

In de 7 overige gevallen (1/2 deel) bleek de voorlopige diagnose — na verdieping van de diagnostiek — niet gehandhaafd te kunnen worden en plaats te moeten maken voor die van invasief carcinoom elders in het lichaam:

a. in 4 gevallen (Arch. 1147, 1742, 1949 en 2343) werd reeds door uitbreiding van het aantal proefexcisies elders duidelijke invasieve groei waargenomen;

b. in 3 gevallen (Arch. 1657, 2127 en 2460) bleek pas na ringbiopsie en cervixcuretage, dat er elders onmiskenbare invasieve groei had plaatsgevonden.

Wij kunnen onze mening aldus samenvatten: de voorlopige diagnose carcinoma in situ cervicis uteri moet terstond aanleiding geven tot toepassing van diagnostische methoden op grond waarvan het mogelijk is het gelijktijdig bestaan van een elders gezeteld, infiltrerend carcinoom uit te sluiten (ringbiopsie met cervixcuretage, conisatie).

„To diagnose cervical cancer early one must assume that all (these) women have a neoplasm and then set out to prove the do not” (BEECHAM¹³).

Literatuur: ¹Conferenties en Demonstraties (M. STRAUB, C. B. F. DAAMEN en A. L. C. SCHMIDT) (1959) *Ned. T. Geneesk.* **103**, 2165. — ²BOUWDIJK BASTIAANSE, M. A. VAN (1958) *Ned. T. Verlosk.* **58**, 411. — ³OUDEKERK, P. M. (1957) *Ned. T. Verlosk.* **57**, 411. — ⁴NAVRATIL, E. (1955) in *Biologie und Pathologie des Weibes*, IV, 639. — ⁵LIMBURG, H. (1956) *Die Frühdiagnose des Uteruscarcinoms*. Thieme-Verlag, Stuttgart. — ⁶KOTTMEIER, H. L. (1957) in *Früherkennung des Collumcarcinoms*. Springer-Verlag, Berlijn. — ⁷HERTIG, A. T. (1957) in *Progress in Gynecology*, III, 520. Grune & Stratton, New York. — ⁸YOUNGE, P. A. (1958) *Amer. J. Roentgenol.* **79**, 479. — ⁹WINTER, G. F. (1958) *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **18**, 484. — ¹⁰FIDLER, H. K. (1959) *Cancer (Philad.)* **12**, 673. — ¹¹KASDON, S. C. (1959) *Obstet. and Gynec.* **13**, 576. — ¹²MCKAY, D. C. (1959) *Obstet. and Gynec.* **13**, 2. — ¹³BEECHAM, C. L. (1959) *Obstet. and Gynec.* **13**, 653. — ¹⁴ANDERSON, A. F. (1959) *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* **66**, 239. — ¹⁵PRZYBORA, L. A. (1959) *Cancer (Philad.)* **12**, 263.

's-Gravenhage, 15 december 1959 J. L. MASTBOOM
W. H. MINDER

Het carcinoma in situ is een veel omstreden begrip en kan tot veel verwarring in besprekingen aanleiding geven. De beschrijving, die STRAUB ervan geeft is zeer fascinerend (Conferenties en demonstraties 1959). De verticale zijdelingse begrenzing en de verticale ongebreidelde groei zijn zeker twee positieve waarden. Ik weet niet of ze door de patholoog-anatomen algemeen aanvaard worden. Als dit zo is, dan zouden wij, sprekend over een carcinoma in situ ons onmiddellijk dit beeld voor ogen kunnen halen en wederzijds weten waar wij over praten. Wij zouden dan onmiddellijk de verticale begrenzing voor ons zien en denken aan de grote exfoliatie door de ongebreidelde groei. In dit verband geloof ik, dat een nieuwe naam — exfoliatief carcinoom — het beeld eer vertroebelt dan verheldert. Van elk ziek epitheel, en dat is toch zeker een epitheel in de staat van carcinoma in situ, exfoliëren in het algemeen overvloedig cellen. Om dit nu, zoals STRAUB wil, nog weer aan een nieuwe naam te binden, lijkt mij verwarrend, te meer daar de naam carcinoma in situ zó in ons aller hoofden vastzit, dat hij toch niet meer wordt verdrongen.

Ik geloof veeleer, dat wij er ons op moeten bezinnen de naam carcinoma in situ voor een bepaalde fase of situatie en het zieke epitheel te reserveren. Daarover straks.

STRAUB zegt uitdrukkelijk, dat carcinoma in situ een carcinoom is, en merkt daarbij op, dat er geen ongebreidelde

groei naar de diepte is, zoals bij een „echt” carcinoom. Later zegt DAAMEN, dat in het algemene beeld van het carcinoma in situ een micro-onvasie past. Dit nu geeft mij het onbehaaglijke gevoel, dat wij niet goed meer weten wat wij moeten aanvangen met het begrip carcinoma in situ, dat altijd nog een zekere geruststelling kan inhouden ten aanzien van de ernst van het proces. Het is nog niet zo erg als een „echt” carcinoom, maar omdat er toch wat invasie is, kapselen wij het gevaar af in het woord micro-invasie, en staan dit nog als „normaal” toe bij een carcinoma in situ. Maar wie kan mij uitleggen, dat ik niet zeggen kan „een carcinoom is een carcinoom en moet als zodanig behandeld worden. Micro-invasie is invasie en geeft niet de minste geruststelling op het „nog ter plaatse” zijn?”

De cytoloog, die de afgebladderde cellen in zijn preparaten aantreft, kan de ongebreidelde verticale groei niet herkennen. Hij kan op grond van de vele cellen op zijn hoogst vaststellen, dat er een enorme exfoliatie is. Hij kan niet, zoals de histoloog, zien van waar die exfoliatie komt. Dit blijkt trouwens ook al uit hetgeen SCHMIDT hierover schrijft: „Zijn wij nu in staat, onder deze carcinomen cytologisch de gevallen van carcinoma in situ te onderscheiden? Dit is niet het geval, ook als wij het gehele uitstrijkpreparaat met al zijn eigenaardigheden beschouwen”.

Uit de uitvoerige beschouwingen en besprekingen blijkt wel hoe moeilijk het is, een verantwoorde gedragslijn te bepalen. Wat ik gemist heb bij de besprekingen over de diagnose carcinoma in situ van cytologische zijde, is de behandeling van het begrip „dyscaryosis”, een begrip door PAPANICOLAOU ingevoerd. Het wil mij voorkomen, dat dit begrip, op de juiste wijze gehanteerd, zeer verhelderend kan werken.

Dyscaryosis, „er is iets mis met de kern”. Dit kan voorkomen bij vier soorten cellen, de superficiële, de intermediaire, de parabasale en de endocervicale. Er zijn dus vier vormen van dyscaryosis in onze vagina-uitstrijkjes te herkennen. Mij dunkt, dat SCHMIDT hierop doelt, als hij zegt: „het gehele uitstrijkpreparaat met al zijn eigenaardigheden”.

De dyscaryotische cel toont in zijn kern allerlei kenmerken, die aanvaard zijn als kenmerken van kwaadaardigheid. De cel echter toont in het cytoplasma geen bijzondere afwijkingen ten opzichte van normale cellen. Dyscaryosis komt voor bij ontstekingen, infecties, zwangerschap enz. De preparaten kunnen zeer veel moeilijkheden in de interpretatie opleveren en gemakkelijk tot een maligniteitsdiagnose leiden. Dyscaryosis kan reversibel zijn, maar kan echter ook blijven voortbestaan en tot inderdaad ernstige toestanden aanleiding geven. Uitgebreide onderzoeken hebben doen zien, dat dyscaryosis van de endocervicale en parabasale cellen een slechtere prognose heeft, dan die van de andere twee groepen.

Wanneer wij het begrip dyscaryosis hanteren bij de vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd, kunnen wij twee voordelen hebben:

1. Wij maken ons los van de niet licht aanvaardbare voorstelling, dat er bij jonge vrouwen een vanzelf genezend carcinoom voorkomt. Van 127 onbehandelde patiënten bij OLAF PETERSEN zouden ongeveer de helft in een jaar genezen zijn. Ik kan mij voorstellen, dat er collegae zijn, die zeggen: „Dan is het geen carcinoom geweest”. Passen wij hierop het begrip „dyscaryosis” toe, dan wordt de genezing van de waargenomen afwijking in het epitheel beter aanvaardbaar. Bovendien moet men zich nauwkeurig rekenschap geven van de celtypen, waarin de dyscaryosis voorkomt.

2. Ik geloof, dat wij ons voortdurend bewust blijvende van het verschil in prognose van de dyscaryosis in de verschillende celtypen, met meer geruststellende aandrang een controle kunnen vragen. De ervaring leert, dat de manier waarop

men de controle aan de patiënte voorstelt van groot belang is voor het al dan niet „zenuwachtig” maken van de patiënte. Het grote probleem ligt hier bij de nog geslachtsrijpe vrouwen, die gaarne een kind willen hebben en die het gevaar in zich dragen van de gevreesde ziekte uitgedrukt in „carcinoma in situ”, waarvan dan toch ongeveer de helft vanzelf zou genezen.

Ik weet wel, dat door het voorstel, de naam „carcinoma in situ” in de geslachtsrijpe vrouw te vervangen door het begrip dyscaryosis, het probleem er zelf niets door verandert, maar het wil mij voorkomen, dat het gebruik van een werkhypothese met minder innerlijke tegenstrijdigheden de weg naar de oplossing van hoe te handelen zou kunnen effenen, door een voortdurende nauwkeurige analyse van de celtypen, waarin de dyscaryosis voorkomt. Naar aanleiding van de analyse der serie van OLAF PETERSEN zou ik dan de uitdrukking „carcinoma in situ” willen reserveren voor de vrouwen in de menopauze. Gezien het aantal jaren, dat tussen deze twee groepen ligt, zouden wij ook meer recht — zo niet de plicht — hebben, bij de oudere vrouwen meer de nadruk te leggen op het begrip carcinoom en in de voorkomende gevallen dienovereenkomstig handelen. Ik ben het met collega BREUR eens, dat de patholoog-anatoom (en volgens mij de cytoloog evenmin) niet degene is, die de richting van de behandeling moet bepalen.

Misschien zou het opleiden van cytologen, werkzaam in goed ingerichte speciale exfoliatief-cytologische laboratoria, een enorme hulp kunnen geven in de behandeling van het carcinoma in situ van de cervix uteri. Dit geldt m.i. ook voor de problemen betreffende long- en maagcarcinoom. De patiënten kunnen er wel bij varen.

Literatuur: Conferenties en Demonstraties (M. STRAUB, C. B. F. DAAMEN en A. L. C. SCHMIDT) (1959) *Ned. T. Geneesk.* 103, 2165.

Utrecht, 15 december 1959

A. H. BRUINSMA

Naar de ervaring van MASTBOOM en MINDER geeft pas ringbiopsie met cervixcurettagage voldoende zekerheid om bij histologisch vastgesteld carcinoma in situ, invasieve groei uit te sluiten. Bij een derde van de voorlopige als carcinoma in situ gediagnostiseerde gevallen vonden zij invasieve groei.

Indien men gebruik maakt van de door MASTBOOM gepubliceerde jaarverslagen uit de kliniek voor verloskunde en vrouwenziekten van het ziekenhuis van den H. Joannes de Deo te 's-Gravenhage, blijkt de frequentie van het carcinoma in situ berekend op alle carcinomen van de cervix uteri (met inbegrip van het carcinoma in situ) 25 pct te zijn. De overeenkomst met het door ons gevonden getal (23 pct) is opmerkelijk.

Geeft men deze frequentiecijfers op overeenkomstige wijze weer als LIMBURG (Hamburg) heeft gedaan in zijn omvangrijke en goed gecontroleerde (seriesneden van geëxtirpeerde cervices) materiaal, dan blijken de frequentiecijfers van MASTBOOM en de onze iets hoger resp. gelijk te zijn aan de hoogste in de literatuur (LIMBURG) te vinden getallen. Indien het oorspronkelijke materiaal vergelijkbaar is geweest, is het dus niet dadelijk aannemelijk, dat de diagnostiek van het carcinoma in situ in ons laboratorium ontoereikend geweest zou zijn. Veelal is het vermoeden van carcinoma in situ bij ons gerezen, als er in het curettement, om uiteenlopende redenen ingezonden (bloeding, fluor, steriliteit), stukjes atypisch polymorf epitheel werden gevonden.

Dit werpt geen blaam op de inzenders, omdat o.a. uit het onderzoek van LIMBURG blijkt, hoe symptoomarm het carcinoma in situ is. Tevens blijkt uit dit onderzoek, dat een-

voudig, lokaal speculum-onderzoek met biopsie slechts tot herkenning van ongeveer een zevende deel van de bestaande carcinomen in situ leidt.

Als gevolg van het curettement vonden profexcisies uit de cervix en de endocervix plaats. Werd er geen infiltrerend carcinoom gevonden, dan waren wij op morfologische gronden vaak nog niet tevreden met de diagnose carcinoma in situ. Er werd dan nog een profexcisie gedaan.

Het materiaal werd in seriecoupes onderzocht.

Onze diagnostiek van het carcinoma in situ is van 1941 tot 1959 verbeterd. Wij zijn minder gewicht gaan hechten aan de scheiding van ontbrekende en aanwezige rijping in oppervlakkige lagen. Meer waarde heeft de scherpe scheidingsgrens, loodrecht op de basale membraan gelegen, van normaal en atypisch portio-epitheel voor ons gekregen. De onderscheiding micro-invasie (van epitheel van hoger gedifferentieerd type, als dat op het oppervlak aanwezig) en werkelijke infiltratieve groei is voor ons onmisbaar geworden.

Een aantal van onze gevallen behoren tot het materiaal, waarop onder leiding van Prof. A. SCHABERG kweekproeven werden verricht. Voorwaarde daarbij was onderzoek in seriesneden van de portio van de weggenomen baarmoeder. Deze elders verrichte controle leidde niet tot de ontdekking van infiltrerende carcinomen. Ook wij zelf hebben in alle gevallen, waar tot operatie werd besloten, het operatiepreparaat uitvoerig onderzocht. Ook dit leidde, toen de criteria gestabiliseerd waren, niet tot opsporing van infiltrerende carcinomen.

In ons gehele materiaal zijn wij herhaaldelijk getroffen door *het ontbreken van iedere afwijking* in de geëxtirpeerde portio of uterus bij histologisch reeds aangetoond carcinoma in situ. LIMBURG geeft daarvoor een frequentie op van 19,4 pct.

Uit onze wijze van herhaald onderzoek bij carcinoma in situ, vergelijkbaar met de voorlopige diagnose van MASTBOOM en MINDER, maar daarmee niet identiek, zijn frequentiecijfers voortgekomen, die met de hunne goed vergelijkbaar zijn. Controle na herhaald onderzoek gaf geen aanleiding om aan de gestelde diagnose te twijfelen. Wel zijn wij bezwaard door mede-verantwoordelijkheid bij mutilerende en soms zeer omvangrijke operaties (type Wertheim).

Het blijft de vraag, of het oorspronkelijke materiaal uit 's-Gravenhage en Rotterdam vergelijkbaar is. Van grote betekenis achten wij de vraag, of het Haagse materiaal evenals het onze veelal voortkwam uit een toevallsbevinding bij curettages, of dat het bv. in cervices is gevonden die bij gynaecologisch onderzoek verdacht leken. In enkele gevallen (de eerste) schijnt dit zo te zijn. Er bestond een tegenstelling tussen klinisch en morfologisch onderzoek. Hierdoor wordt dus slechts de aandacht gevestigd op het bekende feit, dat carcinoma in situ naast invasief carcinoom voorkomt.

Het is een gelukkige omstandigheid, dat op dit ogenblik klinische en cytologische screening van de vrouwelijke bevolking op afwijkingen van de cervix uteri in ons land nog geen burgerrecht heeft verkregen. Er is nu tijd en gelegenheid, om bij een materiaal dat te overzien is, ervaring op te doen. Voor Rotterdam bestaat reeds de winst, dat de te omvangrijke operaties welke men vroeger na het stellen van de diagnose carcinoma in situ (na eenmalig onderzoek) verrichtte, steeds minder worden gedaan. De clinici houden rekening met de grote kans op genezing van het carcinoma in situ. Nacontrole is in een stad van de omvang van Rotterdam zeer wel mogelijk gebleken.

Op grond van de aan frequentie en morfologisch controle-onderzoek ontleende motieven menen wij gerechtigd te zijn, op de ingeslagen weg voort te gaan. Onze toenemende ervaring heeft ons geleerd, dat bij bestaand carcinoma in situ in de cervix, de vagina kan meedoen. Bij een patiënte von-

den wij 14 jaar nadat de uterus wegens carcinoma in situ was verwijderd, in de vagina carcinoma in situ met daarnaast infiltrerend carcinoom. Op grond van deze en nog een andere waarneming menen wij, dat ruime profexcisie (conisatie) van de portio op zich zelf slechts een profylactische maatregel van beperkte waarde is (BREUR. Zie de bespreking) en dat ook de vagina aan de nacontrole en aan de therapie moet worden onderworpen.

De verschillen tussen het materiaal van MINDER en MASTBOOM en het onze eisen, mede wegens de nieuwe ervaringen in eigen materiaal opgedaan, regelmatige bv. jaarlijkse bespreking of publikatie van de resultaten. Het zou mij zeer verheugen, indien MASTBOOM en MINDER tot een dergelijke uitwisseling van feitelijke gegevens bereid zouden zijn.

BRUINSMA voelt zich bezwaard door de onzekerheid, die het gebruik van het woord carcinoom bij de diagnose carcinoma in situ voor het begrip carcinoom schept. De onzekerheid is er ook als men van niet-invasief carcinoom spreekt. Het gebruik van de term dyscaryosis zal BRUINSMA in een bepaald ziektegeval ook niet uit de nood helpen. Men omzeilt dan slechts de theoretische moeilijkheden. Door te spreken van micro-invasie doet men dat niet. Dit is geen theoretische uitvlucht. Het is een op grond van klinische en pathologisch-anatomische waarneming door ons en anderen gevonden kenmerk van carcinoma in situ, dat geen bijzonder belastende prognostische betekenis heeft.

Wij erkennen gaarne, dat het niet mogelijk zal zijn, de naam carcinoma in situ te veranderen. De term „exfoliatief” carcinoom legt de nadruk op een belangrijke positieve eigenschap van dit gezwel. De ongebreidelde verticale groei helpt ons het carcinoomkarakter van de afwijking te herkennen.

De bespreking in de Rotterdamse conferentie ging van de patholoog-anatomen uit en kwam voort uit de reacties die de pathologisch-anatomische diagnose bij de klinici veroorzaakt. Er werd in de conferentie vooral gestreefd naar het vaststellen van gemeenschappelijke richtlijnen bij de controle en de behandeling der gevallen. Op de wijze waarop de diagnose gesteld werd, is in het antwoord aan MINDER en MASTBOOM nader ingegaan, ook de na de conferentie opgedane ervaringen werden er in vermeld.

Het belangrijkste lijkt ons, dat het begrip „verloren tijd”, dat zo nauw aan het woord carcinoom is verbonden in ons materiaal van het carcinoma in situ, niet in die zin teruggevonden wordt, dat er bij de behandeling van een werkelijk invasief carcinoom „tijd verloren” ging.

Rotterdam }
Cincinnati } januari 1960

C. B. F. DAAMEN
M. STRAUB

Wat het cytologische gedeelte van de opmerkingen van BRUINSMA betreft, zou ik in de allereerste plaats erop willen wijzen, dat ik naar mijn mening ook in deze gemeenschappelijke bespreking duidelijk naar voren heb gebracht, dat ik zelf cytologisch alleen nog maar kan komen tot een vermoeden van een carcinoma in situ en zeker niet tot een diagnose.

Evenals een andere goede leerling van PAPANICOLAOU hecht BRUINSMA waarde aan het begrip „dyscariosis”. Ik geloof terecht; waarschijnlijk heb ik dit begrip iets op de achtergrond gelaten, omdat het mij nog niet is gelukt, een heldere voorstelling ervan te vormen.

BRUINSMA zegt zelf, dat wij de afwijkingen van de kern in allerlei andere omstandigheden kunnen zien — zelf heb ik ook gemeend ze te zien in de omgeving van een carcinoom, nl. in de vaginawand, indien het ovariumcarcinoom in het cavum Douglasi lag — maar m.i. brengt dit ons niet verder bij het carcinoma in situ.

BRUINSMA heeft terecht mijn zegswijze „van het preparaat in zijn geheel” in deze zin opgevat. Dit slaat dus meer op de veranderingen van de normale cellen. Bij een carcinoma in situ zijn er echter ook typische maligne cellen. Helaas heb ik zeer beginnende infiltrerende carcinomen nog niet in voldoende aantal gezien om een oordeel te hebben over de normale cellen in dergelijke gevallen. Daarom heb ik geprobeerd in de verdeling van de maligne cellen een aanwijzing te vinden.

Tenslotte nog een reactie op BRUINSMA's voorstel om eenzelfde aandoening verschillende namen te geven naar aanleiding van de leeftijd der vrouw. Dit lijkt mij niet juist. Hier nader op in te gaan zou mij te ver voeren. Het is begrijpelijk, dat voor ons het probleem ook rijst ten aanzien van vrouwen die nog kinderen wensen of voor wie het nog wenselijk geacht wordt.

Rotterdam, januari 1960

A. L. C. SCHMIDT

STAMBOOM-ONDERZOEK NAAR ONBEKENDE DIABETES

Bij bevolkingsonderzoekingen op suikerziekte in Noordwijk en de Haarlemmermeer hebben collega VAN DE WEG en ik (1958) vrij veel patiënten met een prediabetische bloedsuikercurve gevonden. In verband met een erfelijkheidsonderzoek naar onbekende glucosurieën hebben wij aan een tamelijk groot aantal door het gehele land wonende familieleden van hen een Clinistix-strookje toegezonden. De mogelijkheid bestaat, dat deze personen zich voor nadere inlichtingen tot hun huisarts wenden. Wij zullen het zeer op prijs stellen, indien de huisartsen die door hun patiënten over dit onderzoek worden geraadpleegd, hen willen opwekken, eraan deel te nemen. Mochten wij glucosurie ontdekken, dan zal de huisarts natuurlijk worden ingelicht.

Literatuur: MULDER, J. D. en E. VAN DE WEG (1958) Bevolkingsonderzoek diabetes mellitus. *Huisarts en wetenschap* 2, 66.

Noordwijk, 20 januari 1960

J. D. MULDER, huisarts

BERICHTEN BUITENLAND

Duitsland

Risico van een intramusculaire inspuiting bij kinderen. — Naar aanleiding van ernstig letsel bij intramusculaire inspuiting door een verpleegster aan een zuigeling toegebracht, haalt de *Münchener medizinische Wochenschrift* (1960, bl. 163) de volgende overweging uit het vonnis van het Bondsgerechtshof aan: „Eine Krankenschwester, die damit beauftragt wird, intramuskuläre Injektionen bei Kindern vorzunehmen, muss für diese Aufgaben besondere Anweisungen und Belehrungen erhalten. Die Gefahr, mit der Injektionsmasse in die unmittelbare Nachbarschaft des Ischiassnervs zu gelangen, ist besonders gross. Wegen dieser Gefahr wird im medizinischen Schrifttum (GOLDHAHN und SCHLÄGER in ihrer Schrift „Fehler und Gefahren bei Einspritzungen und ihre rechtlichen Fragen” 1948) verlangt dass Muskelspritzungen bei Kindern grundsätzlich dem Arzt vorbehalten sind. Ob diese Forderung berechtigt ist, ist hier nicht zu entscheiden. Jedenfalls sind einer Krankenschwester, wenn sie mit dieser verantwortungsvollen Aufgabe betraut wird, hierfür besondere Anweisungen zu erteilen. Dass dies geschehen ist, hat das Krankenhaus nicht nachweisen können.”