deze maatregelen nog steeds niet geheel iedere exitus laetalis in het reactietijdperk vermijden. Dikwijls zijn n.l. onze patienten zeer oud en beschikken zij niet meer over voldoende verweerkrachten. Wij houden daarom ook in zekeren zin rekening met den ouderdom van de lijdens, wij geven dan niet de dosis van  $2 \times 3000$  r, doch b.v. 2000 r per veld, en behandelen eventueel overblijvende resten met radium.

b. complicaties geruimen tijd na de behandeling en wel: been- en kraakbeen necroses en z.g. Späteffecten.

Van Fransche zijde wordt tegen kaaknecroses gewaarschuwd; vele schrijvers, die over behandeling volgens COUTARD berichten, bepleiten eventuele sanatie van den mond, vóór het begin der bestraling. Pyorrhoe en ontstekingen zijn zeer schadelijk en zijn de onmiddellijke aanleiding tot beennecroses.

Op kraakbeen necroses moet men bedacht zijn als het kraakbeen van het larynxskelet is aangetast. Sommigen adviseeren dan ook van tevoren door Röntgenfoto's een eventuele aanvretting vast te leggen.

Persoonlijk hebben wij bij de bestraling van patienten met *exolarynx* tumoren nooit been- of kraakbeen necroses kunnen constateeren. Wel zagen wij eenige malen een Späteffect aan de tongbasis of van het keelslijmvlies, die echter steeds weer na niet te langen tijd genazen.

Een uitzondering hierop vormt een patient met een tongbasiscarcinoom, wiens tumor snel na de bestraling verdween, doch die evenzeer een zoo snelle en sterke reactie vertoonde, dat, terwijl patient 200 à 300 r per dag toegediend kreeg, wij reeds na 1900 r op beide velden van  $12 \times 12$  c.m.<sup>2</sup> de behandeling moesten staken. Patient kreeg eenigen tijd sondevoeding en herstelde. De tumor, die de geheele rechterhelft van de tongbasis innam, was 11 dagen na het einde der bestraling verdwenen. Vier weken na het einde der bestraling was er geen reactie meer zichtbaar. Na  $2\frac{1}{2}$  maand werd patient weer opgenomen wegens keelpijn, de aandoening berustte op *oidium albicans*, de tongbasis was overigens volkomen normaal. Patient had een stridoreus inspiratiegeruisch zonder dyspnoe; er was bij indirecte laryngoscopie geen glottis-oedeem. Het beeld werd niet duidelijker in den

loop der volgende dagen en er werd besloten tot tracheotomie, omdat patient blijkbaar hinder had van het stridoreuse geruisch en hij ook cyanotisch werd. De diagnose werd gesteld op parese der stembanden.

Het ging goed met patient tot hij na eenige dagen een bronchopneumonie kreeg en onder verschijnselen van benauwdheid overleed. Bij de opening van het larynxskelet werd aan de binnenzijde een abcesje gevonden, evenals de resten van een glottis-oedeem. Wij hebben hier waarschijnlijk dus, ondanks een zeer lage dosis, toch een Späteffect gehad met doodelijken afloop (t.g.v. bronchopneumonie na tracheotomie).

Tweemaal zagen wij een myositis optreden, respectievelijk 1 en 4 jaar na de behandeling. Verder zijn tot heden toe geen late complicaties gezien.

Het spreekt vanzelf dat wij slechts een deel van de bestraalde patienten genazen. Onze indruk is echter steeds geweest, dat, afgezien van complicaties in het reactietijdperk, er steeds een regressie, respectievelijk genezing van den primairen tumor en regionale metastases intrad en dat veel meer patienten langer dan 1 jaar leefden.

Van de 97 patienten, die volgens onze methode behandeld werden, zijn gestorven aan:

Complicaties in reactietijdperk	Locaal recidief	Regionaire metastases	Algemeene metastases
8	20	23	8
Intereurrente ziekte	Späteffect	Carcinoma duplex	Onbekende oorz. binnen 1 jaar
7	1	2	3

In leven zijn: 25 patienten van  $1\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$  jaar, 22 zijn symptomvrij, 2 hebben een lokaal recidief en 1 heeft regionale metastases.

Van de 97 patienten hebben langer dan 1 jaar geleefd: 41 patienten of 43%. Ter vergelijking met de 1 jaars overlevingen van vóór 1932 (33%) moeten wij echter den overlevingstijd van alle patienten, die sinds 1932 in behandeling gekomen zijn, nagaan. Wij hebben n.l. nog veel patienten met tonsiltumoren en enkelen met tongbasistumoren, volgens vroeger besproken methodes behandeld. Tegenwoordig is de 1 jaars overleving van het geheele materiaal 48 à 49%.

Van de, volgens de gefractioneerde methode, behandelde patienten zijn thans nog in leven:

langer dan 1 jaar.....	25 patienten
„ „ 2 „ .....	19 „
„ „ 3 „ .....	12 „
„ „ 4 „ .....	3 „

Hieronder moge een statistiek volgen, door JUUL gepubliceerd, afkomstig uit verschillende centra, waaraan de onze vanaf 1932 is toegevoegd.

De cijfers spreken voor zich zelf, de overlevingscijfers zijn zoowel in centra, waar alleen gefractioneerd wordt, als in die, waar ook geprotraheerd wordt, weinig verschillend.

Observatietijd	COUTARD		SCHINZ 2 jaar	MARTIN 1½-3½ jaar	BORAK 2 jaar
	5 jaar	2 jaar			
Hypopharynx	69-7 (11 %)	89-19 (20 %)	72-9 (12½ %)	62-10 (16 %)	—
Nasopharynx	—	—	6-2 (33 %)	21-6 (35 %)	—
Tonsil .....	33-6 (18 %)	46-12 (26 %)	66-14 (21 %)	41-10 (24 %)	8-3 (37½ %)
Tongbasis ...	—	—		10-0 (0 %)	—
Totaal ....	102-13 (13 %)	135-31 (23 %)	144-25 (17 %)	134-26 (19 %)	8-3 (37½ %)

Observatietijd	Lenz	HOLTHUSEN	JUUL	Antoni v. Leeuwenhoekhuis (Stat. afgesl. 1 Febr. 1937)	
	6 mnd.-2½ jr.	3 mnd.-4 jr.	2 jaar	1-2 jaar	2-4 jaar
Hypopharynx	1-0 (0 %)	19-5 (26 %)	38-11 (29 %)	47-12 <sup>1)</sup>	35-7
Nasopharynx	3-1 (33 %)	8-5 (62 %)	14-6 (43 %)	11-3	7-3
Tonsil .....	18-4 (22 %)	11-5 (46 %)	18-6 (33 %)	19-5	15-3
Tongbasis ...		—	9-2 (22 %)	20-7 <sup>2)</sup>	15-5 <sup>2)</sup>
Totaal ....	22-5 (23 %)	38-15 (39 %)	79-25 (32 %)	97-27 (28 %)	72-18 (25 %)

Ten slotte kan ik mededeelen, dat door DEN HOED, KORTEWEG en mij thans een onderzoek wordt gedaan, in hoeverre er klinische en eventueel histologische verschillen te zien zijn bij weefsels, die symmetrisch bestraald zijn, aan de ééne zijde

<sup>1)</sup> 1 patient werd voor recidief van regionaire metastases met radium behandeld.

<sup>2)</sup> 1 patient werd voor lokaal recidief met radium behandeld.

volgens COUTARD, aan de andere zijde volgens onze methode. O.a. zijn 7 patienten op deze wijze behandeld.

Bij alle 7 is tijdens de reactie nagegaan, of er verschillen waren in erytheem en epidermolyse, nooit werd een duidelijk verschil gezien.

Eén van de aldus behandelde patienten is nog in leven, een andere is kort geleden aan een intercurrente ziekte gestorven. Bij beiden waren eenige jaren na het begin der behandeling in den hals beiderzijds een geringe atrophie en zeer lichte vaat-ectasieën aanwezig, echter volkomen gelijk aan elkaar. (Zie photo op blz. 80).

Van de 6 patienten, die gestorven zijn, is het ons helaas slechts in 2 gevallen gelukt histologisch onderzoek van de huid te verrichten.

Bij patient Z.G. 6251 was rechts (2900 r) histologisch duidelijker beschadiging dan links (COUTARD 2700 r), echter had de rechterkant ook 200 r méér gehad, zoodat helaas de vergelijking niet heelemaal mogelijk is.

Bij patient Z.G. 6243 werd wel op beide velden evenveel gegeven, n.l.:

rechts: 1900 r, veldgrootte  $12 \times 12$  c.m.<sup>2</sup>, focushuid-afstand 35 c.m., filter  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu + 1 m.m. Al.

links: 1900 r, veldgrootte  $12 \times 12$  c.m.<sup>2</sup>, focushuid-afstand 40 c.m., filter 2 m.m. Cu + 1 m.m. Al (COUTARD).

In beide stukjes huid werden geen stralenveranderingen gevonden, alleen beiderzijds sterke ouderdomsveranderingen.

Ook de bevindingen bij deze experimenten sterken ons in onze meening, dat protraheeren slechts geringe beteekenis heeft ter verbetering van de tolerantie van de huid bij sterk gefractioneerde bestraling. Zoowel onze klinische ervaringen, als onze experimenten wettigen dus een voortgaan op den door ons ingeslagen weg, n.l. patienten met pharynxtumoren te behandelen met een eenvoudig gefractioneerde Röntgenbestraling.

Tenslotte zou ik de conclusie willen trekken, dat, voor de behandeling van pharynxkanker, de Röntgenbestraling volgens de eenvoudige gefractioneerde methode een aanzienlijke therapeutische aanwinst is, mits deze behandeling met de noodige voorzichtigheid, doch ook met de noodige volharding wordt ingesteld.



## HOOFDSTUK IV.

### OVER CHIRURGISCHE STATISTIEKEN BIJ MALIGNIE PHARYNXGEZWELLEN.

Hoewel bij het bestudeeren van recente statistieken, omtrent uitkomsten van stralenterapie, toegepast op lijdens aan maligne pharynxgezwellen, zeker een duidelijke vooruitgang en m.i. een duidelijke suprematie boven de door zuiver chirurgische methodes bereikte resultaten te bespeuren valt, blijken er toch afwijkende meeningen te bestaan. Dit is dan ook de reden, dat ik in het kort nog even de met operatieve methodes bereikte resultaten bespreken wil.

Van te voren dient vast gesteld te worden, dat een zuivere vergelijking van bestralings- en chirurgische statistieken reeds daarom niet mogelijk is, omdat de chirurg uit den aard der zaak selectie toepast, toe moet passen, omdat inoperabele gevallen óf niet in zijn handen komen, óf door hem afgewezen worden. De radioloog daarentegen zal, zoolang er geen algemeene metastases zijn, altijd nog trachten (en zooals gebleken is zeer terecht) het locale proces met zijn regionaire metastases (hoe uitgebreid beide ook mogen zijn) door een stralenbehandeling te genezen.

Een chirurg zou slechts dan mogen concludeeren, dat chirurgische behandeling boven stralenterapie te verkiezen is, als hij bewezen heeft, dat van operatieve gevallen, in de zelfde conditie verkeerende als die van den stralenterapeut, meer genezen worden.

Om een zoo goed mogelijke vergelijking te kunnen maken, heb ik de chirurgische statistieken van de laatste 6 jaar bestudeerd.

Practisch zijn er geen operatiestatistieken van epipharynx- en tongbasistumoren, en een enkele van tonsiltumoren. Ik wil in dit verband nog eens op de statistiek van NEW-BROEDERS en CHILDREY wijzen, die ik vroeger in een vergelijkende statistiek (zie blz. 75) opgenomen heb. Deze hebben een zeer sterke selectie

toegepast, zoodanig, dat nog geen 30 % der patienten behandeld werden, n.l. slechts 182 van de 624 patienten. Van de patienten met hypopharynx-tumoren werden slechts 7,68 % in behandeling genomen. De in anatomischen zin nog beperkte tumoren van tonsil, tong en pharynx werden scherp met het mes of diathermisch verwijderd en met radium nabestraald, terwijl overigens stralenterapie alleen (Röntgen als palliatieve behandeling, radium als waardevolle therapie) werd toegepast. Dat de zuivere stralenterapie zeer dikwijls werd toegepast moge hieruit blijken, dat bij de z.g. 4e graads-tumoren (transitionalcellcarcinoom, indeeling van BRODERS) 71 % der patienten alleen bestraald werd.

Ook de lymphosarcomen werden, op 3 na, waarbij eerst tonsilectomie werd gedaan, met radium bestraald.

Van de zgn. 3e graads-tumoren (plaveiselcelcarcinomen) werden 32,5 % alleen bestraald en slechts 11,5 % zuiver operatief behandeld. In dit licht gezien leert ons de hieronder volgende statistiek, dat de beste resultaten bereikt werden dank zij bestraling, en niet door zuiver chirurgische operaties.

	Aantal	In leven langer dan 3 jaar
Lymphosarcomen .....	32	15 = 46,8 %
4e graads-carcinomen .....	64	11 = 17,1 %
3e graads-carcinomen .....	80	22 = 27,5 %

Als we hierbij nog in het oog houden, dat van de behandelde 3e graad-stumoren een groot deel op het voorste deel van de tong gelegen was (26 van de 82) en dat juist bij deze localisatie volgens schrijvers de beste resultaten bereikt zijn en deze eigenlijk niet in deze statistiek thuis hooren, dan mag de slotconclusie zijn, dat bij zeer sterke selectie toch nog met de stralenterapie meer bereikt is dan met de chirurgische.

Er zijn wel enkele vrij uitgebreide statistieken van operatieve behandeling van exolarynx-tumoren. Slechts zeer enkele auteurs geven aan zuiver chirurgische behandeling den voorkeur. Ik noem hier PORTMANN, die meent, dat de uitkomsten (bij laryngectomie) tot bescheidenheid manen, doch dat een grondige chirurgische ingreep het beste is.

Ook ALONSO JUSTO houdt vast aan laryngectomie, bij operabele exolarynx-tumoren, doch eischt een sterke selectie; van zijn

95 gevallen van larynxcarcinoom werden 27 behandeld met laryngectomie, waarschijnlijk waren dit echter grootendeels endolarynxtumoren. Helaas geeft schrijver niet aan hoeveel van zijn 4 genezen gevallen (meer dan 3 jaar in leven) patienten met exolarynxcarcinoom waren.

LUBBERS (15 gevallen van exolarynx- en hypopharynxtumoren met larynx-pharynx-exstirpatie behandeld) meent ook, dat chirurgie ver boven stralenterapie te verkiezen is. Het is echter niet duidelijk, waarop hij deze conclusie grondt. Er hebben n.l. slechts 2 van deze patienten langer dan 3 jaar geleefd, d.i., voor zoover men bij dergelijke kleine getallen zich in percentages uitdrukken mag, 13 %.

Had hij een vergelijking gemaakt met de bestralingsresultaten van COUTARD of van ons en andere schrijvers, die de gefractioneerde Röntgenbestraling sinds geruimen tijd toepassen, zijn conclusie zou anders geluid moeten hebben.

HIRSCH en BAUM, die de statistieken van verschillende centra bespreken, komen tot de conclusie, dat operatie slechts in enkele selecte gevallen mogelijk is en dat deze anders niet gerechtvaardigd is, gezien de resultaten.

COLLEDGE en PEACOCK konden van 48 patienten met exolarynxcarcinomen 50 % opereeren (m.i. is dit een bewijs, dat dezen goed patientenmateriaal hadden; NEW c.s. behandelden immers slechts 8 % van hun patienten met exolarynxcarcinoom). Zij genazen hiervan 6, dat is dus 12½ % van hun totale materiaal.

ORTON genas 4 van de 82 operabele patienten met exolarynxcarcinoom, dus 5 %, de overlevingstijden zijn echter korter dan 3 jaar.

MAYER bereikte bij operatie van exolarynxcarcinoom slechts 3 % genezing, terwijl hij bij operatie van 22 patienten met endolarynxcarcinoom 15, d.i. 68 % genas. Deze schrijver adviseert dan ook terecht, exolarynxcarcinomen volgens de methode van COUTARD te bestralen en niet meer te opereeren.

HINSBERG en EPSTEIN, die 214 gevallen van endo- en exolarynxcarcinoom behandelden, hadden bij patienten met endolarynxcarcinoom bij operatie (laryngofissuur, hemilaryngectomie en totale larynxexstirpatie) een genezingscijfer van 15—20 %. Bij beginnende gevallen een genezingscijfer van 80 %. Bij exolarynxcarcinomen was dit 0 %. Schrijvers adviseeren alle exolarynxcarcinomen met Röntgenbestraling volgens COUTARD te be-

handelen, daar hierbij de genezingscijfers veel grooter zijn.

VON EICKEN meent, dat bij exolarynxcarcinomen COUTARD-bestraling aangewezen is. Zelfs een ervaren operateur als SOERENSEN geneest n.l. nog geen 10% van zijn, met laryngectomie behandelde, lijdens aan exolarynxcarcinomen, terwijl COUTARD er 20% geneest.

NAGER, SCHINZ en ZUPPINGER hebben bij de vroeger door hen ingestelde behandeling, o.a. bij operatie, zeer weinig succes bereikt; van de 257 patienten met pharynxcarcinoom zijn 5 in leven en hiervan zijn 4 gecombineerd met stralenterapie behandeld, er is geen enkel hypopharynxcarcinoom genezen, terwijl de zelfde schrijvers met de methode volgens COUTARD thans een 3-jaars-genezingspercentage van 19% boeken.

Ik meen hiermede voldoende te hebben aangetoond, dat van suprematie van chirurgische therapie bij pharynxtumoren geen sprake is. Daarnaast moge ook nog onder de ooggen gezien worden, dat de primaire mortaliteit bij operatie van pharynxtumoren door laryngectomie zeer groot is. Terwijl de sterfte in het reactietijdperk, bij bestraling volgens COUTARD, bij ons materiaal van exolarynxcarcinomen 14% en gemiddeld bij pharynxtumoren nog geen 10% is, geven de operateurs van exolarynxcarcinomen een percentage aan primaire sterfte aan van:

GLUCK en SOERENSEN .....	24 %
HINSBERG en EPSTEIN .....	25 %
COLLEDGE en PEACOCK .....	39 %
LUBBERS .....	33 %

Deze cijfers spreken voor zich zelf. Zoolang geen betere therapie bekend was, moest men een dergelijk hoog percentage aan behandelingsmortaliteit, en dat bij zulke slechte einduitkomsten, wel aanvaarden en den chirurg bewonderen, die ondanks dit afschrikwekkende feit den moed had de larynx-pharynxexstirpatie te verrichten.

De uitkomsten van moderne Röntgenstralen-behandeling bij lijdens aan kwaadaardige pharynxgezwollen, vergeleken met de chirurgische, wettigen de conclusie, dat uitgebreide larynx-pharynx-exstirpatie niet meer aangewezen is bij lijdens aan deze gezwollen, doch dat de behandeling moet bestaan in Röntgenstralenterapie, ingesteld door een ter zake kundig stralenarts.

## ALGEMEENE SLOTBESCHOUWINGEN.

---

De theorieën van de School van REGAUD, handelende over de stralengevoeligheid van cellen, welke door COUTARD eenige jaren geleden, in den vorm van 7 stellingen, te boek gesteld werden, hebben den stoot gegeven tot een bestralingstechniek bij kwaadaardige pharynxgezwellen. Deze nieuwe methode heeft in de praktijk goede resultaten opgeleverd.

Hoewel er over de meeste dezer stellingen weinig verschil van meening heerscht, vormen twee ervan nog steeds een onderwerp van bespreking in de hedendaagsche Röntgenliteratuur. In de eerste plaats wordt de meer selectieve werking van doordringende stralen door velen, en ook door mij, niet aangenomen. Deze werking is o.i. nog door geen enkel experiment afdoende bewezen. Men kan nog steeds aannemen, dat op alle weefsels de werking quantitatief de zelfde is bij gelijke hoeveelheid geabsorbeerde energie.

Toch biedt een mengsel van stralen met korte golflengte een voordeel, in zooverre, dat deze stralen doordringender zijn, zoodat hierdoor een grootere dieptedosis bereikt wordt. Bij de gebruikelijke spanningen neemt de dosis in de diepte relatief weinig meer toe, als een bepaalde hardheid van het stralenmengsel bereikt is. Practisch kan men volstaan met stralen, opgewekt bij een spanning van 180 k.V., gefilterd door  $\frac{1}{2}$  m.m. Cu (halveeringsdikte  $\pm 1$  m.m. Cu).

In de tweede plaats wordt nog over de zesde stelling gestreden, waarin gezegd wordt, dat het verschil in radiosensibiliteit nog vergroot kan worden door een goede verdeling van den tijd, gedurende welke behandeld wordt.

Volgens deze stelling zou men, door fractioneeren en protraheren der bestralingsdosis tot matige dagelijksche dosis met geringe intensiteit, een betere differentieele werking krijgen. Uit de literatuur, waarbij enkele proeven uitvoerig besproken worden, meen ik de conclusie te mogen trekken, dat niet door gefractioneerde bestraling de sensibiliteit van de tumorcellen

verhoogd en die van de normale weefselcellen verlaagd wordt, doch dat door het groote verschil in stralengevoeligheid, ondanks een mogelijk sneller herstel van tumorcellen, de uiteindelijke totale beschadiging van deze cellen veel eerder intreedt, terwijl bovendien bij het bestralen met dagelijksche fracties de kans verhoogd wordt, de tumorcellen te treffen in gevoelige stadia.

Dit alles is m.i. even goed te bereiken door eenvoudig fractioneerden, zonder dat men behoeft over te gaan tot de veel tijdroovender en o.a. hierdoor oneconomische geprotraheerde bestraling.

Komende tot de kliniek der maligne pharynxtumoren blijkt het, dat men deze gezwellen in 4 klinische groepen verdeelen kan die, practisch gesproken, overeenkomen met de histologische beelden van:

- a. verhoornende carcinomen afkomstig van plaatepitheel,
- b. niet-verhoornende carcinomen afkomstig van plaatepitheel,
- c. lympho-epitheliale tumoren,
- d. sarcomen.

In de tonsilstreek en in de epipharynx vindt men alle 4 de groepen, daarentegen komen bij de tongbasis, larynxingang en hypopharynx vrijwel alleen de twee eerstgenoemde voor.

De verdeeling over de leeftijdsgroepen is sterk afhankelijk van de soort der tumoren. We vinden bij de epipharynx- en tonsilstreektumoren relatief veel jonge patienten (beneden de 40 jaar). Van deze jonge menschen leed een veel grooter aantal aan sarcomen en lympho-epitheliale tumoren, dan aan carcinomen. Op hoogen leeftijd werden voor alle regionen, waarin de pharynx verdeeld werd, vooral veel epidermoide carcinomen gevonden.

Men mag uit de anamnestiche gegevens afleiden, dat het ontstaan van de epidermoide carcinomen verband houdt met exogene prikkels (tabak, alcohol en doorstane lues). Hiermee is ook het zoo sterk overwegen van mannelijke patienten met deze tumoren geheel verklaard, en stemt het feit overeen, dat deze carcinomen vooral in de oudere leeftijdsgroepen gevonden worden. Voor de anepidermoide carcinomen is de invloed van deze uitwendige factoren minder duidelijk aan te wijzen.

Het stadium, waarin de patienten ter behandeling kwamen,

was over het algemeen een laat: in  $\pm 70$  % der gevallen hadden zich reeds metastases ontwikkeld. Het blijkt, dat de behandelingsresultaten, afgezien van het stadium, waarin de patient ter behandeling komt, zeer sterk afhangt van de *soort* en de *localisatie* van den tumor. Bij de patienten met voor stralen gevoelige tumoren (lympho-epitheliale tumoren, sarcomen en anepidermoïde carcinomen) werden de beste resultaten bereikt.

Wat de behandeling tot 1932 betreft, blijkt uit de cijfers voor de epipharynx-, tonsil- en tongbasistumoren, dat de epidermoïde carcinomen het gunstigst beïnvloed worden als men, naast Röntgen- of radiumbehandeling van den primairen tumor, aanwezig of later ontstane kliermetastases, waar mogelijk, opereert. Deze conclusie is, waar de totale aantallen van de verschillende behandelingsmethodes klein zijn, nog wel eenigszins voorbarig, maar voor alle groepen vindt men toch zonder twijfel voor de epidermoïde carcinomen de meeste gunstig verlopen gevallen bij deze gecombineerde behandelingswijze. Dit komt overeen met de ervaringen bij deze soort carcinomen met een anderen zetel, b.v. op de tong.

De sarcomen en lympho-epitheliale tumoren zullen wij met Röntgenstralen kunnen blijven behandelen, wetende dat wij alleen dan behoorlijke resultaten zullen bereiken, als er nog geen metastaseering op afstand is, die helaas bij deze tumoren snel optreedt. Voor de lijdens aan algemeene metastaseering kunnen wij tot dusver niets doen. Het wachten is hier op een algemeen werkend middel.

Wat de tongbasistumoren betreft zij geconstateerd, dat de radiumtherapie, zooals die in de latere jaren (na 1926) werd toegepast, bevredigender resultaten opleverde dan te voren.

De voorloopige uitkomsten van de behandeling sinds 1932 wijzen er op, dat door de gefractioneerde Röntgenbestraling verbetering mogelijk is. Deze meening is zoowel op onze eigen, latere ervaringen, als op de publicatie van COUTARD en anderen gegrondvest.

Hetzelfde geldt in nog sterkere mate voor de hypopharynx-tumoren. Tot 1932 werden bij geen der toegepaste methodes behoorlijke uitkomsten verkregen. Primaire tumorexstirpaties, veelal bestaande uit uitgebreide pharyngotomie met diathermische vernietiging van den tumor, of radicale larynx-pharynx exstirpatie (slechts mogelijk bij een zeer gering aantal) gaf een

enorm hooge primaire mortaliteit. Alle bestralingscombinaties faalden evenzeer, al werd den indruk verkregen, dat de behandeling met radium op afstand (ingevoerd in 1926) verbetering van resultaten bracht. Zoo waren er eenige genezingen te boeken, terwijl de overlevingstijden over het algemeen sindsdien wat langer (tot 3 jaar) zijn geworden.

Men kon hiermee allerminst tevreden zijn en daarom hebben wij onze methodiek gewijzigd. Als gevolg hiervan worden sedert 1932 alle patienten met hypopharynxtumoren behandeld volgens de gefractioneerde bestralingsmethode, door middel van groote velden met groote totale dosis bij matige dagelijksche dosis (gewijzigde methode COUTARD).

De sindsdien bereikte resultaten stemmen voorloopig tot tevredenheid, zooals blijkt uit het korte overzicht van de uitkomsten van behandeling met gefractioneerde bestraling van 1932—1935.

De nadruk zij er nog eens op gelegd, dat in deze periode, afgaand op klinisch inzicht, nog talrijke patienten met tonsil- en tongbasistumoren volgens vroegere methodes behandeld werden, en dat wij hier ook mee door zullen gaan. De echte exolarynx- en hypopharynx-carcinomen en de epidermoide van de epipharynx zullen wij alleen met Röntgenbestraling volgens de eenvoudig gefractioneerde methode behandelen.

Na vergelijking van de uitkomsten van zuiver chirurgische therapie met die van de moderne stralenterapie, staan wij op het standpunt, dat deze eerstgenoemde therapie voor kwaadaardige pharynxgezwellen niet meer geïndiceerd is.

Ten slotte zal er vooral naar gestreefd moeten worden, dat de patienten in een vroeg stadium ter behandeling komen. Hoewel dit in de eerste plaats afhangt van de vroegtijdige komst van den patient bij zijn huisarts, is hier toch ook zeker een belangrijke factor, dat de arts geen afwachtende houding aanneemt bij voor malignen tumor verdachte aandoeningen, doch den patient zoo spoedig mogelijk onder bevoegde behandeling stelt.

Wij van onzen kant moeten ons de groote waarde van een juiste keuze van behandeling duidelijk bewust zijn. Naast de uitbreiding moet het histologisch en het klinisch type, alsmede de zetel van het gezwel daarbij onzen leiddraad vormen.



## CONCLUSIE.

---

Het verdient de voorkeur kwaadaardige gezwellen van de pharynx met stralenterapie te behandelen, eventueel in combinatie met operatie van halskliermetastases.

A. Voor de weinig uitgebreide gezwellen van de tonsil en de tongbasis kan de minder ingrijpende radiumbehandeling met succes toegepast worden. De indicatie tot het chirurgisch verwijderen van metastases bij deze gezwellen wordt nog beïnvloed door het histologisch type van den tumor, dat zich in het klinisch aspect afspiegelt.

B. De uitgebreide tumoren van tonsil en tongbasis, evenals de epi- en hypopharynxgezwellen, kan men beter behandelen met de moderne gefractioneerde Röntgenbestraling, eventueel met protraheeren der dagelijksche dosis.

## RÉSUMÉ.

---

Par rapport au fait, qu'on applique à présent, la radiothérapie moderne dans la clinique de l'Institut néerlandais pour l'étude du cancer, chez les malades souffrant de tumeurs malignes du pharynx, les principes sur lesquels la méthode de COUTARD se base, sont discutés.

On donne un résumé des résultats des recherches statistiques, se rapportant aux histoires morbides des malades, souffrant de tumeurs malignes du pharynx, qui furent traités dans l'Institut néerlandais pour l'étude du cancer. Les faits suivants ont été constatés:

On peut diviser les tumeurs malignes du pharynx en quatre groupes cliniques, qui correspondent pratiquement aux types histologiques de:

- a.* épithéliomas épidermoïdes kératinisants.
- b.* épithéliomas épidermoïdes à type muqueuse non-kératinisants et épithéliomas anépidermoïdes (carcinoma simplex).
- c.* tumeurs lympho-épithéliales et tumeurs de cellule transitionnelle.
- d.* sarcomes.

Dans la région des amygdales et dans le nasopharynx, on trouve les quatre types, tandis qu'au contraire, on ne rencontre en général que les deux premiers, à la base de la langue, à l'entrée du larynx et dans l'hypopharynx.

La répartition dans les divers groupes d'âge, dépend très fortement de l'espèce des tumeurs. Parmi les malades atteints de cancers de l'épipharynx et de la région des amygdales, on trouve relativement beaucoup de jeunes malades, dont un plus grand nombre est atteint de sarcomes et de tumeurs lympho-épithéliales, que de carcinomes.

A un âge avancé, on rencontre, dans toutes les régions, sur-

tout beaucoup de carcinomes épidermoïdes. D'après les données anamnésiques on peut conclure que l'écllosion des carcinomes épidermoïdes est liée à des irritants exogènes (tabac, alcool, syphilis).

Pour les carcinomes anépidermoïdes et les sarcomes, l'influence de ces facteurs externes se présente moins clairement.

La plupart des malades sont entrés en traitement à un stade avancé; 70 % avaient déjà des métastases.

L'auteur donne un aperçu historique des modifications dans la technique du traitement.

On constate, qu'à part du stade, auquel le malade entre en traitement, les résultats sont très dépendants de l'espèce de la tumeur et de sa localisation. C'est chez les malades atteints de tumeurs radiosensibles (tumeurs lympho-épithéliales, sarcomes et carcinomes anépidermoïdes) que l'on est arrivé aux meilleurs résultats.

Pour les cancers des amygdales, de l'épipharynx et de la base de la langue, on a constaté, que les carcinomes épidermoïdes sont le plus favorablement influencés quand, à côté du traitement de la tumeur primaire par les rayons X ou par le radium, les métastases glandulaires sont extirpées, en cas d'opérabilité. Les résultats obtenus dans les sarcomes et les tumeurs lympho-épithéliales, justifient la conclusion, que l'on peut irradier ces tumeurs, selon la technique appliquée jusqu'à présent. En ce qui concerne les tumeurs de la base de la langue, on peut constater que la radio-thérapie, appliquée comme dans les dernières années, (après 1926) a donné des résultats plus satisfaisants qu'au paravant.

Les résultats préliminaires depuis 1932 démontrent, qu'on peut obtenir une amélioration considérable par un traitement avec rayons X à doses fractionnées. Cette opinion est basée, autant sur des expériences plus récentes dans la clinique de l'institut, que sur les publications de COUTARD et d'autres auteurs.

Cela se manifeste encore plus fortement dans les tumeurs de l'hypopharynx. Le résumé des résultats du traitement avant 1932, montre également, qu'aucun des modes de traitement appliquées, n'a donné des résultats satisfaisants; cependant on trouve une légère amélioration chez les malades traités depuis 1926, après l'introduction du traitement par le radium à distance.

En se basant sur une petite statistique de survivance des

années 1932—1935, période pendant laquelle les malades furent traités pour la plupart par l'irradiation, suivant la méthode de COUTARD modifiée, l'auteur conclut que, par l'application de cette méthode, les résultats peuvent être améliorés, surtout chez les malades atteints de tumeurs de l'hypopharynx et de la base de la langue.

La première condition pour arriver à un résultat favorable est, que le malade entre à temps en traitement. En outre il faut bien se rendre compte de la valeur importante d'un juste choix du traitement. Les principes conductrices doivent être le type histologique et clinique de la tumeur, ainsi que sa localisation.

Year	Amount	Percentage	Total	Percentage		Percentage		Percentage		Percentage	
				1917	1916	1915	1914	1913	1912		
1917	2000	100.0	2000	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
1916	1875	93.75	2000	93.75	93.75	93.75	93.75	93.75	93.75	93.75	
1915	1750	87.5	2000	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
1914	1625	81.25	2000	81.25	81.25	81.25	81.25	81.25	81.25	81.25	
1913	1500	75.0	2000	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	
1912	1375	68.75	2000	68.75	68.75	68.75	68.75	68.75	68.75	68.75	
1911	1250	62.5	2000	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	
1910	1125	56.25	2000	56.25	56.25	56.25	56.25	56.25	56.25	56.25	
1909	1000	50.0	2000	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	
1908	875	43.75	2000	43.75	43.75	43.75	43.75	43.75	43.75	43.75	
1907	750	37.5	2000	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	
1906	625	31.25	2000	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	
1905	500	25.0	2000	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	
1904	375	18.75	2000	18.75	18.75	18.75	18.75	18.75	18.75	18.75	
1903	250	12.5	2000	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	
1902	125	6.25	2000	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	
1901	0	0.0	2000	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
Total	2000	100.0	2000	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	

TABELLEN

Source: U.S. Bureau of Economic Warfare, *War Production Statistics*, 1917-1918.





























## LITERATUURLIJST.

- ALBERTI und POLITZER. Fortschr. a. d. Geb. Röntg. Bd. XXXII, blz. 56, 1924.
- ANCEL. Cpt. Rendu. Soc. Biol. Bd. XCVIII, blz. 223, 1928.
- BERGONIE et TRIBONDEAU. Arch. d'El. Méd. Bd. XVI, blz. 590, 1908.
- BERVEN. Am. Journ. of Roentg. Bd. XXVIII, blz. 332, 1932.
- BOLAFFIO. Strahlen Ther. Bd. XX, blz. 673, 1925.
- BONNE. Ned. Tijdschr. v. Gen. Bd. II, blz. 203, 1927.
- BORAK. Strahlen Ther. Bd. LI, blz. 480, 1934.
- CHAOUL. Strahlen Ther. Bd. XLVIII, blz. 31, 1933.
- CHAOUL. „ „ Bd. L, blz. 446, 1934.
- COLLEDGE & PEACOCK. Journ. Laryng. Otol. Bd. XLVII, blz. 171, 1932.
- COUTARD. Radiophysiology, Vol. II, fasc. 4, blz. 541, 1932.
- COUTARD. Strahlen Ther. Bd. XXXVII, blz. 50, 1930.
- COUTARD. „ „ Bd. XXXIII, blz. 249, 1929.
- COUTARD. Verh. 4. Int. Radiologen Kongress Zürich, 1934.
- DOGNON. Journ. Belge Rad. Bd. XXI, blz. 233, 1932.
- DUFFY. Surgery, Gynecology and Obstetrics. Vol. LIV, 3.
- EDLING. Strahlen Ther. Bd. LII, blz. 206, 1935.
- VON EICKEN. Journ. Laryng. Otol. Bd. XLVII, blz. 229, 1932.
- EWING. Americ. Journ. of Rönt. Bd. XV, blz. 93, 1926.
- FABER. Acta Rad. Suppl. 21, 1935.
- FAILLA c.s. Am. Journ. of Röntg. Bd. XXIX, blz. 293, 1933.
- FERROUX, JOLLY. Cpt. Rendu Soc. Biol. Bd. XCII, blz. 125, 1925.
- FERROUX, LACASSAGNE, JOLLY. Cpt. Rendu. Soc. Biol. Bd. XCV, blz. 646, 1926.
- FINZI. Verh. 4. Int. Radiologen Kongress Zürich 1934, blz. 92.
- FIRKET, LAMBERT, CHÈVREMONT. Le Cancer, Bull. Soc. Belge Canc., blz. 39, 1933.
- FISCHER. Gewebe Züchtung. München 1930.
- FISCHER. Strahlen Ther. Bd. XL, blz. 54, 1931.
- FORSBERG. Acta Rad. Vol. XIV, blz. 399, 1933.
- GLOCKER, LANGENDORFF und REUSZ. Strahlen Ther. Bd. XLII, blz. 148, 1931.
- GLOCKER, LANGENDORFF und REUSZ. Strahlen Ther. Bd. XLVI, blz. 137, 517, 1933.
- GLOCKER und REUSZ. Strahlen Ther. Bd. XLVII, blz. 28, 1933.
- GLOCKER. Strahlen Ther. Bd. XLVIII, blz. 1, 1933.
- GLOCKER. Strahlen Ther. Bd. XLIX, blz. 251, 1934.
- GUNSETT, MEYER. Cpt. Rendu Soc. Biol. Bd. CVII, blz. 58, 1931.
- HINSBERG & EPSTEIN. Med. Klinik, 1933 I, blz. 177.

- HIRSCH & BAUM. *Radiology*, Vol. 24, blz. 281, 1935.
- HODGES, BRUNSWIG, PERRY. *Am. Journ. of Roentg.* Bd. XXXI, blz. 234, 1935.
- DEN HOED. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* blz. 4075, 1933.
- DEN HOED. *Dissertatie*, Amsterdam, 1934.
- HOLFELDER. *Strahlen Ther.* Bd. XLVI, blz. 72, 1933.
- HOLFELDER. „ „ Bd. XXXVII, blz. 696, 1930.
- HOLFELDER. *Rö. Praxis*, Bd. VII, blz. 644, 1935.
- HOLFELDER. *Arch. für Klin. Med.* Bd. CXXXIV, blz. 647, 1925.
- HOLTHUSEN. *Strahlen Ther.* Bd. XXI, blz. 275, 1926.
- HOLTHUSEN. „ „ Bd. XXXI, blz. 5, blz. 509, 1929.
- HOLTHUSEN. *Pflügers Archiv*. Bd. CLXXXVII, 1921.
- HOLTHUSEN. *Strahlen Ther.* Bd. XLVI, blz. 273, 1933.
- HOLTHUSEN & ZWEIFEL. *Strahlen Ther.* Bd. XLIII, blz. 249, 1932.
- HOLTHUSEN. *Strahlen Ther.* Bd. XLII, blz. 881, 1931.
- HOLTHUSEN. „ „ Bd. XLVIII, blz. 15, 1933.
- HOLWECK. *Radiophysiol.* Vol. III, fasc. 2, blz. 234, 1934.
- HOLWECK et LACASSAGNE. *Cpt. Rendu Soc. Biol.* Bd. CVII, blz. 814, 1931.
- JOLLY. *Cpt. Rendu Soc. Biol.* 1924.
- JOVIN. *Verh. 4 Int. Radiologen Kongress Zürich*, 1934, blz. 417.
- JOVIN. *Strahlen Ther.* Bd. LII, blz. 344, 1935.
- JÜNGLING. *Fortschr. a. d. Geb. Rö. Str.* Bd. XXXII, Kongr. Heft. blz. 134, 1924.
- JÜNGLING & LANGENDORFF. *Strahlen Ther.* Bd. XLIV, blz. 771, 1932.
- JÜNGLING & LANGENDORFF. „ „ Bd. XXXVIII, blz. 1, 1930.
- JUSTO. *Acta Oto Laryng.* Vol. XVII, blz. 6, 1932.
- JUUL. *Acta Rad. Suppl.* 9, 1929.
- JUUL. „ „ Vol. XI, blz. 226, 1930.
- JUUL. „ „ Vol. XVII, blz. 1, 1936.
- KAHLSTORF & ZUPPINGER. *Strahlen Ther.* Bd. XXXVIII, blz. 199, 1930.
- KAHLSTORF & ZUPPINGER. „ „ Bd. XXXVIII, blz. 499, 1930.
- KRÖNING & FRIEDRICH. *Strahlen Ther.* Sonderband, III, 1918.
- LABORDE. *Journ. Radiol. Elect.* Bd. VIII, blz. 289, 1924.
- LACASSAGNE. *Radiophysiol.* Vol. I, fasc. III, blz. 401, 1929.
- LACASSAGNE. „ „ Vol. III, fasc. II, blz. 215, 1933.
- LACASSAGNE et MONOD. *Arch. Franc. Path. Gén. et Exp.* fasc. 1, blz. 1, 1922.
- LACASSAGNE et DUVAL. *Arch. Franc. de Path. Gén. et Exp.* Bd. IV, blz. 5, 1922.
- LANDAUER. *Am. Journ. of Roentg.* Bd. XXXII, blz. 235, 1934.
- LANGENDORFF, H. und M. *Strahlen Ther.* Bd. XLII, blz. 793, 1931.
- LASER. *Strahlen Ther.* Bd. XXXVIII, blz. 391, 1930.
- LIECHTI. *Strahlen Ther.* Bd. XXXIII, blz. 1, 1929.
- LUBBERS. *Dissertatie*, Amsterdam, 1937.
- MALLET et BOUCHARD. *Journ. de Radiol. et Electr.* Bd. XIX, blz. 155, 1935.
- MARTIN. *Acta Rad.* Vol. XVI, blz. 1.
- MAYER. *Wiener. Med. Wochschr.* 1933, II, blz. 829.

- MAYER & WESSELY. Fortschr. a. d. Geb. Rö. Str. Bd. XLIX, blz. 315, 1934.
- MIESCHER. Acta Rad. Vol. XVI, blz. 25, 1935.
- MIESCHER. Strahlen Ther. Bd. XXXVI, blz. 434, 1930.
- MOHR. Archif für Mikr. Anat. Bd. XCII, blz. 298, 1919.
- MOPPET. Ref. Zentr. bltt Ges. Radiol. Bd. XI, 1932.
- MOTTRAM. Brit. Journ. of Radiol. Vol. IX, blz. 824, 1936.
- NAGER, SCHINZ & ZUPPINGER, Schw. Med. Wochschr. Bd. 29, blz. 695, 1934.
- NEW & CHILDREY. Arch. Oto Laryngology, Bd. XIV, blz. 713, 1931.
- NEW-BROEDERS & CHILDREY. Surg. Gyn. Obst. Bd. LIV, blz. 164, 1932.
- NIELSEN. Strahlen Ther. Bd. LIII, blz. 25, 1935.
- OBRESHKOVE. Physiol. Zool. Bd. VII, blz. 330, 1934.
- OBRESHKOVE. Ref. in Zentr. bltt Ges. Radiol. Bd. XIX, 1936.
- ORTON. Journ. Am. Med. Assoc. Bd. XXIII, blz. 290, 1932.
- PACKARD. Am. Journ. of Cancer Research. Bd. XIV, blz. 359, 1930.
- PACKARD. " " " " " " Bd. XVI, blz. 1257, 1932.
- PAPE. Strahlen Ther. Bd. XLV, blz. 461, 475, 1932.
- PETTIT. Am. Journ. of Cancer. Bd. XXIV, blz. 428, (abstract).
- PEAHLER. Brit. Journ. of Radiol. Bd. XXXI, blz. 45, 1926.
- PORTMANN. Rev. d'Otol. Bd. LI, blz. 314, 1933.
- REINHARD. Am. Journ. of Roentg. Bd. XXXI, blz. 538, 1934.
- REISNER. Strahlen Ther. Bd. XXXVII, blz. 779, 1935.
- REGAUD. Acta Rad. Bd. XI, blz. 455, 1930.
- REGAUD. Congrès de Straszbourg, blz. 168, 1923.
- REGAUD et FERROUX. Radiophysiol. Vol. II, fasc. 3, blz. 293, 1931.
- REGAUD et FERROUX. Zeitschr. für Krebsforsch. Vol. XXXII, blz. 10, 1930.
- REGAUD et LACASAGNE. Radiophysiol. Vol. I, fasc. 1, blz. 1, 1927.
- REGAUD et LACASSAGNE. Cpt. Rendu Soc. Biol. Bd. LXXXVIII, blz. 595, 1923.
- REGAUD et NOGIER. Cpt. Rendu Acad. des Sciences, Bd. CLVIII, blz. 1711, 1914.
- ROUSSY. Straszburg Médical. No. 85, referaat in Zentralbl. Bd. III, 1927.
- ROUSSY, LABORDE, LERROUX. Congrès de Straszbourg, 1923, blz. 131.
- RUBENS DUVAL. Congrès de Straszbourg, 1923, blz. 83.
- RUSS & SCOTT. Brit. Journ. of Radiol. Bd V, blz. 814, 1932.
- SARASIN. Strahlen Ther. Bd. LII, blz. 61, 1935.
- SCHINZ und SLOPOPOLSKY. Acta Rad. Bd. VII, blz. 365, 1926.
- SCHINZ & ZUPPINGER. Strahlen Ther. Bd. I, blz. 237, 1934.
- SCHWARZ & FRANK. Strahlen Ther. Bd. I, blz. 145, 1934.
- SCHWARZ. Strahlen Ther. Bd. XXXVII, blz. 709, 1930.
- SEELIG, ECKERT, COOPER. Am. Journ. of Cancer. Bd. XXV, blz. 585, 1935.
- SEIDE. Dtsch. Med. Wochschr. Bd. LIV, blz. 523, 1928.  
ref. Zentralbltt. Ges. Radiol. Bd. V, 1928.
- SEITZ & WINTZ. Münch. Med. Wochschr. blz. 89, 1918.
- SEULBERGER, SCHMIDT und KRÖNING. Strahlen Ther. Bd. XXXI, blz. 467, 1929.
- SEULBERGER, SCHMIDT und KRÖNING. Strahlen Ther. Bd. XXXIV, blz. 247, 1929.
- SIEVERT. Acta Rad. Bd. XV, blz. 193, 1934.

- SIEVERT & FORSSBERG. Acta Rad. Bd. XII, blz. 535, 1931.  
 SIEVERT & FORSSBERG. Acta Rad. Bd. XVII, blz. 290, 1936.  
 SOERENSEN & GLUCK. KIRSCHNER—NORDMAN. Die Chirurgie, Bd. IV,  
 1, blz. 157, 1927.  
 STOEL. Zeitschr. für Krebsforschung. Bd. XXVI, blz. 386, 1928.  
 STRANGWAY & HOPWOOD. Proc. Royal Soc. Serie BBDC, blz. 283, 1936.  
 TIMOFEEFF und RESSOVSKY. Strahlen Ther. Bd. XLIX, blz. 463, 1934.  
 VINTEMBERGER. Cpt. Rendu Soc. Biol. Bd. XCVIII, blz. 536, 1928.  
 VINTEMBERGER. Archiv. d'Anat. Bd. XII, blz. 229, 1930.  
 WASSINK, Vlaamsch Tijdschr. v. Gen., 1925.  
 WASSINK. Ned. Tijdschr. v. Gen., blz. 1491, 1935.  
 WASSINK. Geneesk. Bladen, 1933, reeks XXXI, no. II.  
 WEBSTER. Brit. Journ. of Rad. Vol. IX, 1936.  
 WINTZ. Acta Rad. Bd. VII, blz. 675, 1926.  
 WINTZ. Strahlen Ther. Bd. XLII, blz. 591, 1931.  
 WOOD. Am. Journ. of Roentg. Bd. XII, blz. 474, 1924.  
 ZUPPINGER. Strahlen Ther. Bd. XXVIII, blz. 639, 1928.  
 ZUPPINGER. Maligne Pharynx- und Larynx-tumoren. Georg Thieme Verlag.  
 Leipzig 1931.  
 ZWERG. Strahlen Ther. Bd. XLIII, blz. 201, 1932.

---

#### ERRATA.

In grafiek III blz. 40 moet in de 2e kolom (klein met metast.) één van de 2 aan lokaal recidief gestorvenen binnen de dikke lijn staan.

In grafiek V blz. 48 moet in de 2e en 3e kolom de aan algemeene metastases gestorvene buiten de dikke lijn staan.

## STELLINGEN.

---

### I.

De betere werking van gefractioneerde, boven massieve Röntgenbestraling, is niet te danken aan een door deze wijze van bestraling vergroot verschil in sensibiliteit van tumor en normale cellen, doch aan het verschil in de resultanten van beschadiging en herstel van tumor en normaalweefsel.

### II.

Onder de kwaadaardige aandoeningen van de pharynx zijn 4 klinische types te onderscheiden, die met bepaalde histologische classificaties overeenstemmen.

### III.

De hypochrome anaemie sive chlorosis tarda met achloorhydrie van de maag geeft door zijn slijmvliesatrophieën een praedispositie voor het verkrijgen van carcinomen van het bovenste deel van den tractus digestivus.

#### IV.

De kankerbestrijding zal zich steeds meer in den zin van prophylaxe moeten uitbreiden.

#### V.

De bevindingen bij Röntgenonderzoek van de epiphysairlijnen en beenkernen kan een bijdrage vormen tot de symptomatologie van verschillende endocrine stoornissen.

#### VI.

Bij in den praepuberteitsleeftijd niet ingedaalde testis is men gewettigd een behandeling met gonadotrope hormonen, b.v. uit urine van zwangeren, in te stellen, voordat men tot operatieve maatregelen overgaat.

#### VII.

Bij het bestudeeren van publicaties over experimenten, bij dieren verricht, dient men rekening te houden met het feit, dat fouten kunnen insluipen door het niet gebruik maken van raszuiver materiaal.

#### VIII.

Hypothyreoidie werkt bevorderend op het ontstaan van arteriosclerose.

## IX.

Het is niet bewezen, dat het eenmaal verkalkte, tuberculeuze primaire complex de bron kan zijn voor een actieve tuberculose op ouderen leeftijd.

## X.

Bij vrouwen in den postclimacterischen leeftijd met chronische conjunctivitis is meting der traansecretie van diagnostische waarde.

## XI.

Protamine-insulinaat kan met succes gebruikt worden om den 's nachts sterk verhoogden bloedsuikerspiegel bij kinderen, die lijden aan diabetes mellitus, op een lager niveau te brengen.

## XII.

Vele vrouwen zouden zich eerder voor afwijkingen aan het genitale apparaat tot een arts wenden, indien zij in de gelegenheid waren een vrouwelijke arts te raadplegen.

---



...the ... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..



