

VERHANDELINGEN VAN HET
INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

II

**SEROLOGISCHE DIAGNOSTIEK
VAN KWAADAARDIGE GEZWELLEN**

MEER IN HET BIJZONDER EEN BIJDRAGE OMTRENT
DE KENNIS EN DE BETEKENIS VAN DE REACTIES
VAN DE KROMME EN DE BRUÏNE GROENEVELDT

DOOR

Dr L. A. M. VAN DER SPEK



H. E. STENFERT KROESE'S UITGEVERS-MIJ N.V., LEIDEN

VERHANDELINGEN VAN HET
INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

Als eerste deel verscheen :

Dr L. BIJLMER

Aetiologie der Influenza

De isoleering van het influenza-virus
tijdens de epidemie van 1941 te
Groningen

f 4.40*

**SEROLOGISCHE DIAGNOSTIEK
VAN KWAADAARDIGE GEZWELLEN**

Meer in het bijzonder een bijdrage omtrent
de kennis en de beteekenis van de reacties
van DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT

VERHANDELINGEN VAN HET
INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

II

**SEROLOGISCHE DIAGNOSTIEK
VAN KWAADAARDIGE GEZWELLEN**

Meer in het bijzonder een bijdrage omtrent de
kennis en de beteekenis van de reacties van
DE KROMME EN DE BRUÏNE GROENEVELDT

DOOR

Dr L. A. M. VAN DER SPEK

Geneesheer-Directeur en Hoofd der Interne Afdeling
van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam



1944

H. E. STENFERT KROESE'S UITGEVERS-MIJ N.V. - LEIDEN

VOORWOORD

Toen in 1939 het boekwerk „Vroegtijdige Diagnostiek van het Carcinoom” verschenen was, waarin de schrijvers L. DE KROMME en J. R. DE BRUÏNE GROENEVELDT¹⁾ hun methodes van carcinoom-diagnostiek publiceerden, werd van verschillende zijden de wenselijkheid uitgesproken, dat onderzocht zou worden in hoeverre de beschreven methodes waarde voor de praktijk hebben.

Een der eersten, die zich voor de wetenschappelijke en praktische beteekenis der nieuwe methodes interesseerde, en bij het onderzoek van zijn patiënten de medewerking van DE BRUÏNE GROENEVELDT en DE KROMME inriep, was Dr L. A. M. VAN DER SPEK, Geneesheer-Directeur van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in Amsterdam.

Aangezien het „Laboratorium DE BRUÏNE GROENEVELDT” gedurende enkele jaren deel heeft uitgemaakt van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde en een reeks onderzoekingen over de vroegtijdige carcinoom-diagnostiek daar verricht waren, stelde ook dat Instituut uiteraard belang in de voor de praeventieve geneeskunde belangrijke uiteindelijke resultaten. Er ontstond toen contact tusschen het Instituut en Dr VAN DER SPEK.

Een commissie uit den Raad van Advies van het Instituut, bestaande uit de heeren Prof. Dr E. GORTER, Prof. Dr H. T. DEELMAN, Prof. Dr J. VAN DER HOEVE, Prof. Dr H. W. JULIUS en Dr W. AEG. TIMMERMAN, was van meening dat het werk van DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT finantieel gesteund moest worden teneinde het mogelijk te maken de praktische waarde der nieuwe onderzoekingsmethodes door uitvoerige controleproeven te beoordeelen. Het Instituut heeft daarom een jaarlijksch subsidie aan genoemd laboratorium verleend, terwijl Dr VAN DER SPEK bereid gevonden werd de waarde der methodes voor de praktijk te onderzoeken.

Persoonlijk wist ik uit den tijd toen de heer DE KROMME in het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde werkte, hoeveel klemmen en voetangels op het gebied der serologische kankerdiagnostiek liggen en het verheugde mij dan ook zeer, dat hij zijn grondige kennis van het vraagstuk en zijn groote technische ervaring beschikbaar wilde stellen om een onpartijdig onderzoek naar de waarde van zijn reacties mogelijk te maken. Ik meende daarbij als eisch te mogen stellen, dat de onderzoekingen blind verricht zouden worden.

Thans ligt voor ons het boekje, waarin Dr L. A. M. VAN DER SPEK een

¹⁾ L. DE KROMME en J. R. DE BRUÏNE GROENEVELDT. Vroegtijdige diagnostiek van het carcinoom. Leiden, 1939.

gedocumenteerd verslag geeft van zijn bevindingen, of eigenlijk veel meer dan een gedocumenteerd verslag. Het moeilijke probleem der serologie van den kanker wordt door schrijver op bewonderenswaardig heldere wijze behandeld. Daarna worden de uitkomsten van het klinische en serologische onderzoek van ruim 300 patiënten in onderling verband, en ten deele uitvoerig vermeld. Iedereen, die weet welk een moeilijkheden aan de bewerking van een dergelijk onderzoek verbonden zijn, zal eerbied hebben voor de wijze waarop Dr. VAN DER SPEK het vraagstuk heeft behandeld en bovenal voor zijn critische beoordeeling van de resultaten.

De slotsom is zeer voorzichtig gesteld, maar zal hopelijk ertoe bijdragen de belangstelling van de geneeskundigen voor de serologische kankerdiagnostiek te wekken. Op het voetspoor van Dr. VAN DER SPEK zal men door samenwerking van clinicus en seroloog moeten komen tot een juiste waardeering van de verschillende reacties, in het bijzonder van die van de Nederlanders DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT.

Leiden, Augustus 1944.

De Directeur van het Instituut voor
Praeventieve Geneeskunde

J. P. BIJL.

INLEIDING

Het welslagen van therapeutische maatregelen bij carcinoom en andere kwaadaardige gezwellen hangt in de eerste plaats af van het vroegtijdig herkennen van deze aandoeningen. Daarom kan de betekenis van betrouwbare methodes voor het vroegtijdig en het met zekerheid stellen van de diagnose „maligne tumor” niet hoog genoeg worden aangeslagen.

De kliniek heeft, niettegenstaande zij reeds over talrijke middelen beschikt, waaronder de röntgenologie een eereplaats inneemt, nog steeds behoefte aan een betrouwbare laboratoriummethode, die de carcinomateuze veranderingen van een orgaan of de gevolgen daarvan op het geheele organisme opspoot en waardoor dus de weg wordt gewezen tot het spoedig instellen van de therapie.

Ofschoon onze kennis van de weefselveranderingen bij carcinoom zeer uitgebreid is, komt de histologische diagnose na operatie of proefexcisie voor den patiënt, bij wien op klinische gronden aan de aanwezigheid van een carcinoom wordt gedacht, niet zelden te laat.

Men zou kanker reeds met zekerheid moeten kunnen diagnostiseeren in een stadium, waarin de klachten en klinische afwijkingen de aandacht nog niet of nauwelijks op een bepaald orgaan vestigen, of zelfs dan reeds, wanneer in het histologisch beeld nog geen duidelijke carcinoomstructuur zou zijn waar te nemen (prae-carcinoom).

Ook in de latere stadia, wanneer de plaats van de tumor of van het orgaan, waar de tumor zetelt, bekend is geworden, zou een betrouwbare laboratoriummethode voor de differentiële diagnose tusschen benigne en maligne nieuwvorming een groote aanwinst voor de kliniek beteekenen.

Enkele jaren geleden nu, vernam ik van onderzoekingen, waarmede wijlen J. R. DE BRUÏNE GROENEVELDT en zijn medewerker L. DE KROMME een methode gevonden en een reactie uitgewerkt hadden, met behulp waarvan zij in staat waren langs serologische weg kanker te diagnostiseeren. Ten einde mij een oordeel te kunnen vormen omtrent de wetenschappelijke waarde en de practische beteekenis van dit werk, stelde ik mij ten doel deze reactie aan een betrekkelijk groot klinisch materiaal van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te toetsen.

Wanneer mijn pogen hiertoe eenigermate geslaagd kan worden genoemd, dank ik dit in de eerste plaats aan de welwillendheid en de hulp van beide onderzoekers, van wie speciaal DE KROMME zich geen moeite heeft ontzegd om mij eenige kennis bij te brengen omtrent

het serologische kankerprobleem, terwijl hij mij tevens talrijke gegevens en bronnen heeft verschaft, waaruit ik putten kon. Dat hun monografie „Vroegtijdige diagnostiek van het carcinoom” voor mij een wegwijzer is geweest, zal den lezer nog meer begrijpelijk worden, wanneer hij bovendien weet, dat alle in dit geschrift vermelde serologische onderzoeken door DE KROMME in het laboratorium „De Bruïne Groeneveldt” zijn verricht.

Verder heeft de hulp van verscheidene mijner medewerkers in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis het mogelijk gemaakt om dit onderzoek tot een goed einde te brengen. Het zou mij te ver voeren hen allen op deze plaats persoonlijk te bedanken, doch ik wil een uitzondering maken voor den patholoog-anatoom, Dr J. C. POMPE, wiens nauwgezette verslagen van weefselonderzoek en obducties veel hebben bijgedragen tot het stellen en controleeren der klinische diagnose.

Dank zij de daadwerkelijke steun van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden, kon deze brochure, ondanks de tegenwoordige tijdsomstandigheden, verschijnen.

Amsterdam, Augustus 1944.

De Schrijver

INHOUD

	Blz.
VOORWOORD	V
INLEIDING	VII

HOOFDSTUK I

Over antigenen en antilichamen bij carcinoom — Serologische kanker-reacties — HIRSZFELDS onderzoekingen — Reacties van DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT — Voorwaarden, waaraan het te onderzoeken materiaal moet voldoen — Het „blinde” onderzoek	1
Extract-reactie van de urine	15
Agglutinatie-remmingsreactie van de urine	15
Complement-bindingsreactie van het serum.	17
Voorwaarden, waaraan volgens DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT het te onderzoeken materiaal, n.l. urine en bloed, moet voldoen. Invloed van bepaalde factoren en omstandigheden op het verloop der reacties . . .	19
Keuze der reacties en schema van onderzoek	21
Het „blinde” onderzoek	23

HOOFDSTUK II

Uitkomsten met het blinde onderzoek van de reacties volgens DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT — De onderzochte gevallen — Vergelijking van de resultaten van het serologisch onderzoek met de klinische diagnose	25
Nadere beschouwing van 107 gevallen van patiënten, die klinisch aan carcinoom leden en waarbij serologisch eveneens carcinoom werd gediagnostiseerd. Verband met het stadium van het kankerproces	26
Nadere beschouwing van de 7 gevallen, waarin klinisch een carcinoom werd gevonden, terwijl de serologische reactie een negatieve uitslag gaf	34

	Blz.
47 Klinische negatieve gevallen, waarin de serologische diagnose eveneens negatief was en waarbij dus een negatieve agglutinatie-remming in de urine en negatieve complementbinding in het bloedserum werd gevonden.	35
23 Klinische negatieve gevallen, die serologisch positief waren en waarin dus de resultaten van het klinisch en serologisch onderzoek niet overeenkwamen	36
De groep van 77 gevallen, waarbij het serologisch onderzoek niet volledig is geschied.	38
Gevallen, waar aanvankelijk de klinische diagnose, soms op grond van histologisch weefselonderzoek gesteld, niet in overeenstemming was met het resultaat van het serologisch onderzoek en waar later bleek, dat de beslissing ten gunste van de serologie uitviel	40
Groep van 48 gevallen, met aandoeningen van de maag	42
 HOOFDSTUK III	
Conclusies van het onderzoek.	45
Slotbeschouwing.	47
Tabel van de onderzochte gevallen	48
 LITERATUUR	 81

HOOFDSTUK I

Over antigenen en antilichamen bij carcinoom — Serologische kanker-reacties — Hirszfelds onderzoekingen — Reacties van de Kromme en de Bruïne Groeneveldt — Voorwaarden, waaraan het te onderzoeken materiaal moet voldoen — Het „blinde” onderzoek

In de tweede helft der vorige eeuw en in het begin van deze eeuw bestond, onder invloed van VIRCHOW en zijn school, een onevenredige verhouding tusschen de histologische, biochemische en immunologische bewerking van het kankerprobleem. De morfologie van de ongeordende celwoeking, het meest in het oog springende kenmerk van de maligne gezwelgroei, stond daarbij in het middelpunt der aandacht. De onderzoekingsmethododes bleven in hoofdzaak statisch en descriptief. De aandacht was te eenzijdig gevestigd op het gezwel alleen, dat door de meeste onderzoekers ten onrechte, als het eenige wezenlijke van de ziekte werd beschouwd. Later vatte men kanker meer op als een algemeene aandoening, waarvan de tumor het belangrijkste, althans het in zijn gevolgen meest gevreesde symptoom is. Men stelde vast, dat ook het celchemisme veranderd is en naarmate men zich meer rekenschap gaf van de voortdurende wisselwerking, de biologische samenhang en de onderlinge afhankelijkheid van weefsels en lichaamsvochten, ging men zijn aandacht meer op deze laatste concentreren. Deze kentering werd niet weinig in de hand gewerkt door de snelle ontwikkeling van de biochemische en immunologische wetenschappen.

Terwijl vele indrukwekkende vondsten van het serologisch onderzoek op het gebied der infectieziekten welhaast gemeengoed van alle medici zijn geworden, is het minder algemeen bekend, dat dezelfde methododes van onderzoek ook bij het kankeronderzoek van toepassing zijn en hier reeds rijke vruchten hebben opgeleverd. Hiermede is geenszins gezegd, dat in de aetiologie van de kanker een levend agens, bacterie, virus een rol zou moeten spelen. De opvatting, dat de menselijke kanker een infectieziekte zou zijn, is moeilijk te rijmen met de klinische ervaring, alsook met de resultaten van menig wetenschappelijk onderzoek. Anderzijds staat echter vast, dat bij sommige zoogdier- en vogeltumoren wel degelijk een virus in het spel is, zooals b.v. bij de konijnen-papillomatosis van SHOPE en bij ROUS' kippen-sarcoom. Ten aanzien van de menselijke gezwellen is het laatste woord hierover dan ook nog niet gesproken, maar wat ook uiteindelijk de aetiologie der tumoren zal blijken te zijn, stellig spelen bij het kanker-

proces antigenen en antilichamen in de zin van de klassieke immuniteitsleer een belangrijke rol.

In verband met de later te bespreken diagnostische reacties is het noodzakelijk iets nader op deze begrippen in te gaan.

Onder antigenen verstaat men stoffen, welke parenteraal in het lichaam gebracht, daar aanleiding kunnen geven tot de vorming van antilichamen; dit zijn in het serum voorkomende stoffen, die met de stof, welke ze deed ontstaan z.g. specifieke bindingen aangaan. Een van de voorwaarden, waaraan een stof moet voldoen om als antigeen te kunnen werken is de z.g. „bloedvreemdheid”, d. w. z. dat het bloed van het organisme, waar het antigeen parenteraal wordt ingebracht, niet reeds deze stof als normaal bestanddeel bevat.

Een cel nu bevat meestal verscheidene antigenen (partieele antigenen of receptoren). Zoo kan men onderscheiden:

- 1^o. antigenen, die kenmerkend zijn voor de soort, dus alleen voorkomen in de cellen van één bepaalde of zoölogisch daarmede nauw verwante diersoort;
- 2^o. antigenen, die kenmerkend zijn voor de bloedgroep, d. w. z. slechts voorkomen in de bloed- en orgaancellen van bepaalde groepen van individuen;
- 3^o. antigenen, die karakteristiek zijn voor een bepaald orgaan, onverschillig van welke diersoort dit orgaan afkomstig is. Het klassieke voorbeeld vormt de ooglens, maar ook maag, darm, lever, nier enz. bevatten deze orgaanantigenen.

Men spreekt nu van soort-specifieke, groep-specifieke en orgaan-specifieke antigenen, welke dus de hiermede corresponderende soort-, groep- en orgaan-specifieke antilichamen doen ontstaan.

Daar de kankercel uit de normale lichaamscel ontstaat, behoeft het niet te verwonderen, dat de kankercel eveneens dergelijke soort-, groep- en orgaanspecifieke antigenen bevat ¹⁾.

Zoo bezitten b.v. de cellen van een carcinoma ventriculi bij een patiënt, behoorende tot de bloedgroep A, een antigeen, dat specifiek is voor den mensch als zoodanig, een ander, dat specifiek is voor het maag-darmkanaal en nog een derde, dat specifiek is voor de bloedgroep A.

Gezwelcellen zullen dus serologische verschillen aan de dag leggen, al naar gelang zij van verschillende diersoorten, van verschillende organen of van leden van verschillende bloedgroepen afkomstig zijn.

Niettegenstaande de vele onderlinge verschillen, hebben alle maligne gezwellen in biologisch, klinisch en histologisch opzicht toch ook een aantal eigenschappen gemeen, welke ze tot maligne gezwellen stempelen.

De vraag doet zich nu voor, of deze „maligniteitseigenschappen” ook serologisch aantoonbaar zijn, m. a. w. of de kankercel naast de reeds genoemde antigenen ook nog een antigeen bevat, dat specifiek is

¹⁾ Vanzelfsprekend is het echter niet. Het zou zeer wel denkbaar zijn, dat de cel een of meer van zijn antigene eigenschappen bij haar overgang in de kankercel verliest. De ervaring heeft evenwel geleerd, dat dit niet het geval is.

voor kanker; een antigeen dus, dat voorkomt in *alle* kankercellen, onafhankelijk van de diersoort, van de bloedgroep en van het orgaan van oorsprong, maar niet in de normale lichaamscel. Ware dit inderdaad het geval, dan zouden er dus nieuwe antigenen ontstaan tijdens het proces der kankerwording, d. i. bij de overgang van de normale lichaamscel in de kanker cel. Dit optreden van nieuwe antigenen, zoowel experimenteel als onder invloed van pathologische processen, in vivo zoowel als in vitro, kent men reeds uit de onderzoeken van LANDSTEINER, uit het THOMSEN-effect, het phenomeen van GRIFFITH, enz.

Indien de kanker cel zich inderdaad door een bepaald „kanker“-antigeen van de normale lichaams cel mocht onderscheiden, dan zou daarmee een belangrijk uitzicht op de mogelijkheden van een serologische kankerdiagnostiek zijn geopend.

Zonder hun werkwijze streng wetenschappelijk te rechtvaardigen, hebben, reeds tientallen jaren geleden, sommige onderzoekers getracht op dit al of niet door henzelf gesteld probleem vooruit te loopen. Zoo poogden SIMON, THOMAS, VON DUNGERN e. a. in het spoor van de ontdekking van BORDET, kanker-specifieke antilichamen in het bloed van carcinoompatiënten aan te toonen. Latere onderzoekers meenen het bestaan van een kanker-specifiek antigeen met zekerheid te hebben bewezen.

Voor al HIRSZFELD, HALBER en LASKOWSKI hebben veel tot deze bewijsvoering bijgedragen.

Een van de moeilijkheden om kankerspecifieke antigenen aan te toonen is — zie het boven gezegde — juist daarin gelegen, dat de normale soort-, groep- en orgaan-specifieke antigenen in de kanker cel bewaard zijn gebleven. Spuit men derhalve kankercellen of extracten daarvan bij een diër in, b.v. bij het konijn, dan kan men na eenige tijd in het bloedserum van dit konijn verschillende soorten antilichamen verwachten, waarbij het niet eenvoudig is de eventueele kankerspecifieke antistoffen te onderkennen. Daar komt nog bij, dat er als het ware een concurrentie tusschen de antigenen onderling bestaat en deze heeft niet zelden tengevolge, dat de immuniseerende, d. i. de antilichaamopwekkende werking van sommige antigenen geheel of gedeeltelijk onderdrukt wordt door die van andere antigenen. Zoo kan een cel, die een bepaald antigeen wel degelijk bevat, toch antisera doen ontstaan, waarin het corresponderende antilichaam slechts in zeer geringe mate of zelfs in het geheel niet voorkomt. Het feit, dat een dergelijk antilichaam in een bepaald antiserum niet kan worden aangetoond, is daarom nog geen bewijs, dat het gezochte antigeen in de ingespoten stof ontbreekt. Welke antilichamen tenslotte wel en welke niet zullen ontstaan hangt verder mede af van de individualiteit van het proefdier, dat het serum moet leveren.

HIRSZFELD en zijn medewerkers hielden wel degelijk rekening met deze mogelijkheden. Zij spoten een aantal konijnen in met kankerweefsel. Deze dieren reageerden op drieërlei wijze. De sera der grootste groep toonden geenerlei antilichamen-werking. Een aantal dieren gaf onspecifiek reagerende antisera, maar een derde groep leverde specifieke antisera, d. w. z. sera, welke alleen met alcoholische extracten

van kwaadaardige tumoren complementbinding gaven, terwijl met extract van normaal weefsel geen binding tot stand kwam.

Gelijkluidende resultaten werden verkregen door proeven van WITEBSKY, WITEBSKY en PÖPLAU, LEHMANN-FACIUS, BREINL en CHROBOK.

Men ziet hieruit, dat talrijke onderzoekers aan immunobiologische denk- en werkwijzen een ruime plaats in het kankerprobleem toekennen, daarbij in het midden latend of in de aetiologie van de kanker een parasitaire factor van bacteriële of virus aard een rol speelt, of dat de oorsprong in endogene factoren ligt. Ook kan men zich afvragen, of de kanker cel zelf met betrekking tot haar abnormale antigenestructuur geen parasitaire hoedanigheden bezit.

Aangezien de maligne tumorcel zelf gekenmerkt is door een bijzonder antigeen, onderscheidt men bij de z.g. „virus-tumoren” zooals b.v. ROUS' sarcoom, twee soorten immuniteit en wel 1^o. een cellulaire immuniteit, die gericht is tegen de maligne cel en 2^o. een immuniteit tegen het gezwel-verwekkende virus.

Volgens sommige onderzoekers, o.a. DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT, is de kanker cel bij den mensch, behalve door het genoemde „kanker-specifieke” antigeen, nog door een tweede antigeen gekenmerkt, en wel door het z.g. „FORSSMANS"-antigeen. Dit FORSSMANS-antigeen is een zeer bijzonder groepspecifiek antigeen. In tegenstelling met het eerder genoemde soort specifiek antigeen, dat n.l. kenmerkend is voor één bepaalde of zoölogisch daaraan nauw verwante diersoort, komt het FORSSMANS-antigeen bij talrijke diersoorten voor, die niet de geringste zoölogische verwantschap bezitten, zooals cavia, paard, hond, kat, muis, hamster, kip, schildpad enz. Aangezien deze antigenen bij bepaalde dieren antilichamen doen ontstaan, die behalve met de ingespotene, ook reageeren met antigenen, die afkomstig zijn van andere, zoölogisch niet verwante diersoorten, spreekt men hier van heterophile antigenen.

Daar in het planten- en dierenrijk verschillende soorten heterophile antigeensystemen bekend zijn, noemt men het hier bedoelde naar de ontdekker, FORSSMANS heterophiel antigeen.

Twee jaren voor de ontdekking van FORSSMAN, die in 1911 plaats vond, beschreven FRIEDBERGER en HARTOCH een merkwaardige proef, waarbij zij gebruik maakten van serum, afkomstig van een konijn, dat te voren ingespoten was met roode bloedlichaampjes van een schaap. Wanneer zij dit konijnenserum intraveneus inspoten bij een cavia, vertoonde dit dier anaphylactische verschijnselen. Minder dan 1 c.c. was al voldoende om een cavia te doden.

Dit feit is daarom zoo merkwaardig, omdat dergelijk konijnenummunserum cavia-erythrocyten zoo goed als niet aantast en met name geen haemolyse veroorzaakt.

De toxiciteit van het konijnen-immunserum verdwijnt door een behandeling van dit serum met schapenbloedlichaampjes, terwijl cavia-erythrocyten zonder invloed blijven.

Men besloot hieruit, dat schapenerythrocyten de specifieke amboceptoren van het konijnenummunserum binden, een eigenschap, die de cavia-roode bloedcellen ten eenenmale missen. Er is hier dus sprake van een amboceptor,

die in staat is een cavia te doodden, doch die niet reageert met cavia-erythrocyten zelf. Serum van een konijn, dat met runderbloedlichaampjes was behandeld, bleek niet toxisch te zijn voor de cavia.

FORSSMAN ontdekte nu het merkwaardige feit, dat, indien men inplaats van schapen-erythrocyten orgaanbrij van lever, hersenen, nier of bijnier van de cavia bij een konijn inspuut, er een antiserum ontstaat, dat niet alleen tegen de cellen van het ingespoten orgaan is gericht, maar dat tevens de eigenschap bezit schapenbloedlichaampjes te haemolyseeren. De schapenbloed haemolyseerende antilichamen kunnen, behalve door schapenerythrocyten, ook door cavia-orgaancellen worden gebonden. Aan de andere kant vertoonen de schapenbloedhaemolysinen, die op de gewone wijze door inspuiting van schapenbloed bij het konijn zijn verkregen een sterke affiniteit tot cavia-orgaancellen.

FORSSMAN heeft verder vastgesteld, dat dergelijke anti-schapenbloedsera ook ontstaan wanneer het konijn wordt ingespoten met orgaancellen van een aantal andere dieren, o.a. van het paard en de kat. Vooral de nier van deze dieren en ook haar secretieproduct bezit deze eigenschap; zoo ontstaat door inspuiting van paardenurine bij het konijn een antiserum, dat schapenbloedcellen oplost en dat eveneens toxisch is voor de cavia. Dit alles wijst er op, dat de orgaancellen van bepaalde dieren, o.a. van de cavia en het paard, niet van konijn en rund een antigeen bevatten, dat zoo al niet identiek, toch zeer nauw verwant is met bepaalde antigeenbestanddeelen van de schapenbloedcel.

Men kan volgens FORSSMAN de dieren in twee groepen verdeelen. De eene groep, de z.g. cavia-groep, waartoe cavia, paard, hond, kat, muis, kip enz. behooren omvat alle dieren, die het FORSSMANS-antigeen in hun orgaancellen bezitten. Bij de andere, de z.g. konijnengroep, waartoe o. a. behooren konijn, rat, rund en varken, komt het FORSSMANS-antigeen niet voor. Deze laatste dieren toonen daarentegen de eigenschap, dat hun sera ook reeds van nature in meer of mindere mate een bijzondere affiniteit aan de dag leggen tot lichaamcellen van dieren uit de „caviagroep”. De hiervoor verantwoordelijke stof heet FORSSMANS heterogenetisch antilichaam.

Ietwat uitzonderlijk van deze groepen staan het schaap en de mensch. Het schaap bezit FORSSMANS-antigeen, doch dit komt alleen voor in zijn erythrocyten. De mensch kan men rekenen tot de konijnengroep, daar hij FORSSMANS heterogenetisch antilichaam in zijn serum heeft, doch buitendien bezitten de leden van de bloedgroepen A en AB FORSSMANS heterophiel antigeen, althans een deel van het FORSSMANS-antigeen complex, in hun roode bloedlichaampjes.

LEHMANN-FACIUS heeft nu aangetoond, dat de in normaal menschen-serum aanwezige amboceptoren voor schapenbloedlichaampjes geabsorbeerd worden door lipidextracten zoowel van menschenlijke kankercellen, als van niercellen van het paard, doch niet door lipidextracten van menschenlijke niercellen of van rundercellen.

Bovendien kon hij in het bloed van konijnen, die met menschenlijke tumorcellen waren ingespoten, een duidelijke vermeerdering der schapenbloed-amboceptoren vaststellen.

Uit dit alles concludeerde LEHMANN-FACIUS, dat carcinoomcellen, evenals de orgaancellen van dieren uit de caviagroep, het FORSSMANS heterophiel antigeen bezitten.

Langs geheel andere weg kwamen andere onderzoekers tot de opvatting, dat de kankercel het FORSSMANS antigeen bevat.

WATERMAN en DE KROMME zagen, dat alle soorten van kankercellen, zoowel van menselijke carcinomen, als van spontane, teer- en entcarcinomen van dieren, door verdund serum van normale menschen worden geagglutineerd. Sera van bepaalde dieren hebben die eigenschap ook.

JULIUS en DE BRUÏNE GROENEVELDT poogden dit verschijnsel te verklaren. Het viel hun op, dat de kankercellen juist door sera van die dieren werden geagglutineerd, welke tot de z.g. konijnengroep van het FORSSMANS systeem behooren en dat de sera van de caviagroep een kankercellensuspensie niet tot agglutinatie brengen.

JULIUS maakte suspensies van orgaancellen van dieren uit beide groepen van FORSSMAN en vond, dat de orgaancellen van de caviagroep zich juist zoo gedragen als kankercellen en dat zij dus door alle sera van de konijnengroep worden geagglutineerd. Orgaancellen van de konijnengroep daarentegen bleken inagglutinabel te zijn voor alle sera. JULIUS stelde nu de hypothese op, dat de agglutinabiliteit van de kankercellen berust op het in deze cellen voorkomende FORSSMANS heterophiel antigeen. De juistheid dezer hypothese werd krachtig gesteund door absorptieproeven. Zoo vond hij, dat menschenserum door behandeling met levercellen van de kat of niercellen van de cavia, twee dieren uit de caviagroep, zijn agglutineerend vermogen voor muizentumoren verliest, terwijl door voorbehandeling met levercellen van de muis, eveneens een dier uit de caviagroep, een gedeeltelijke absorptie der agglutinen tegen menschen-carcinoomcellen werd verkregen. Dit pleit sterk voor een partiële receptoren-gemeenschap of voor een verwantschap van receptoren bij orgaancellen van de muis en menselijke carcinoomcellen.

Dit bewijsmateriaal werd door DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT uitgebreid door aan te toonen, dat dezelfde verhoudingen als bij de agglutinatie van kankercellen en orgaancellen ook bestaan bij de uitvlokingsreactie van SACHS en GUTH, waarbij gewerkt wordt met gecholesteriniseerde, alcoholische tumorextracten en tevens door aan te toonen, dat door immunisatie met muizen-carcinoomcellen en cavia-niercellen, antisera kunnen worden verkregen, welke sterk met alcoholische extracten van menselijke tumoren reageeren. Indien men dergelijke antisera behandelt met niercellen van muizen (caviagroep), worden de op de menschentumor reagerende antilichamen geheel of gedeeltelijk geabsorbeerd, terwijl deze binding niet tot stand komt bij de behandeling van het serum met konijnen- of ratten-niercellen (konijnengroep). Ook het feit, dat immunisatie van konijnen met menselijk kankerweefsel antisera doet ontstaan, welke specifiek reageeren met alcoholische extracten van FORSSMANS heterophiel antigeen bevattende organen, pleit voor JULIUS' hypothese.

Deze onderzoekingen hebben het wel waarschijnlijk gemaakt, dat de kankercel, ook die van den mensch, het FORSSMANS heterophiel antigeen bevat. Vroegere onderzoekingen van MORGENROTH, FRIEDBERGER en TSURUMI, waarvan het resultaat in dezelfde richting scheen te wijzen, waren niet bewijzend, daar zij vaststelden, dat de inspuiting van

muizen-tumorcellen een vermeerdering der schapenbloed-haemolysinen veroorzaakt en alle muizen-orgaancellen immers reeds het FORSSMANS heterophiel antigeen bevatten. De bovengenoemde onderzoekingen met menschelijk kankerweefsel zijn daarentegen wel bewijzend. HIRSZFELDS meening, dat FORSSMANS heterogenetische reacties van tumorweefsel toegeschreven moeten worden, niet aan de carcinoomcellen als zoodanig, doch aan de bloedgroep A stof, wordt tegengesproken door proeven, waarbij het FORSSMANS antigeen ook in tumoren van menschen met bloedgroep O kon worden aangetoond.

Men mag echter niet uit het oog verliezen, dat het FORSSMANS-antigeen slechts een verzamelnaam is voor bepaalde, min of meer verwante, doch geenszins identieke antigenen. Zoo werden door verscheidene schrijvers¹⁾ duidelijke serologische verschillen gevonden tusschen het in menschenbloed A en in cavia-orgaancellen voorkomende FORSSMANS-antigeen, ook tusschen de in A-bloed en in menschelijke carcinoomcellen aanwezige FORSSMANS antigenen enz. Men spreke daarom van bloedgroep A-FORSSMANS antigeen, cavia-FORSSMANS antigeen, carcinoom-FORSSMANS antigeen enz.

De kankercel bij de mensch zou dus minstens twee bijzondere antigenen kunnen bevatten:

- 1^o. het carcinoom-specifieke antigeen, dat kenmerkend is voor alle kankercellen en dus in normale orgaancellen niet voorkomt,
- 2^o. het carcinoom-FORSSMANS antigeen, dat duidelijk verschilt van het in A-bloed voorkomende FORSSMANS antigeen en dat overigens verder niet voorkomt in menschelijke orgaancellen.

Deze vondsten vormden nu voor DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT het uitgangspunt van nieuwe onderzoekingen, waarbij zij, met behulp van urine-reacties, kanker trachten te diagnostiseeren.

Alvorens deze onderzoekingen nader te bespreken en na te gaan tot welke praktische resultaten zij hebben geleid, moet ik nog een enkel woord wijden aan de beteekenis van een aantal reeds vroeger beschreven kankerreacties. In de literatuur van de laatste 30 à 40 jaar vindt men een zeer groot aantal dezer reacties vermeld, doch in de praktijk hebben verreweg de meeste hiervan niet aan het gestelde doel beantwoord²⁾. Zeker hebben zij niet aan de eisch voldaan, dat het maligne gezwel vroeg gediagnostiseerd moet worden. Buiten dien bleken deze reacties doorgaans niet specifiek genoeg.

Meer dan 35 jaar geleden vonden BRIEGER en TREBING, dat serum van kankerpatiënten een sterker antitryptisch vermogen bezit dan normaal serum, hetgeen door BRIEGER aanvankelijk werd toegeschreven aan de vorming van een specifiek antitrypsine, als antwoord van het organisme op de excessieve productie van proteolytische fermenten door de tumorcellen. Het zou een immuniteitsreactie zijn. De meeste onderzoekers houden dit verschijnsel voor een algemeene reactie op celverval met verandering van de physicochemische toestand der bloedeiwitten en achten het niet specifiek voor carcinoom.

Op het terrein der pathologische fermentstofwisseling ligt de reactie van

1) Zie de KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT pag. 38—39, 102 e. v.

2) Zie VON EULER u. SKARZYNSKI. Biochemie der Tumoren, blz. 243.

ABDERHALDEN. Volgens ABDERHALDEN ontstaan, zoodra vreemde eiwitten in de bloedbaan treden, hetzij door parenterale toediening of tengevolge van pathologische processen, specifieke afweerfermenten.

Ook lipoiden en polysacchariden kunnen deze fermenten doen ontstaan. Om ze in het bloed aan te toonen worden de substraten, de stoffen dus waartegen de afweerfermenten zijn gericht, in een dialyseerhuls samen gebracht met het te onderzoeken serum. Na inwerking gedurende zekere tijd bij 37° wordt het dialysaat op de aanwezigheid van eiwitafbraakproducten onderzocht en deze laatste vormen een maat voor de sterkte der fermentatieve werking. Bij carcinoom zouden volgens ABDERHALDEN de afweerfermenten niet slechts volkomen specifiek zijn ingesteld tegenover het orgaan, waarin de tumor zetelt (rectumcarcinoom, maagcarcinoom) maar ook ten opzichte van de histologische structuur van het gezwel (scirrhus, carcinoma medullare, adenocarcinoma en carcinoma solidum enz.). Op grond hiervan zou men ABDERHALDENS reactie als een zuivere immuniteitsreactie kunnen beschouwen. Dat men de werkzaamheid dezer fermentatieve stoffen langs chemische weg (stikstofbepaling en kleurreacties) vaststelt, is niet zoo essentieel, dat men de reactie daarom onder de chemische zou moeten rangschikken, zooals VON EULER doet.

De techniek is zeer subtiel, de bereiding en keuze der substraten is een tijdroovend en gecompliceerd werk.

De opvattingen omtrent de interpretatie en praktische beteekenis der reactie loopen bij de verschillende onderzoekers sterk uiteen. Als methode van kankerdiagnostiek wordt zij op het oogenblik weinig of niet meer toegepast. In het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis wordt op het laboratorium van Dr. POMPE door mijn medewerker VAN DEN ENDE de reactie nog eens aan een critisch onderzoek onderworpen.

In schijnbare tegenstelling met het voorgaande staat de carcinolytische reactie van FREUND en KAMINER. Immers, terwijl door ABDERHALDENS reactie wordt aangetoond, dat serum van een carcinoomlijder carcinoomweefsel afbreekt, toont de reactie van FREUND en KAMINER aan, dat carcinoomserum inactief is ten opzichte van carcinoomcellen, in tegenstelling met normaal serum, dat de kankercellen oplost. Deze divergentie is echter slechts schijnbaar en wordt hierdoor verklaard, dat men bij beide reacties uitgaat van verschillende substraten. Bij ABDERHALDENS reactie worden nl. langdurig gekookte substraten gebruikt. Bij de FREUND en KAMINER'sche reactie geldt als voorwaarde voor de oplosbaarheid der natieve kankercellen, dat deze zoo versch mogelijk zijn. Niet alleen ontbreekt de lyseerende stof in het carcinoomserum, maar tevens wordt aangenomen, dat dit laatste een beschuttende stof bevat, welke de kankercellen tegen de oplossende werking van normaal serum beschut. Wat betreft het wezen der FREUND en KAMINER'sche reactie, loopen de meeningen zeer uiteen: de diagnostische beteekenis ervan is tot heden in ieder geval beperkt.

Uitgaande van de reacties van ABDERHALDEN en van FREUND en KAMINER kwam FUCHS tot de naar hem genoemde proteolytische carcinoomreactie. FUCHS ontdekte nl., dat carcinoom-serum „normale” fibrine *wel*, doch fibrine, bereid uit het bloed van carcinoompatiënten, *niet* destrueert.

Beschouwde FUCHS de door hem waargenomen verschijnselen aanvankelijk als zuivere fermentatieve processen, later kwam hij tot de opvatting, dat zij uitdrukking waren van antigeen-antilichaamreacties. In plaats van de door FUCHS aangewende fibrine-substraten van kankerlijders maakt PODROUŽEK gebruik van gecombineerde carcinoom-lipoid-fibrine-substraten.

Deze kunstmatig samengestelde substraten worden verkregen door fibrine uit bloed van een groot aantal bloedgevers te mengen met de lipoidfractie van maligne tumoren.

Terwijl FUCHS de reststikstof bepaalt volgens de micromethode van KJELDAHL, volgt PODROUŽEK een door VOLLMAN en CIZEK aangegeven methode, waarbij gebruik wordt gemaakt van colibacteriën, welke de eigenschap bezitten de tryptophaangroep van de eiwitafbraakproducten in indol om te zetten, zonder dat daarbij het natieve eiwit zelf wordt aangetast. De hoeveelheid indol wordt colorimetrisch bepaald.

BERNHARD en KÖHLER meenden carcinoom te kunnen diagnostiseeren door de atoxyl-resistente lipase (tributyryne-splitsing) in het bloedserum te bepalen. Deze atoxyl-resistente lipase stamt uit de tumor en zou, naar de opvatting van de schrijvers, in het beginstadium van carcinoom vermeerderd, in een meer gevorderd stadium verminderd zijn. Ook bij algemeene lichaamsbeschadiging zonder kanker is de totale hoeveelheid lipase echter dikwijls verminderd, waardoor de reactie reeds zeer aan waarde inboet.

Volgens KAY zou bij carcinoom een belangrijke phosphatase-vermeerdering in het bloed aantoonbaar zijn. Anderen hechten hieraan geen of slechts geringe betekenis, daar bij de meest uiteenlopende ziekten een verhoogde phosphatase werking valt waar te nemen. Een uitzondering vormen misschien de gevallen van skeletmetastases bij prostaatacarcinoom, waar een duidelijke verhooging van de zoogenaamde „zure” phosphatase karakteristiek zou zijn.

Op een geheel ander principe berust de *meiostagmine-reactie* van ASCOLI. Indien bij een alcohol-aetherextract van tumorweefsel een kleine hoeveelheid bloedserum van een kankerpatiënt wordt gevoegd, treedt een verandering van de oppervlaktespanning op, welke stalagmometrisch kan worden vastgesteld. ASCOLI vermoedde aanvankelijk, dat hier van een min of meer specifieke reactie tusschen carcinoom-antigeen en antilichamen sprake was. Spoedig moest de immunologische natuur van deze reactie worden ontkend, toen bleek, dat ook extracten van pancreas en zelfs synthetisch bereide lipid-oplossingen als z.g. antigeen dienst konden doen. Als verklaring werd toen gegeven, dat sera van kankerlijders gekenmerkt zijn door een verhoogd gehalte aan lipoïde stoffen, deels onverzadigde, vrije vetzuren, waardoor deze kankersera minder dan normale sera in staat zouden zijn de toegevoegde lipidextracten op te nemen en te binden, ten gevolge waarvan een verlaging van de oppervlaktespanning zou ontstaan (volgens FREUND en KAMINER zou de kankercelbeschuttende stof eveneens een onverzadigd vetzuur zijn). Indien deze verklaring juist is, dan valt het niet te verwonderen, dat deze reactie in de praktijk geen groote specificiteit bleek te bezitten.

Een groot aantal serum-uitvlokkingen, o.a. volgens BOTELHO, LANGEHEUER, WIGAND, WELTMAN, VERNES, BENDIEN, KAHN enz., welke door verschillende chemische agentia (jood-joodkali, zilvernitraat, tannine, chloorcalcium, koperacetaat, natriumvanadaat enz.) tot stand komen, kunnen evenals de vorige reactie, met meer of minder recht tot de „reacties op physicochemische grondslag” worden gerekend.

De oorzaak van de verhoogde uitvlokbaarheid der sera door de verschillende agentia is immers gelegen in een quantitative verschuiving der serumeiwitten naar de gemakkelijkst uitvlokbare, grof-disperse globulinen, ten koste van de fijn-disperse albuminen-fractie. De hieraan gepaard gaande verhoogde labiliteit der serumeiwitten vindt men echter bij alle processen, welke weefselverval tengevolge hebben en is allerminst specifiek voor carcinoom.

Uitdrukking van deze verhoogde labiliteit der serumeiwitten en van de vermeerdering der gemakkelijk uitvlokbare fibrinogeenfractie is o.a. ook de versnelde bezinking der roode bloedcellen.

Hiertegenover staat een aantal uitvlokings- of praecipitien-reacties,

welke wèl op immuunbiologische basis berusten, althans door de betreffende onderzoekers als zoodanig zijn bedoeld. Allereerst hoort hiertoe de reactie van FRY. Hier wordt immers een praecipitaat verkregen door het serum van de te onderzoeken patiënt samen te brengen met een op bepaalde wijze verkregen geholesteriniseerd alcoholisch tumorextract. Deze reactie bedoelt dus in het bloedserum van den kankerpatiënt de eventueele carcinoom-specifieke praecipitinen aan te toonen. Op hetzelfde principe berust de reactie van LEHMANN-FACIUS (gewijzigd o.a. door NAKAGAWA, TAKASUGI, OGAWA, YOSHIDA), welke hierin bestaat, dat de globuline-fractie van maligne gezwellen wordt samengebracht met de albuminefractie van het te onderzoeken serum.

Andere onderzoekers maakten gebruik van de *complementbinding* om carcinoomspecifieke antilichamen aan te toonen. Zoo o.a. SIMON en THOMAS, die daarbij waterige tumorextracten en VON DUNGERN, die er alcoholische tumorextracten als antigeen bij gebruikte. Later verving hij deze door acetonextracten van menschelijke erythrocyten en was er dus van de carcinoom-specifieke natuur dezer reactie niets overgebleven.

In aansluiting aan de laatstgenoemde pogingen om door middel van de complementbindingsreactie te komen tot het vaststellen van carcinoom-specifieke antilichamen in het bloed van kankerlijders, noemen wij nu de onderzoekingen van HIRSZFELD en zijn medewerkers. Hiermede hervatten wij weer de uiteenzettingen betreffende het kankerantigeen.

Wij zeiden reeds, dat HIRSZFELD veel heeft bijgedragen om het bestaan van een carcinoomspecifiek antigeen te bewijzen. Daarna stelde hij zich de vraag, of het organisme van den kankerpatiënt op de aanwezigheid van dit antigeen reageert met de vorming van antilichamen.

Hij onderzocht daartoe het serum van kankerlijders en van niet-kankerlijders, beide op complementbindend vermogen met behulp van alcoholische tumorextracten. HIRSZFELD moest daarbij natuurlijk zekerheid hebben, dat de door hem gebruikte tumorextracten het carcinoom-antigeen bevatten, daar reeds vroeger was gebleken, dat niet uit alle tumoren een werkzaam extract kon worden bereid. Hij testte daarom een groot aantal tumorextracten met konijnenantisera en zocht zoo eerst de bruikbare tumorextracten uit. Hij meende er in geslaagd te zijn bij een deel der kankerpatiënten in het bloedserum carcinoom-antilichamen aan te toonen.

Kritiek op deze onderzoekingen van HIRSZFELD liet niet op zich wachten. Met name vroegen sommige onderzoekers zich af, of deze positieve complementbindingen wel echt uitdrukking waren van antigeen-antilichaamreacties. Er zijn immers stoffen, zooals het cholesterine, die als z.g. pseudo-antigenen met labiele sera reageeren onder binding van complement. Men zou dan te doen hebben met onspecifieke labiliteitsreacties, zooals men met allerlei reagentia ook uitvlokkingen in deze sera kan verkrijgen, die evenmin voor carcinoom specifiek zijn. Wij hebben dit punt bij de bespreking der uitvlokkingsreacties reeds aangeroerd. Deze tegenwerping klemt te meer, daar het cholesterine door HIRSZFELD in vrij groote concentratie gebruikt werd om zijn antigeen te activeeren (labiliseeren). DE KROMME heeft deze mogelijkheid ook onder oogen gezien, doch is met HIRSZFELD van meening, dat, hoewel het reactievermogen van vele antisera

inderdaad aan deze omstandigheid is toe te schrijven, er toch zeker antisera bestaan, die carcinoom-specifieke antilichamen bevatten. Eén argument voor deze opvatting is, dat sommige dezer antisera, welke geen of weinig verhoogde labiliteit der colloïden toonen, toch positieve reacties met tumorextracten geven.

Uit de latere analyse door HIRSZFELDS klinische medewerkers is echter ook nog gebleken, dat verreweg de meeste positieve reacties verkregen werden met sera van carcinoompatiënten, die in een vergevorderd stadium der ziekte verkeerden. Bij lijders met beginnende carcinomen werden slechts zelden positieve reacties verkregen.

FLOKSZSTRUMPF en KOŁODZIEJSKI zagen, dat carcinomen van bepaalde organen vaker een positieve complementbinding te zien gaven dan kanker van andere organen. Zij vermeldden een positieve reactie bij uteruscarcinoom in 47 %, bij mammacarcinoom in 31 %, bij maagcarcinoom in 50 %, bij rectumcarcinoom in 50 %, bij vagina-carcinoom in 20 %, bij huid- en lipcarcinoom in 18 %. Genoemde onderzoekers rangschikten 96 gevallen van uteruscarcinoom naar de mate van uitbreiding en vergeleken daarbij de percentages waarin een positieve complementbinding verkregen werd:

operabel	4	gevallen	0 %	positief
op de grens van operabiliteit..	5	„	40 %	„
inoperabel	46	„	41 %	„
algemeene carcinose	41	„	80 %	„

De verkregen resultaten wijzen dus op een duidelijke stijging van het aantal positieve uitslagen naarmate het gezwel verder is voortgeschreden. Voor de vroegtijdige kankerdiagnostiek heeft HIRSZFELDS methode niet veel beteekenis.

DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT leidden hun onderzoekingen in een andere richting. Zij meenen, dat de kankerantilichamen zóó laat in het bloed van den kankerlijder verschijnen, of althans aantoonbaar zijn, dat zij voor de vroegtijdige herkenning der ziekte niet of nauwelijks in aanmerking komen. Het kankerantigeen daarentegen zou volgens deze onderzoekers wél van het begin der ziekte af in het lichaam aanwezig zijn. Wil men derhalve de kwaadaardige ziekte in het eerste stadium vaststellen, dan moet dat geschieden door het aantoonen van dit antigeen in de lichaams-, het zij in secretie- of excretievochten. Op grond van verschillende theoretische en practische overwegingen kozen zij allereerst de urine als uitgangsmateriaal. Wegens de onbeperkte hoeveelheid waarin deze vloeistof ter beschikking staat, is het mogelijk ook de laagste uitgescheiden concentratie tot aantoonbare hoeveelheden op te voeren.

Op het internationale Congres voor kankeronderzoek in 1936 te Brussel gehouden, vestigde ook HIRSZFELD op dezelfde mogelijkheid de aandacht, toen hij zeide: „Es könnte aber sein, dass wir über Methoden verfügen werden, das krebsantigen selbst im Kreislauf oder in den Sekreten oder Exkreten nach zu weisen.”

Uitgaande nu van het gegeven, dat de kanker cel het carcinoom-FORSSMANS-antigeen en het carcinoom-specifieke antigeen bevat,

gingen DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT na of deze beide antigenen ook in de urine van kankerpatiënten waren vast te stellen.

Zij trachtten o.a. met behulp van carcinoom-antisera van het konijn een specifieke uitvlokking te verkrijgen van urine-extracten van carcinoompatiënten. De benodigde antisera moeten vanzelfsprekend FORSSMANS heterogenetische antilichamen of carcinoom-specifieke antilichamen of beide bevatten.

In 1935 maakten genoemde onderzoekers bekend, dat zij erin geslaagd waren uit urine van kankerlijders een lipoidfractie af te scheiden, waarmede specifieke uitvlokkingen werden verkregen. Onderstaande tabel bevat enkele van de onderzoekingsresultaten, welke zij als bewijs voor de juistheid van hun bevindingen aanvoeren.

UITVLOKKINGSREACTIE VOLGENS SACHS EN GUTH

Serum van konijn na voorbehandeling met	urine extract					tumor extract			orgaan extract	
	ca. recti (bloedgroep O)	ulc. ventr.	ca. ventr. (bloedgroep O)	ca. recti (bloedgroep O)	app. ac.	ca. mammae	ca. mammae (bloedgroep O)	ca. mammae	cavia nier	runder nier
cavia nier.....	±	—	++	+++	—		++	+++	++	—
paarde nier	—	—	++	+	—	±	+++	+++	+	—
ca. Ehrlich.....	++	—	+++	+++	—	+++	+++	+++	++	—
ca. mammae	+++	—	+++	+++	—	+++	+++	+++	—	—
Norm. ser. cavia	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ konijn....	—	—	s	—	—	—	s	—	—	—
„ „ paard....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ rat	—	—	—	—	—	—	s	—	—	—
„ „ mensch...	—	—	±	—	—	—	±	—	—	—

+++ beteekent: zeer sterke uitvlokking
 ++ „ „ sterke uitvlokking
 + „ „ uitvlokking
 ± „ „ zwakke uitvlokking
 s(poor) „ „ zeer zwakke uitvlokking
 — „ „ geen uitvlokking

Uit deze tabel blijkt, dat een cavianier-antiserum positieve reacties geeft met extracten van drie urines van carcinoomlijders, doch niet met de beide urines van lijders aan *ulcus ventriculi* en *appendicitis acuta*.

Een paardenier-antiserum reageert op dezelfde wijze, maar niet zoo sterk.

Beide antisera reageeren eveneens met de alcoholische extracten van drie mamma-carcinomen, geven een positieve reactie met cavianierextract, doch reageeren niet met het extract van rundernier, (het rund behoort tot de z.g. „konijnengroep” en rundercellen bevatten FORSSMANS-antigeen dus niet).

De normale dierlijke sera en het menschenserum reageeren met dezelfde urine- en tumorextracten vrijwel niet. De zeer zwak positieve reacties met de normale sera van mensch en konijn mogen worden toegeschreven aan de in die sera normaal aanwezige FORSSMANS heterogenetische antilichamen.

Daar de urines afkomstig waren van kankerpatiënten uit de bloedgroep O, kan de uitvloeking onmogelijk aan de bloedgroepstof A worden geweten. De proef bewijst derhalve, dat in de urine van kankerlijders het FORSSMANS antigeen voorkomt en door alcohol-aether-extractie daaraan kan worden onttrokken.

Een EHRLICH-carcinoom-antiserum reageert ook duidelijk met de urine-extracten van kankerpatiënten en eveneens met tumorextracten. Hoewel in dit antiserum stellig FORSSMANS heterogenetische antilichamen aanwezig zijn (blijkens een positieve reactie met cavianierextract), is de positieve reactie met de urine-extracten niet bewijzend voor de aanwezigheid van het FORSSMANS antigeen in deze urines. Immers het zou ook mogelijk zijn, dat naast de FORSSMANS heterogenetische- nog carcinoom-specifieke antilichamen voorkwamen. De sterk positieve reacties van het mammacarcinoom-antiserum bewijzen wel onomstootelijk, dat in de urine-extracten ook carcinoom-specifieke antigenen voorkomen, daar het betreffende serum immers géén FORSSMANS heterogenetische antilichamen bevat, zooals uit de negatieve reactie met het cavianier-extract blijkt.

Deze resultaten leveren dus volgens DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT het bewijs, dat in de urine van kankerpatiënten, zowel FORSSMANS heterophiel antigeen, als het carcinoom-specifieke antigeen kunnen voorkomen.

Inmiddels bemerkten DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT bij hun verdere onderzoekingen, dat de agglutinatie van kanker-cellen door normaal menschenserum werd geremd, indien aan dit systeem urine van kankerlijders werd toegevoegd.

Zooals reeds eerder beschreven werd, komt deze agglutinatie tot stand door de inwerking van FORSSMANS heterogenetisch antilichaam op de FORSSMANS antigenen van de kanker-cel. DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT stellen het antigeen in de urine verantwoordelijk voor de remming der agglutinatie, doordat het urine-antigeen zich bindt met een deel der FORSSMANS heterogenetische antilichamen van het normale menschenserum, met als gevolg, dat dit serum niet meer of

slechts in mindere mate in staat is carcinoomcellen tot agglutinatie te brengen.

Indien deze opvatting juist is, zou hiermee langs indirecte weg een bewijs geleverd zijn voor de aanwezigheid van FORSSMANS antigeen in de urine van kankerlijders.

Uitgaande van hun meening omtrent het voorkomen van carcinoom-antigeen, respectievelijk carcinoom-FORSSMANS antigeen in urine en van carcinoom-antilichamen in bloedserum van kankerlijders, hebben DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT een serologische methode ontworpen voor het vaststellen van kanker bij den mensch.

Hun werkwijze bestaat uit drie reacties, waarvan er twee van de urine uitgaan en de derde met bloedserum wordt uitgevoerd. Al naar de omstandigheden worden één of meer dezer reacties in toepassing gebracht.

De onderzoekers gaan bij het opstellen van hun werkschema uit van hun ervaring, dat in het begin der ziekte carcinoom-antigenen in de urine aanwezig zijn en van de conceptie, dat in de latere stadia antilichamen worden gevormd, die het antigeen binden, zoodat geen vrij antigeen meer in de urine wordt uitgescheiden; daarentegen zijn dan de antilichamen in overmaat in het bloedserum aanwezig. Naarmate bij carcinoom-patiënten nu minder positieve antigeenreacties in de urine worden gevonden, zijn er meer positieve antilichaamreacties in het bloedserum. Deze twee reacties vullen elkaar dus aan.

In onderstaande tabel geven DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT de onderlinge betrekkingen tusschen de antigeenreacties in de urine en de antilichaamreacties in het bloed gedurende het geheele verloop van de kwaadaardige gezwellgroei schematisch weer:

Aard der gevallen:	Ca.-antigenen reacties in urine	Ca.-antilichaamreacties in serum
I. Geen carcinoom	—	—
II. Beginnend carcinoom	++	—
III. Gevorderd carcinoom	+ of ±	± of +
IV. Vergevorderd carcinoom...	—	++
V. Eindstadium van carcinoom	—	—

Bij de normale, niet carcinomateuze mensch (I) vallen beide reacties vanzelfsprekend negatief uit. In het eerste stadium van carcinoom (II), is de antigeen-reactie in de urine positief, terwijl er nog geen antilichamen in voldoende hoeveelheid zijn gevormd, om een positieve reactie in het bloed te geven. Bij de carcinomen met veelal duidelijke klinische symptomen (III) kunnen beide reacties positief zijn, want de antilichamen zijn nu in de bloed-

baan aanwezig, echter nog niet in die mate, dat een volledige neutralisatie van het antigeen uit de tumor heeft plaatsgevonden. Bij voortschrijding van het proces (IV) wordt alle antigeen in de tumor gebonden, de urine-reacties worden negatief, terwijl er sterke antilichaamreacties in het bloedserum optreden. In het cachectische eindstadium (V) kort voor de dood, worden beide reacties doorgaans weer negatief.

Extract-reactie van de urine

Principe: Bij deze reactie, die als ring- of mengreactie wordt uitgevoerd, geven vooraf geprepareerde, tegen carcinoom gerichte immuunsera van konijnen een uitvlokking van carcinoomantigeen in de gelabiliseerde en geconcentreerde urine-extracten van kankerlijders.

Techniek: De steriel opgevangen urine van de nuchtere patiënt wordt met kool behandeld en met aether uitgetrokken. Het extract wordt droog gedampt en het residu in alcohol 96 % opgelost. De laatste sporen aether worden daarna verwijderd. Een bepaalde hoeveelheid van dit alcoholische extract wordt dan na cholesteriniseering in physiologische zoutoplossing geëmulgeerd. Deze emulsie wordt vervolgens met het te voren bereide antiserum samengebracht. Bij de positieve ringreactie ontstaat na een verblijf van vijftien minuten in een broedstoof van 37° op het grensvlak van emulsie en serum een scherp begrensde licht-blauwe tot witte „ring”. Bij de meng-reactie treedt na 24 uur bij 37° een homogene opalescentie op.

De benodigde antisera worden gemaakt door konijnen te immuniseeren, het zij met menselijke carcinoomcellen, het zij met kankercellen van een muis of met cavianiercellen. Bij inspuiting van kankercellen van den mensch kunnen ook orgaanspecifieke antilichamen ontstaan en hierin schuilt een mogelijke bron van fouten, daar b.v. antisera gemaakt door immuniseering met de cellen van een borstklierkanker sterker werken met urine-extracten van zieken met carcinoma mammae, dan met die van andere kankerpatiënten; antisera, gewonnen door immunisatie met rectum-carcinoomcellen, reageren eveneens sterker met urines van lijders aan rectum-carcinoom dan met urine van andere kankerpatiënten enz.

Vóór het gebruik moet elk antiserum onderzocht worden op zijn gevoeligheid door het in te zetten met enkele niet twijfelachtige carcinoomurines, op zijn specificiteit door het in te zetten met enkele urines, die zeker niet van aan carcinoom lijdende menschen afkomstig zijn en tenslotte getest worden op orgaanspecifieke werkzaamheid, op WASSERMANN-reactiviteit en algemeene onspecifieke labiliteit der serumcolloïden.

Agglutinatie-remmingsreactie van de urine

Principe: Deze reactie berust op het aantoonen van het carcinoom-FORSSMANS antigeen in de urine van kankerlijders.

Een suspensie van kankercellen, die immers het carcinoom-FORSS-

MANSAN-tigeen bevat, wordt steeds geagglutineerd door normaal menschenserum. In dit laatste komen immers de normale FORSSMANS heterogenetische antilichamen voor. Voegt men nu aan een mengsel van kankercellensuspensie en normaal menschenserum een weinig urine toe van een patiënt met beginnend carcinoom, dan legt het in de urine aanwezige antigeen ook beslag op de agglutinerende antilichamen, waardoor de agglutinatie geheel of gedeeltelijk verhinderd wordt (agglutinatieremming). Sterk antigeen houdende urines zijn in staat nog in verdunningen van $1/64$ en $1/128$ de agglutinatie te beletten. Urines, die minder antigeen bevatten, doen dit slechts bij geringere verdunning.

Techniek: Van de met ammoniak licht alkalisch gemaakte nuchtere en steriel opgevangen urine wordt een aantal verdunningen volgens meetkundige reeks $1/2, 1/4 \dots 1/128$ gemaakt met een fosfaatbuffer van een pH van 7.7. In agglutinatiebuisjes wordt van al deze verdunningen 0,4 cc. gebracht en daaraan wordt toegevoegd: 0,4 cc. van een met fosfaatbuffer verdund normaal menschenserum (bloedgroep A) en tenslotte een druppel kankercellensuspensie.

De buisjes, voorzien van een glasparel, worden geschud en bij 37° geplaatst. De eerste aflezing geschiedt, zoodra in de contrôleproef in alle buisjes agglutinatie is opgetreden, d. i. na 4 tot 8 uur. De tweede aflezing geschiedt 8 à 10 uur later.

De volgende mogelijkheden kunnen zich bij de agglutinatieremmingsreactie voordoen (schematisch):

	Agglutinatieremmingsreacties met urine in de verdunningen							Soort van agglutinatie
	$1/2$	$1/4$	$1/8$	$1/16$	$1/32$	$1/64$	$1/128$	
1	—	±	++	++	++	++	++	normale agglutinatie
2	—	—	—	—	—	—	±	geremde agglutinatie
3	++	++	++	++	++	++	++	versterkte agglutinatie
4	—	+	++	++	++	—	—	onregelmatige agglutinatie

¹⁰. Hier bestaat overal duidelijk agglutinatie, behalve in de buisjes met de urineverdunningen van $1/2$ en $1/4$. Dit is het normale beeld na tweede aflezing, wanneer met urine van personen, vrij van carcinoom wordt gereageerd. De ontbrekende agglutinatie in de eerste twee buisjes wordt veroorzaakt door de werking van normale urine, die in deze concentraties de agglutinatie verhindert. De uitslag van deze proef is dus negatief en beteekent: geen carcinoom.

²⁰. Hier is volledige remming der agglutinatie tot in het buisje met de urineverdunning $1/64$. Dit is dus een positieve reactie, die beteekent: carcinoom.

3°. In tegenstelling met 2 bestaat hier juist een versterkte agglutinatie. De normale urinewerking, zooals deze uit 1 blijkt, wordt hier ongedaan gemaakt door een tegengesteld werkende invloed en dit geeft een z.g. „naar voren loopende” reactie of versterkte agglutinatie. Men vindt dit beeld, behoudens bij enkele niet carcinomateuze afwijkingen o.a. ulcus ventriculi, niet zelden bij carcinoom in een voortgeschreden stadium. Bij deze laatste is dan meestal een positieve complementbinding in het serum te constateeren. Versterkte agglutinatie moet als een negatieve remmingsreactie worden beschouwd. Toch is het dikwijls een aanwijzing voor het aanwezig zijn van een in groei gevorderd carcinoom, wanneer althans een ulcus ventriculi kan worden uitgesloten.

4°. Hier is remming in het buisje met de hoogste en in dat met de laagste urineverduunning. De andere buisjes toonen normale agglutinatie. Dit beeld komt soms bij carcinoom voor, doch kan ook veroorzaakt worden door (secundaire) infectie van het proefbuisje. De reactie moet herhaald worden. Doet zich het verschijnsel weer opnieuw voor, dan wijst het op carcinoom.

Complement-bindingsreactie van het serum

Deze reactie berust op de aanwezigheid van carcinoom-antilichamen in het bloedserum van bepaalde carcinoompatiënten.

Techniek: Voor deze reactie zijn 5 bestanddeelen noodig, te weten:

I. Serum van de te onderzoeken patiënt dat al dan niet carcinoom-antilichamen bevat, steriel van de nuchtere patiënt afkomstig en dat geïnactiveerd moet zijn (een half uur bij 55°).

II. Alcoholisch tumorextract; het bevat carcinoom-antigeen te voren getoetst op activiteit en specificiteit.

Voor de bereiding hiervan wordt uitgegaan van versch en steriel tumorweefsel afkomstig van de mensch. Tumorstukjes, ontdaan van bloed, vet- en necrotisch weefsel, worden fijngeknipt en in zure fosfaatbuffer ¹⁾ gezeefd door gaas, waarna zij in dezelfde vloeistof gewasschen worden. Het cellensediment wordt dan geëxtraheerd met ongeveer de honderdvoudige hoeveelheid alcohol 96 % en gedurende 5 à 10 dagen geplaatst in de broedstof bij 37°. Eenige malen per dag wordt door schudden met glaspereels het sediment opgewerveld. Nadat het extract door papier is gefiltreerd kan het worden getest. De juiste concentratie, alsmede de benodigde hoeveelheid cholesterine moet empirisch worden gevonden. Het testen geschiedt door inzetten met een aantal sera van kankerlijders en met sera van gezonde personen. De eerste moeten dan positief, de laatste negatief reageeren. De ervaring heeft geleerd, dat slechts een deel der tumoren, die het laboratorium ter beschikking krijgt, geschikt is voor het bereiden van voldoende specifiek werkzame tumorextracten.

III. Een 5 % suspensie van versche, gewasschen schapenbloed-lichaampjes in physiologische keukenzout-oplossing.

¹⁾ Zie „Vroegtijdige diagnostiek van het carcinoom” door DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT.

IV. Immuunserum tegen schapenbloedlichaampjes; dit bevat haemolytische amboceptoren tegen schapenerythrocyten en wordt door immunisatie van het konijn verkregen en in geïnactiveerde staat gebruikt. De titer van dit serum wordt bepaald.

V. Voorproef, actief cavia serum, als bron van het complement.

De voorproef dient om nauwkeurig te bepalen hoeveel complement noodig is, om volledige haemolyse van het schapenbloed te krijgen.

III, IV en V moeten worden samengebracht. Aangezien ook elk patiënten-serum een kleine wisselende hoeveelheid complement bindt, wordt ook dit serum in de voorproef betrokken en worden dus I, III, IV en V, dit laatste in verschillende verdunningen, bij elkaar gebracht.

Na deze „complement-titratie” kan de eigenlijke reactie (hoofdproef) worden ingezet, waarbij I, II, V samengebracht worden en wel V in de juist bepaalde concentratie.

Het alcoholische tumorextract wordt daartoe, na te zijn gecholesteriniseerd, geëmulgeerd in physiologische keukenzoutoplossing 1 op 5. Gedurende een verblijf van twee uur bij 37° komt, indien het patiënten-serum carcinoom-antilichamen bevat, de complementbinding tot stand.

Na afloop van de binding worden III en IV toegevoegd en wordt alles gedurende een uur bij 37° geplaatst. Is er dan geen haemolyse opgetreden, dan wijst dit op de aanwezigheid van antilichamen in het patiëntens serum. Deze hebben zich gebonden aan het carcinoom-antigeen van het extract, ten gevolge waarvan het complement uit de vloeistof verdwijnt, m. a. w. het gebruikte serum is afkomstig van een carcinoompatiënt. Heeft er wel haemolyse plaats gevonden, dan kan men daaruit besluiten, dat er geen passende antilichamen in het te onderzoeken serum aanwezig waren en dat er dus geen carcinoom, althans geen in groei ver voortgeschreden carcinoom bij de patiënt aanwezig was.

Uit de beschrijving der techniek zou men de indruk kunnen krijgen, dat het uitvoeren der reacties en het trekken van conclusies eenvoudige aangelegenheden zijn, die spoedig zijn geleerd. Dit is allermint het geval. Op grond van mijn ervaring ben ik van meening, dat degene, die zich met dit onderzoek bezig houdt, met talrijke moeilijkheden te kampen heeft, zelfs al is hij serologisch geschoold en beschikt hij over ruime ervaring. Het is mij meer dan eens overkomen, dat van ingezonden materiaal geen uitsluitsel omtrent de afloop kon worden gegeven vanwege een opgetreden stoornis tijdens het verrichten van de proef. De oorzaak van dit falen kan liggen bij het ingezonden materiaal, b.v. doordat het geïnfecteerd is (hierop wordt nog terug gekomen), als ook aan de hoedanigheid van de bij de proef te gebruiken benodigdheden, als tumorsuspensie, serum enz. Ik heb reeds met een enkel woord gewezen op de moeilijkheid om in een laboratorium steeds geschikt tumormateriaal voorhanden te hebben. Menschelijk tumormateriaal, dat voor de remmingsreactie bij uitstek geschikt is, is slechts zelden in het laboratorium ter beschikking. Worden in de ziekenhuizen carcinoom-patiënten geopereerd en stellen de chirurgen het tumormateriaal, dat steriel en versch moet zijn ter

beschikking van het laboratorium, dan komen de geëxstirpeerde tumoren niet steeds op een dag, dat er reacties moeten worden verricht of voorbereid. Ook is lang niet iedere tumor voor het doel geschikt. Darmtumoren zijn dikwijls geïnfecteerd. Mamma-carcinomen bevatten soms te veel hard bindweefsel, waardoor niet voldoende carcinoomcellen vrijgemaakt kunnen worden. Dezelfde moeilijkheden doen zich gevoelen bij de voorbereiding der extract-reactie, waarbij tumoren noodig zijn om konijnen te immuniseeren. Eveneens bij de complementbindingsreactie, waarbij de tumoren dienen om het antigeen-extract te bereiden. Bij de immunisatie van konijnen ten behoeve van de extract-reactie moet men bovendien nog rekening houden met het feit, dat slechts een klein deel van de konijnen bruikbare antisera leveren, d. w. z. sera die niet onspecifiek reageren en die toch voldoende sterk zijn¹⁾.

Men kan zich behelpen met transplantabele muizentumoren. Dit gebeurt ook in het laboratorium „DE BRUÏNE GROENEVELDT”. De „Twort”-stam, welke daar wordt aangehouden en voortgekweekt, groeit echter zeer langzaam, necrotiseert daarentegen snel. Misschien is dit toe te schrijven aan de gewijzigde samenstelling van het muizenvoer in deze tijd.

Voorwaarden, waaraan volgens de Kromme en de Bruïne Groeneveldt het te onderzoeken materiaal, n.l. urine en bloed moet voldoen. Invloed van bepaalde factoren en omstandigheden op het verloop der reacties.

1^o. Wat betreft de steriliteit:

Zoowel de urine als het bloed van de nuchtere patiënt moeten steriel zijn. Bacteriën verhinderen doorgaans het tot stand komen van de agglutinatie, zoodat hierbij agglutinatie-remming kan optreden zonder dat de urine afkomstig is van een carcinoom-patiënt. Worden toch geïnfecteerde urines voor de agglutinatie-remmingsreactie gebruikt, dan heeft alleen een negatieve uitkomst waarde, een positieve reactie zegt in dat geval niets.

De urines, die slechts licht geïnfecteerd zijn en onmiddellijk onderzocht worden, kunnen uitsluitend voor de extract-reactie in aanmerking komen. Hierbij wordt door aether de bacterie-ontwikkeling tot staan gebracht, die anders gedurende het langdurig verblijf bij 37° in aanwezigheid van bloedserum sterk bevorderd zou worden.

Voor de complementbindingsreactie zijn geïnfecteerde sera vanzelfsprekend geheel onbruikbaar.

2^o. Wat betreft de Wassermann-reactie van het bloed:

Sera met positieve reactie van VON WASSERMANN geven doorgaans een positieve complementbinding met alcoholische tumorextracten, zoodat een positieve uitkomst met zulk een serum geen waarde heeft voor de carcinoom-diagnostiek.

¹⁾ Het zou gewenscht zijn, dat verschillende groote ziekenhuizen systematisch tumormateriaal beschikbaar stelden, ten behoeve van laboratoria, die zich met dergelijk onderzoek bezig houden.

Een negatieve uitkomst in een dergelijk geval bezit natuurlijk wél beteekenis.

Urines van luetische patiënten, al of niet met positieve WASSERMANN-reactie, kunnen voor beide urinereacties ongestoord worden gebruikt.

3°. *Wat betreft het te onderzoeken materiaal afkomstig van koortsende patiënten:*

Urines van koortsende patiënten veroorzaken veelal onspecifieke remming van de agglutinatie. Een negatieve remmingsreactie heeft dus wél, een positieve geen waarde voor de diagnostiek.

Wordt slechts een zwakke of zeer zwakke remming gevonden bij een patiënt met koorts, dan is dit een aanwijzing dat er géén carcinoom bestaat. Men verifieere deze voorloopige conclusie dan met de uitslag van de extract-reactie. De seroloog dient van de eventuele koortstoestand van de patiënt op de hoogte te worden gesteld, anders is de beteekenis van een positieve uitslag der reactie niet met zekerheid te duiden.

Ook het serum van koortsende patiënten is voor de complementbindingsreactie minder geschikt.

4°. *Wat betreft suikerhoudende urines:*

Glucose in de urine verhindert veelal het tot stand komen van de agglutinatie. Een positieve remmingsreactie heeft dus geen, een negatieve wel diagnostische waarde.

Is de remmingsreactie positief, dan moet de extract-reactie verricht worden, waarbij de suiker niet storend werkt en waarbij dus zoowel een positieve als een negatieve uitslag kan worden geduid. Serum van diabeteslijders kan zonder voorbehoud voor de complementbindingsreactie worden gebruikt.

5°. *Wat betreft Röntgen- of radiumbestraling van de patiënt:*

Van bestraalde patiënten kunnen zoowel beide urine-reacties als de complementbindingsreactie van het serum negatief uitvallen.

Wordt dus bij een met Röntgen- of Radiumstralen behandelde patiënt een negatieve reactie gevonden, dan heeft deze geen waarde. Een positieve reactie heeft hier des te meer beteekenis. Zwakke of zeer zwakke reacties zijn in dergelijke gevallen sterke aanwijzingen voor de aanwezigheid van carcinoom.

6°. *Wat betreft de graviditeit:*

De meeste urines van zwangeren geven een positieve agglutinatierekking, doordat het FORSSMANS-antigeen van de vrucht in de urine verschijnt. Een positieve remmingsreactie met urines van zwangeren heeft dus geen bewijskracht voor de carcinoomdiagnose. Een negatieve remmingsreactie daarentegen wel. Is de remmingsreactie positief, dan moet de extract-reactie ingezet worden met antisera, die uitsluitend carcinoomspecifieke en geen FORSSMANS heterogenetische antilichamen bevatten. Wordt aan deze voorwaarden voldaan, dan hebben zoowel de positieve als de negatieve uitslagen hun gewone beteekenis.

Omtrent de invloed der graviditeit op de complementbindingsreactie van het serum bestaat nog weinig ervaring, zoodat wordt aangeraden bij zwangerschap deze reactie, voorloopig althans, niet te verrichten.

7^o. *Wat betreft bloedtransfusies bij patiënten verricht:*

Indien kort voor het onderzoek transfusies zijn gegeven, worden de uitslagen der drie reacties in beide richtingen onbetrouwbaar.

8^o. *Wat betreft het materiaal afkomstig van kankerlijders in het eindstadium der ziekte:*

Kort voor de dood vallen de urine-reacties, zoowel als de complementbindingsreactie, evenals zoovele serologische reacties, meestal negatief uit. Alleen een positieve uitslag bij gebruik van volkomen steriel materiaal heeft hier nog beteekenis.

Keuze der reacties en schema van onderzoek

Wij willen nog eens in het kort de opvattingen van DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT omtrent het mechanisme van hun reacties samenvatten:

De agglutinatie-remmingsreactie beoogt uitsluitend het carcinoom-FORSSMANS antigeen in de urine van kankerlijders aan te toonen. De reactie wordt ingezet met verdunde urines.

De urine-extractreactie toont zoowel het carcinoom FORSSMANS antigeen als het carcinoom specifieke antigeen in de urine van kankerlijders aan. De reactie wordt ingezet met geconcentreerde en gelabiliseerde urine-extracten. Deze reactie is veel gevoeliger dan de vorige. Beide urine-reacties hebben op de eerste plaats ten doel carcinoom in een vroeg stadium te diagnostiseeren. Dit in tegenstelling met de complementbindingsreactie, die de carcinoom-specifieke antilichamen in het bloedserum van de kankerlijder, speciaal in een meergevorderd stadium van de ziekte aantoot, vooral dan, wanneer weefselverval in de tumor is opgetreden.

Wij willen nu nagaan of en in hoeverre het noodzakelijk is alle drie de reacties uit te voeren om tot een zekere diagnose te komen en tevens bespreken welke indicaties van beteekenis zijn bij de keuze en het bepalen van de volgorde der te verrichten reacties.

Wij beantwoorden deze vraag voor die gevallen, waarin het onderzoekingsmateriaal aan alle gestelde voorwaarden voldoet. Is dit niet het geval, dan wordt reeds dadelijk de keuze van de toe te passen reacties mede hierdoor bepaald.

Urines van gravidæ kunnen b.v. niet op agglutinatie-remming onderzocht worden en voor die gevallen komt dan uitsluitend de extractreactie met carcinoom-specifieke antisera, waarin heterogenetische antilichamen ontbreken, in aanmerking. Dit laatste is noodzakelijk, omdat in de urines van normale zwangeren steeds FORSSMANS heterophiel antigeen aanwezig is.

Suikerhoudende urines met positieve remming der agglutinatie maken eveneens het inzetten van de extractreactie noodzakelijk enz.

Geeft men zich rekenschap van de aard en van de beteekenis van de afzonderlijke reacties en van het doel, waartoe ze dienen, dan is het niet moeilijk in te zien, dat de gang van het onderzoek in hoofdzaak wordt bepaald door enkele klinische gegevens, waarover de seroloog moet kunnen beschikken.

Kan hij dat niet, moet hij m. a. w. een z.g. „blind” onderzoek

verrichten, dan wordt hierdoor niet alleen de gang van het onderzoek bemoeilijkt, doch dan is het in een aantal gevallen zelfs ondoenlijk de uitslag der reactie juist te interpreteren.

Aan de hand van een paar voorbeelden willen wij dit toelichten:

Bij een klinisch gezond persoon van 60 jaar wordt gevraagd naar de mogelijkheid van een latente gezwelgroei. De mogelijkheid, dat hier carcinoom-antilichamen in het bloed voorkomen is gering, kan zelfs buiten beschouwing blijven. De complementbindingsreactie komt hier dus niet als onderzoekingsmethode in aanmerking. Aangewezen is hier de urine-extract reactie, of wel ter orienteering, de agglutinatie-remmingsreactie. Is een van beide reacties positief, dan beteekent dit, dat carcinoom aanwezig is.

Is de agglutinatie-remmingsreactie negatief, dan blijft de mogelijkheid, dat er zoo weinig antigeen in de urine aanwezig was, dat dit niet met de remmingsreactie aangetoond kon worden. De meer gevoelige extractreactie moet dan volgen. Is deze positief, dan beteekent dat zeker carcinoom, is deze negatief, dan is carcinoom uitgesloten. De negatieve reactie kan i. c. immers niet daarop berusten, dat alle vrij antigeen aan antilichamen geadsorbeerd is.

Een ander voorbeeld:

Bij een patiënt is, rectoscopisch een palpabele tumor te zien. Ter beantwoording van de vraag, of dit een maligne of een benigne tumor is, heeft in dit geval de urine-extractreactie weinig zin, want, indien de reactie negatief uitvalt, kan dat toch niet op een tekort aan antigeen berusten. Hier dient de agglutinatie-remmingsreactie te geschieden of er kan direct de complementbindingsreactie worden gedaan. De laatste is aangewezen, indien een lange anamnese en een groote tumor een uitgebreid carcinoom met verval en necrose waarschijnlijk maken. Valt de remmingsreactie positief uit, dan beteekent dit: carcinoom. Is de remmingsreactie negatief of is er versterkte agglutinatie, dan bestaat de mogelijkheid, dat alle antigeen volkomen aan antilichamen is gebonden en moet de complementbindingsreactie verricht worden.

Een positieve uitslag hiervan wijst op de aanwezigheid van carcinoom; in het tegenovergestelde geval wordt carcinoom uitgesloten geacht.

SCHEMA VAN ONDERZOEK, UITGAANDE

I. geremde aggl. beteekent dit:				
II. onregelmatige aggl. —————→	<i>agglutinatie-remmingsreactie herhalen</i>			
III. versterkte aggl. —————→	<i>complementbindingsreactie</i>			
IV. normale aggl. en bij twijfelachtige uitslag	<table border="0"> <tr> <td rowspan="2" style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">}</td> <td>indien klinisch gezond —————→</td> </tr> <tr> <td>indien klinisch tumor aanwezig of verschijnselen, die tumor doen vermoeden } —————→</td> </tr> </table>	}	indien klinisch gezond —————→	indien klinisch tumor aanwezig of verschijnselen, die tumor doen vermoeden } —————→
}	indien klinisch gezond —————→			
	indien klinisch tumor aanwezig of verschijnselen, die tumor doen vermoeden } —————→			

Daar de agglutinatie-remmingsreactie bij uitstek geschikt is om in groote reeksen uitgevoerd te worden, begint men het onderzoek doorgaans met deze reactie en, indien er geen omstandigheden zijn, die een afwijkende gedragslijn noodzakelijk maken, dan raden de schrijvers aan volgens onderstaand schema verder te gaan.

Uit een nauwkeurige beschouwing van dit schema, dat op het eerste gezicht vrij gecompliceerd schijnt, blijkt, dat in verreweg de meeste gevallen met een of twee reacties kan worden volstaan, en dat slechts zelden de drie reacties noodzakelijk zijn.

Met inachtneming van de reeds genoemde voorwaarden, waaraan het onderzoekingsmateriaal moet voldoen, dient de laboratorium-onderzoeker nog enkele klinische gegevens te kennen en moet hij o.a. weten of het materiaal afkomstig is van een persoon, die klinisch geen afwijkingen vertoont, of dat er een palpabele tumor aanwezig is en zoo ja, van welk orgaan deze vermoedelijk uitgaat.

Het „blinde” onderzoek

Mede op instigatie van het Bestuur van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde werd door mij aan DE KROMME van het laboratorium DE BRUÏNE GROENEVELDT verzocht een aantal gevallen blind te onderzoeken d. w. z., dat alle klinische en verdere voor het onderzoek belangrijke of noodzakelijke gegevens aan het laboratorium werden onthouden. Aanvankelijk werd hier door de laboratoriumonderzoeker bezwaar tegen gemaakt, omdat zij van meening zijn, dat de clinicus het laboratoriumonderzoek niet mag bemoeilijken of zelfs in sommige opzichten onmogelijk maken, door gegevens te onthouden, die voor een volledige waardeering der uitslagen onontbeerlijk zijn.

Op deze wijze kan het onderzoek niet volledig zijn, omdat o.a. de extract-reactie vervallen moest, daar de uitkomst van deze niet betrouwbaar is, indien de vereischte contrôles achterwege blijven. Een

VAN DE AGGLUTINATIE-REMMINGSREACTIE

.....	carc. +
{ indien dezelfde uitslag beteekent dit:	carc. +
{ indien I, III of IV: zie daar	
{ indien pos. beteekent dit:	carc. +
{ indien neg. beteekent dit:	carc. —
<i>extract-reactie</i> { indien pos. beteekent dit:	carc. +
{ indien neg. beteekent dit:	carc. —
<i>complement- bindingsreactie</i> { indien pos. beteekent dit:	carc. +
{ indien neg. → <i>extractreactie</i> { indien pos. beteekent dit:	carc. +
{ indien neg. beteekent dit:	carc. —

zwak positieve extract-reactie kan niet als carcinoom gewaardeerd worden; indien b.v. het urine-extract van een patiënt met een maag-darm aandoening wordt ingezet met een antiserum, dat door immunisatie van maag-darmkankercellen is verkregen, dan speelt de orgaan-specificiteit daarbij een storende rol en moet men de reactie met een ander antiserum verifiëren, b.v. met dat van een mamma-carcinoom.

In het algemeen moet men bij de extract-reactie dat antiserum vermijden, dat verkregen werd door immunisatie met kankercellen uit hetzelfde orgaan, waarin de tumor is gezeteld. Het is duidelijk, dat bij het „blinde” onderzoek niet aan deze eisch kan worden voldaan.

Terloops merken wij op, dat het de gewoonte is de uitslagen van vele andere laboratorium-onderzoekingen in verband met de klinische bevindingen te beoordeelen. Zoo wordt de uitslag van de WASSERMANN-reactie bezien in samenhang met het stadium van het luetisch proces, een eventueel ingestelde behandeling of de mogelijkheid van andere ziekten, zooals b.v. malaria.

De clinicus kan tweecërlei gedragslijn volgen:

- 1^o. Hij kan materiaal inzenden vergezeld van alle gewenschte inlichtingen en dan van den seroloog een antwoord eischen op de vraag: „maligne tumor aanwezig of afwezig”
- 2^o. Hij kan het materiaal inzenden zonder de voor het onderzoek noodzakelijke gegevens en dan de uitkomsten zelf interpreteren, indien hij beschikt over de kennis van alle factoren, welke daarbij van invloed zijn.

Zooals reeds gezegd is, werd bij de hierna te beschrijven gevallen de tweede gedragslijn gevolgd en werden urines en bloedmonsters naar het laboratorium gezonden, zonder de minste inlichtingen omtrent de personen, waarvan ze afkomstig waren.

De laboratoriumonderzoeker is op ons voorstel om dit z.g. blinde onderzoek te verrichten ingegaan, echter met inachtneming van de volgende beperkingen, n.l.:

- 1^o. Een aantal gevallen, waarbij niet aan de gestelde voorwaarden was voldaan, werd achteraf uitgesloten.
- 2^o. Van de urine-extract-reactie werd geheel afgezien en het onderzoek werd uitsluitend tot de agglutinatie-remmings- en complementbindingsreactie beperkt.
- 3^o. De interpretatie der reactie-uitslagen (carcinoom of geen carcinoom) kon niet steeds op de juiste wijze geschieden.

Het noodzakelijke gevolg hiervan moest wel zijn, dat de bereikte resultaten van dit serologisch onderzoek beneden de bereikbare mogelijkheden bleven.

HOOFDSTUK II

Uitkomsten met het blinde onderzoek van de reacties volgens de Kromme en de Bruïne Groeneveldt — De onderzochte gevallen — Vergelijking van de resultaten van het serologisch onderzoek met de klinische diagnose

Er werd urine en bloed van 310 gevallen naar het laboratorium gezonden. Van al deze werd de agglutinatie-remmingsreactie van de urine nagegaan. Deze reactie was in 80 der gevallen positief en 230 maal negatief. Van deze laatste werd in 153 gevallen de complement-bindingsreactie van het serum verricht. In 77 gevallen is dit verzuimd, doordat de capaciteit van het laboratorium te kort schoot.

In totaal werden dus 233 gevallen¹⁾ door DE KROMME volledig serologisch onderzocht, d. w. z. in al deze werd de agglutinatie-remming van de urine nagegaan en wanneer deze een negatieve uitkomst had gegeven, werd tevens het bloedserum op de aanwezigheid van complementbindende antilichamen onderzocht. Daarnaast beschikken wij dus nog over 77 gevallen met een negatieve uitkomst van de agglutinatie-remmingsreactie, waarbij geen onderzoek van het bloed is verricht. Voor het trekken van bepaalde conclusies echter zijn ook deze gevallen van betekenis.

Wij hebben reeds vermeld, dat den seroloog geen inlichtingen verstrekt werden, omtrent de toestand van de patiënten, waarvan het onderzoekingsmateriaal stamde. Dit werd onder letter, nummer of naam naar het laboratorium gezonden.

Van de 233 volledig onderzochte gevallen komen er 184 voor vergelijking in aanmerking. 28 Gevallen²⁾ werden er uitgesloten, omdat klinisch geen zekerheid wat de maligniteit betreft gesteld kon worden. 21 Gevallen bleken niet aan de gestelde eischen voor het „blinde” onderzoek te voldoen, waarvan zeven wegens koorts, twee omdat de reactie van WASSERMANN positief was, drie doordat kort voor het onderzoek een bloedtransfusie had plaats gevonden, weer twee hadden suiker in de urine, in zes gevallen bestond zwangerschap en in één

¹⁾ Zie de tabellen op pag. 48 e.v.

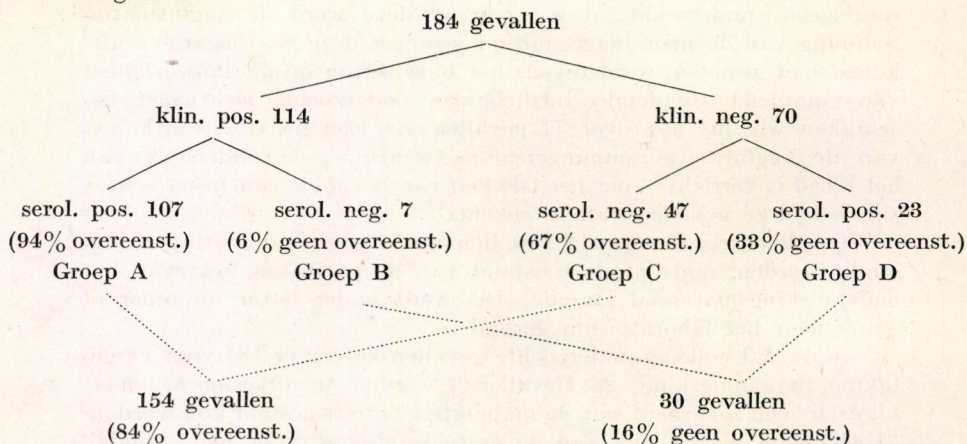
²⁾ Bij deze groep heb ik o.a. ook gerekend gevallen van patiënten lijdende aan chron. lymphatische leukaemie, myeloblasten-leukaemie, een „schijnbaar” goedaardige bronchiaal cyste, de ziekte van KAHLER, lymphogranuloom. Behalve bij een geval van de ziekte van HODGKIN werden zij serologisch positief bevonden en wel door het positief uitvallen der complementbindingsreactie in het bloed. Het waren de lab. nummers: 2642, 2694, 1877, 2741, 967 en 2028.

geval werd de patiënt kort voor het serologisch onderzoek met Röntgen bestraald.

Uit de tabel van deze 184 gevallen blijkt, dat de resultaten van het laboratoriumonderzoek in 154 gevallen (dat is 84 %) wèl en bij 30 gevallen (dat is 16 %) niet in overeenstemming waren met de klinische diagnose.

Bezien wij deze 184 gevallen nader, dan blijkt het, dat zich hieronder 114 gevallen bevinden, waarbij klinisch en patholoog-anatomisch onderzoek tot de diagnose maligne tumor had geleid. Deze gevallen noemen wij voortaan „klinisch pos.”

Verder zijn er 70 gevallen, waarbij klinisch geen maligne tumor kon worden vastgesteld; deze gevallen noemen wij voortaan „klinisch neg.”. Van de 114 klinisch pos. gevallen waren er 107 serologisch positief en 7 serologisch negatief. In 94 % bestond hier dus overeenstemming, in 6 % verschil tusschen de klinische en de serologische diagnose. In 47 van de 70 klinisch negatieve gevallen werd ook serologisch een negatief resultaat verkregen, in 23 gevallen daarentegen een serologisch positief resultaat. Hier was dus in 67 % een overeenstemming, in 33 % verschil tusschen de serologische en klinische diagnose.



Bij onze volgende besprekingen nemen wij aan, dat de klinische diagnose, geverifieerd door het klinisch verloop en de contrôle na ontslag uit het ziekenhuis, als ook door operatie, proefexcisie, histologisch onderzoek en eventueel door obductie, de juiste is geweest. Wij noemen haar dan einddiagnose.

Groep A. Nadere beschouwing van 107 gevallen van patiënten, die klinisch aan carcinoom leden en waarbij serologisch eveneens carcinoom werd gediagnostiseerd. Verband met het stadium van het kankerproces

Wanneer wij deze 107 klinisch pos. gevallen, welke ook serologisch positief gediagnostiseerd waren, nader onder oogen zien, dan

blijkt het, dat in ongeveer de helft, n.l. 51 der gevallen een positieve urine-reactie en in 56 gevallen een negatieve urine-reactie, doch een positieve bloedreactie werd verkregen.

Zooals wij reeds hebben vermeld, bedoelden de schrijvers de urine-reactie in de eerste plaats als methode voor een vroegtijdig kanker-diagnosticum. Zij verwachten bij een beginnend neoplasma met een kleine tumor en met weinig weefselverval steeds een positieve urine-reactie, echter niet omgekeerd, want bij veel voortgeschreden carcinomen is de urinereactie eveneens positief.

Men kan niet voorspellen of in een gevorderd stadium der ziekte de urine, dan wel het bloed positief zal reageeren. Wel zeggen DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT, dat in die gevallen, die een positieve serum-reactie geven, steeds een voortgeschreden en doorgaans inoperabele tumor aanwezig is.

Willen wij weten, of deze verhouding ook in ons materiaal bestaat, dan moeten wij enerzijds alle gevallen verzamelen, waarvan klinisch vaststaat, dat het beginnende carcinomen zijn en nagaan, welk aantal daarvan een positieve urine-reactie heeft gegeven en anderzijds onderzoeken of de gevallen met positieve complementbindingsreactie inderdaad voor het grootste deel van lijders aan vergevorderde carcinomen afkomstig zijn.

Het is niet doenlijk om alle gevallen, welke met zekerheid tot de beginnende processen gerekend mogen worden, uit de tabel te lichten; de grens is meestal moeilijk te trekken. Wij beperken ons daarom tot een aantal gevallen, die met groote waarschijnlijkheid tot een vroeg stadium of recidief behooren.

- Nr. 12: man van 27 jaar met carcinoma recti. Proefexcisie op 4.9.'40. In de op serie gesneden stukjes kon door POMPE niet met zekerheid infiltrerende groei worden aangetoond. Er bestond wel een sterke atypie en polymorphie van geen slijm producerende klieren, hetgeen past in het kader van de polyposis recti. Op 19.9.'40 bleek de urine sterk positief. Operatie: Aan de achterzijde van het rectum zijn eenige vrij vaste vergroeiingen met het sacrum; het gelukt deze los te maken. In de buik worden géén metastases gevonden. De lever voelt volkomen glad aan. Histologie: uitgesproken adeno-carcinoom, dat echter nergens aan de keerkant van het resectiepraeparaat was te ontdekken.
- Nr. 38: vrouw van 50 jaar met carcinoma mammae. Klinisch: in rechter bovenkwadrant van rechter mamma bevindt zich een circumscripate harde, niet vergroeide, duiveneigroote tumor. Er is geen tepelhoogstand, geen bloeding, geen „pig-skin”. Oksel en fossa supra- en infraclavicularis zijn vrij. Bij operatie (6.8.'40) worden geen metastases aangetroffen. Path. anat.: fibro-adenomatosis; carcinoma mammae. Urine op 24.10.'40, dus 2½ maand na verwijdering van de tumor: sterk positief.

- Nr. 58: vrouw van 91 jaar met een huidcarcinoom van de neusrug.
Urine: positief. Het carcinoom is genezen door radium-
bestraling.
- Nr. 77: vrouw van 52 jaar met maagtumor; pernicieuze anaemie.
Urine: zwak positief.
Obductie: carcinoma cardiae; het verdere maagslijmvlies
vertoont geen bijzonderheden; er zijn geen metastases;
cholelithiasis, myoma subserosum uteri.
- Nr. 78: vrouw van 64 jaar met carcinoma corporis uteri; verdachte
erosie.
Urine (13.3.'41): sterk positief.
Profexcisie (14.3.'41) portio: path. anat.: volkomen goed-
aardig. Curettement: adenocarcinoma corporis uteri.
17.3.'41: totaalexstirpatie.
Path. anat.: In de gekozen coupes van het resectiepraeparaat
is nog slechts weinig kankerweefsel, dat de serosa nergens
angstig dicht nadert en dat nergens in de vaten wordt
aangetroffen.
- Nr. 91: vrouw van 57 jaar met huid- en skeletmetastases van een
in 1935 geopereerd en nabestraald carcinoma corporis uteri.
Urine: sterk positief.
- Nr. 125: man van 59 jaar met een tumor recti op overgang van
rectum en sigmoid in goede algemeene toestand. Bij operatie
wordt een beweeglijk carcinoom gevonden zonder metastases.
Urine: sterk positief.
- Nr. 135: vrouw van 72 jaar werd op 20.7.'39 geopereerd wegens
carcinoma mammae. De patholoog-anatoom schrijft: „de
tumor (2 cM. in middellijn) blijkt in de coupes een venijnig
in het vet en bindweefsel infiltrerende, grootendeels solide
kanker; tot mijn verbazing heb ik ondanks nauwkeurig
zoeken in het okselvetweefsel niet één metastase kunnen
vinden. Pat.e werd 21 maanden later (21.4.'41) opnieuw
geopereerd. Ter hoogte van het litteken van de mamma-
amputatie in de rechter oksel bevindt zich nu een tuinboon-
grootte lymphklier (path. anat.: carcinoom).
Pat.e werd 18 maanden later opnieuw opgenomen wegens
hallux valgus; toen werd er weer een positieve urine-reactie
gevonden.
- Nr. 4: man van 71 jaar met carcinoma cutis. Op rug, borst en
buik bevinden zich multipele, bloemkoolachtige, harde
tumoren.
Urine sterk positief. Dit geval is niet zoozeer vermeldens-
waard van wege de „geringe” uitgebreidheid van het proces,

doch omdat het een huidcarcinoom betreft. Het is een bekend feit, dat de vroeger toegepaste carcinoomreacties bij huid- en lipcarcinomen bijzonder ongunstige resultaten gaven. De complementbindingsreactie volgens HIRSZFELD is bij deze groep van carcinomen overwegend negatief. (Bij HIRSZFELD 80 % neg., bij FLOCKSTRUMPF en KOLODZIEJSKI 88 % neg.). In dit verband wil ik nog eens noemen het geval No. 906¹⁾, waarbij de agglutinatieremming van de urine sterk positief was bevonden. Patiënte, bij wie niets van kanker was gevonden, leed aan cholelithiasis en werd hiervoor geopereerd. Gedurende de narcose werd proefexcisie van een klein huiddefect aan de lies gedaan. Er bleek een plaveiseldcarcinoom van de huid aanwezig te zijn.

In al deze gevallen werd dus inderdaad een positieve agglutinatieremmingsreactie gevonden.

Vervolgens zijn alle klinisch pos. gevallen met negatieve agglutinatieremming van de urine en positieve complementbinding van het bloedserum hieronder bij elkaar gezet. Wanneer de negatieve agglutinatieremmingsreactie met een versterkte agglutinatiesamenging, wordt dit apart vermeld (door het teeken > of >>).

Nr.	Agglutinatieremming urine	Compl. binding bloed	Aard en uitgebreidheid van het gezwel
6	—	+	Maagcarc. m. heparmetast., groote harde tumor. Letaal verloop.
10	— (>> aggl.)	+	Ca. metast. in wervelkolom na carc. mammae-operatie.
17	— (>> aggl.)	+	Ca. duplex: ca. prostatae en ca. ventriculi met mandarijngroot metastisch lymphklier pakket aan kl. curvatuur, levermetast.
20	— (> aggl.)	+	Carcinomatosis glandulae thyroideae, metast in l. femur, hersenen, nieren en bijnieren.
21	— (> aggl.)	+	Ca. recti, metast. in l. heup en r. gland. supraclavic.

¹⁾ Zie VAN DER SPEK N. T. v. G. 1941, No. 21 blz. 1971.

Nr.	Agglutinatie-remming urine	Compl. binding bloed	Aard en uitgebreidheid van het gezwel
22	— (>> aggl.)	+	Tumor pulm. dext. bronch. met letaal verloop.
23	— (> aggl.)	+	Vuistgrootte harde tumor, vergroeid met galblaas; ca. mucinosum ventr.; ook op andere plaatsen v. d. maag ca. knobbeltjes eveneens in jejunum en lever.
26	— (> aggl.)	+	Ca. portionis uteri. Diepe krater waarvan de rand gevormd wordt door circulair bloemkoolachtige configuratie; peritoneale metast.
30	— (>> aggl.)	+	Vrij sterke uitbreiding in parametrium van cervix ca.; geheele omgeving van ureter is door het gezwel geïnfilteerd.
31	—	zw. +	Ca. ventr. van de kleine curvatuur, met sterke uitbreiding over achterwand v. d. maag; cocosnootgrootte, weke tumor-massa in bursa omentalis, waarin het pancreas als zoodanig niet meer te herkennen was. Grote levermetast.
35	— (> aggl.)	+	Ca. intestini; achter uterus ligt een conglomeraat darmen met tumorweefsel, met uterus vergroeid. Letaal verloop.
37	—	+	Ca. ulceris peptici ventr. Juist maagwaarts v. d. pylorus een duidelijk ulcus, dat de uitgang v. d. maag stenoseert. Hoogerop a. d. kleine curvatuur bevindt zich een vrij grootte tumor, welke zeker ca. is.
41	— (> aggl.)	+	Hypernephroma met metast. in os ileum, ver in de weke deelen gedrongen, zoowel naar de buitenzijde als in het kleine bekken.
42	—	+	Ca. oesoph. met totale afsluiting; Witzelsche fistel; letaal verloop.
43	— (> aggl.)	+	Ca. uteri recidivans. Metast. in cavum Douglasi en omgeving van de blaas.

Nr.	Agglutinatie-remming urine	Compl. binding bloed	Aard en uitgebreidheid van het gezwel
44	— (>> aggl.)	+	Fract. colli fem.; metast. in l. femur bij troch. major, na adeno-ca. mammae scirrhosum.
45	— (>> aggl.)	+	Ulcus carcinomatosum mammae sin. De l. mammae is in haar geheel veranderd in een ulcereerend oppervl., dat zich tot de oksel uitbreidt. L. en r. okselmetast; elephantiasis l. arm.
54	— (>> aggl.)	+	Ca. van ulcus pepticum ventr. uitgaande.
57	— (> aggl.)	+	Ca. pulm., vuistgroot ca. Sinaasappel-groote kankerknobbel in top van leverkwab, benevens kleinere levermetast. Metast. in thoracalis, 2, 3, 4, 5 en 11 en Lumbalis 1.
58	—	zw. +	Adeno-ca. coli desc.; peritonitis.
59	—	+	Sinaasappelgroot ca. mammae; talrijke okselmetast.
60	— (> aggl.)	zw. +	Adeno-ca. mucinosum recti; groot ulcereerende inoperabele tumor, vergroeid met sacrum.
61	— (> aggl.)	+	Ca. ventriculi, sterke anaemie.
62	— (>> aggl.)	+	Ca. labii inf. Halslymfkliermetast. behandeld met ra. Thans: harde blauw-roode, met huid en onderlaag vergroeide geperforeerde tumor van r. wang.
65	—	+	Acht jaar geleden knobbel in r. borst. Thans mammatumor, welke klinisch voor goedaardig werd gehouden. Path. anat.: infiltrerend ca.
66	— (> aggl.)	+	In 1939 uterus myomatosus en adeno-ca. ovarii. Supravaginale uterusamputatie met oedemen van l. en r. adnexen. Chron. stenoseverschijnselen door metast. rond colon.
68	— (> aggl.)	+	Ca. coli asc. met huid-, long en pleura-metast.

Nr.	Agglutinatie-remming urine	Compl. binding bloed	Aard en uitgebreidheid van het gezwel
71	— (> aggl.)	+	Bij operatie wordt op overgang rectum naar sigmoid een bijna vuistgrootte, harde, hobbelige tumor gevonden. Op peritoneum en dundarmlissen metast.
83	—	+	Ca. pancreat. met levermetast, waarvan één sinaasappelgroot.
84	— (> aggl.)	+	Sarcoma prostatae, waarsch. uitgaande van een sarcoma recti; uitgebreid proces.
87	—	+	Psammocarcinoma ovarii, ascites met ca. blaasjes.
107	— (> aggl.)	zw. +	Ca. ventr. inop. met metast.
111	— (> aggl.)	+	Metast. van vroeger geëxstirpeerd ca. van colon sigm. Bij obductie werden levermetast. gevonden, eveneens metast. in longen en para aortale lymphklieren.
115	—	st. +	Adeno ca. coli transv. Ondanks rotting, necrose en haemorrhagische infarceering van dit dikke darmstuk, vindt de path. anat. er nog microscopisch niet verslijmend adeno-ca. in.
121	— (> aggl.)	zw. +	Metast. ca. mammae, in wervelkolom, lever, botten en thoraxwand.
122	—	+	Ca. pulm. m. metast. in regionale lymphklieren, beenmerg, r. bijnier, lever, milt en hersenen.
124	—	zw. +	Metast. ca. mammae in lever, pulm. en lymphklieren.
126	—	+	Sarcoma tibiae met longmetast.
129	—	zw. +	Adeno ca. corporis uteri m. metast. van met R. nabestraald adeno ca.
134	—	+	Adeno ca. corp. uteri.
137	—	zw. +	Ca. sigm.

Nr.	Agglutinatie-remming urine	Compl. binding bloed	Aard en uitgebreidheid van het gezwel
138	—	st. +	Ca. mammae inoper; 8 cm. groote schijfvormige tumor met huid vergroeid. In supra-clav. groeve boonvormige vaste knobbel, metast.
144	— (>> aggl.)	zw. +	Maligne teratoma ovarii met uitgebr. metastaseering.
145	—	+	Ca. scirrhusum mammae.
146	—	+	Ca. bronchiale en bronchopneumonie.
148	—	+	Sarcoma intrasclerale oculi.
149	—	zw. +	Ca. mammae metast. in okselklieren. Onder musc. pect. min. groote metastatische klierpakketten.
150	—	+	Handpalm groot schotelvormig ca. ventr. Necrotische, etter bevattende lymphkliermetast.
153	— (> aggl.)	+	Tumor abd., waarsch. uitg. van pancreas. Wegens sterke uitgebreidheid en metast. inoperabil.
156	—	zw. +	Metastases in hals- en lendewervels na ca. mammae.
158	—	+	Stenoseerend, scirrhus ca. mucoïdes pylori.
164	—	+	5 Jaar geleden coagulatie van inop. ca. recti; aanleg van anus pr. wegens stenose. — radiumbestraling — thans: harde, knobbelige tumormassa, met omgeving vergroeid.
166	—	+	Groot carcinomateus ulcus met metast.
169	—	+	Ca. ventr.
175	— (> aggl.)	+	Sterk uitgebreid, het geheele kleine bekken opvullend, inop. sa. ovarii met talrijke metast.
176	—	+	Zeer groot, necrotisch inop. carcinosarcoma ovarii.

Uit het bovenstaand overzicht blijkt, dat in vrijwel alle 56 gevallen een maligne gezwel in een ver gevorderd stadium heeft bestaan.

Van deze 56 vertoonden 28 een versterkte agglutinatie in de urine.

DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT veronderstellen, dat dit verschijnsel veroorzaakt wordt, doordat met de urine antilichamen worden uitgescheiden, die de carcinoomcellen der suspensie agglutineren. Indien deze hypothese juist is, dan zal in vele gevallen, waar dit verschijnsel optreedt, wellicht ook de complementbindingsreactie in het serum positief uitvallen.

De juistheid der genoemde verklaring wil ik in het midden laten. Wel blijkt uit het onderzoek dat, indien bij carcinoomlijders het verschijnsel der versterkte agglutinatie in de urines bestaat, de complementbindingsreactie in het serum nagenoeg steeds positief uitvalt. Slechts in één geval van carcinoom met versterkte agglutinatie (zie hoofdtabel Nr. 25) viel de complementbindingsreactie negatief uit.

Ook bij niet-carcinomateuze aandoeningen, speciaal bij ulcus ventriculi, kwam het verschijnsel der versterkte agglutinatie voor; zooals te verwachten was, werd dan geen positieve complementbinding van het bloeds serum gevonden.

Groep B. Nadere beschouwing van de 7 gevallen, waarin klinisch een carcinoom werd gevonden, terwijl de serologische reactie een negatieve uitslag gaf

Nr. 25: Recidief van carcinoma mammae, metastases in lever, milt, skelet, klieren en huid. Obductie: carcinoommetastases in sternum, wervels, ribben, groote metastases in longen, lever en buiklymphklieren.

Agglutinatie-remming in de urine: neg., er was een versterkte agglutinatie. Complementbinding in het bloed: zeer zwak pos. De seroloog kon hier „blind” geen positieve uitspraak geven. De serologische diagnose werd negatief gerekend.

Nr. 69: Carcinoma coli ascendens bij operatie gevonden. Beide reacties waren negatief. De seroloog vermeldt: serum sterk geïnfecteerd.

Nr. 92: Carcinoma ventriculi, carcinomatosis peritoneii, ascites, anaemie.
Beide reacties waren negatief.

Nr. 128: Vrouw van 67 jaar, klinisch was de diagnose lymphogranuloma. De bezinkingssnelheid der erythrocyten was niet verhoogd. Histologisch onderzoek van punctaat van supraclaviculairklier: carcinoma. Zetel van primaire tumor onbekend. Beide serologische reacties waren negatief.

Nr. 132: Vrouw van 58 jaar met adenocarcinoma sigmoidiae met uitgebreide metastases in mesenterium, wordt 4.1.'42 ge-

opereerd. Op 28.9.'42 wordt pat.e opnieuw geopereerd. In oude litteeken bevonden zich metastatische carcinomateuze tumoren; in het colon transversum op twee plaatsen vuist-groote tumoren, welke in de diepte met de omgeving zijn vergroeid. Beide serologische reacties waren op 29.10.'42: negatief.

Nr. 136: Pat. met carcinoma ventriculi. De tumor gaat uit van de groote curvatuur, waar zich een bijna cocosnootgroot gezwel bevindt, dat geïnfiltreerd door de maagwand heengroeit. Aan kleine curvatuur bevindt zich een tweede ongeveer Jaffa-appelgroote tumor, in pancreas ingegroeid en tot de oesophagus reikende. In omentum en langs wervelkolom talrijke harde kliertjes.
Beide serologische reacties waren negatief¹⁾.

Nr. 179. Pat. met ca. coeci.
Beide serologische reacties waren negatief.

Wij mogen wel met waarschijnlijkheid aannemen, dat de gevallen 25, 92, 132 en 136 alle een eindstadium van het carcinoom vertegenwoordigen.

In geval 69 vermeldde de seroloog bij zijn uitslag, dat het onderzochte serum sterk geïnfecteerd was.

In geval 128 werd het carcinoom gediagnostiseerd uit de coupe van een klierpunctaat.

Wij gaan nu over tot een nadere beschouwing van de 70 klinisch negatieve gevallen. Hiervan stemde de serologische diagnose 47 maal (= 67 %) wèl en 23 maal (= 33 %) niet met de klinische overeen.

Wij beginnen met:

Groep C. 47 klinisch negatieve gevallen, waarin de serologische diagnose eveneens negatief was en waarbij een negatieve agglutinatieremming in de urine en negatieve complementbinding in het bloedsrum werd gevonden

De klinische diagnose luidde in deze gevallen:

Ulcus ventriculi	Longinfaret
Ulcus duodeni	Bronchiectasie
Ulcus pepticum	Longemphyseem
Gastritis	Hypertensie
Cholelithiasis, cholecystitis	Angina pectoris
Colitis spastica	Arteriosclerosis
Colitis ulcerosa	Empyema

¹⁾ 2½ jaar te voren, toen patiënt voor het eerst opgenomen was voor maagklachten, werd er een pos. agglutinatieremming van de urine gevonden.

Tubercul. abd.	Thrombophlebitis
Adhaesies	Uraemie
Diverticulitis	Ziekte van BESNIER-BOECK
Bronchitis	Pernicieuse anaemie
Longabsces	Chronische pneumonie
Cirrhosis pulmonum	Mastitis
Pleuritis	

Nrs. 2 en 74 zijn gevallen van pernicieuze anaemie. De gevallen 52 en 75 betreffen ook patiënten met pernicieuze anaemie, die echter tevens aan carcinoom leden en bij wie de serologische reactie wel positief was uitgevallen.

Nr. 8: chronische pneumonie. Dit is vermeldenswaard, omdat pneumococen ook FORSSMANS antigeen bevatten. Niettemin was de uitslag der agglutinatie-remming negatief, hetgeen pleit voor de opvatting van DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT, dat dit FORSSMANS antigeen verschilt van FORSSMANS carcinoom antigeen.

Het verschijnsel der versterkte agglutinatie werd in deze reeks van 47 klinisch negatieve gevallen 13 maal gevonden en wel 5 maal bij patiënten met ulcus ventriculi, ulcus duodeni of met gastritis.

Ten slotte moeten wij bespreken:

Groep D. 23 klinisch negatieve gevallen, die serologisch positief waren en waarin dus de resultaten van het klinische en serologische onderzoek niet overeenkwamen

Acht maal viel daarbij de agglutinatieremming in de urine positief uit. In de 15 andere gevallen was de urine-reactie weliswaar negatief, maar gaf het serum een positieve complementbindingsreactie.

Nr.	Agglutinatie-remming urine	Compl-binding bloed	Klinische diagnose
9	+		Thrombophlebitis. Thrombose been, na amputatio mamma-ca., 3 jaren geleden.
13	+		Cholecystitis, empyema vesicae fellae, cholelithiasis divertikels in sigmoid.
53	+		Achloorhydrie, algem. malaise, slikklachten
79	+		Pylorusstenose, na 1 jaar gecontroleerd: geen ca.
80	z. zw. +		Ulc. duod., benigne tumor op valsche stemband.
99	zw. +		Hypochrome anaemie

Nr.	Agglutinatie-remming urine	Compl.-binding bloed	Klinische diagnose
165	+		Atrophische levercirrhose.
117	+		Hydronephrosis en ptosis van de nieren.
18	—	+	Chron. ileus, geen teekenen van ca.
48	— (> aggl.)	+	Fibro-adenomatosis cystica
98	—	z. zw. +	Ulcus duodeni.
110	—	+	Tuberc. peritonitis
127	—	+	Emphysema pulm., bronchopneumonie, hypertensie.
140	—	+	Tuberculosis pulm.
142	—	+	Tuberculosis pulm.
143	—	+	Tuberculosis pulm.
167	—	z. zw. +	Megaduodenum.
170	—	zw. +	Ulc. ventr., chron. rheum. arthritis, empyema pulm.
171	—	+	Ulc. ventr.
172	—	zw. +	Cyste ovarii
174	—	+	Hypochrome anaemie. Inf. Lamblia intest.
177	— (> aggl.)	+	Parkinsonisme; sterke arteriosclerosis; essentiële hypertensie; cystitis; empyema pulm.
183	—	zw. +	Algem. malaise; geen palpabele afw.

Bij een aantal gevallen, o. a. No. 9, 13, 53, 79, 18, 80 kan nog van een maligne aandoening sprake zijn, ofschoon deze klinisch niet kon worden vastgesteld. In onze statistiek kunnen wij deze mogelijkheid echter niet tot uitdrukking brengen.

De gevallen 110, 140, 142 en 143, waarbij een pos. complementbinding werd gevonden, zijn alle van patiënten, lijdende aan tuberculose. Vanzelf komt hier de vraag naar voren of de positieve complementbinding in sera van tuberculeuze patiënten misschien moet worden opgevat eenvoudig als een onspecifieke labiliteitsreactie. Tegen

deze opvatting pleit in de eerste plaats, dat de bij deze reactie gebruikte hoeveelheden cholesterine zeer gering zijn. In de tweede plaats is bij dit onderzoek gebleken, dat een positieve complementbindingsreactie in vele gevallen niet parallel loopt met een verhoogde uitzakkings-snelheid der erythrocyten; in tegendeel werd herhaaldelijk in sera met een hooge bezinking een negatieve complementbinding gevonden en omgekeerd.

DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT denken aan de mogelijkheid, dat in het tumorextract, dat gebruikt wordt bij deze reactie, behalve het carcinoom-antigeen nog een ander antigeen aanwezig is, dat met corresponderende antilichamen in het serum van sommige tuberculeuse patiënten, specifieke bindingen geeft. Genoemde onderzoekers hebben aanvankelijk bij de extract-reactie in de urine van t.b.c.-patiënten analoge moeilijkheden gehad, die zij verklaren door de aanwezigheid van z.g. etter- of kaasantigeen in de urine. Zij zoeken de oplossing der moeilijkheid van de onspecifieke complementbinding eenerzijds in een zuivering van het tumorextract, anderzijds trachten zij de sera van tuberculeuse patiënten door absorptie met tuberculeuse kaas te ontdoen van eventueel aanwezige, voor carcinoom onspecifieke antilichamen.

Ten slotte noemen wij nog:

De groep van 77 gevallen, waarbij het serologisch onderzoek niet volledig is geschied

Aangezien de agglutinatie-remmingsreactie in de urine bij deze gevallen negatief was uitgevallen, was bij blind onderzoek in al deze gevallen het verrichten der complementbindingsreactie noodzakelijk. De onderzoekers beschikten op dit oogenblik niet over voldoende tumorextract, noodig voor de complementbindingsreactie in het bloedserum en daarom werd deze nagelaten.

Van deze 77 gevallen was de klinische diagnose in 63 gevallen een niet-maligne aandoening, in 11 gevallen was er klinisch een maligne tumor vastgesteld, in 3 gevallen bestond er klinisch twijfel of er een maligne aandoening aanwezig was.

In de 63 klinisch carcinoom negatieve gevallen werden de volgende diagnoses gesteld:

ulcus ventriculi of duodeni, benigne maagstenose,	
gastritis	23 maal
anaemia perniciosa	2 „
climacterische bloeding.	1 „
cholecystitis — cholelithiasis	5 „
levercirrhose	1 „
empyema thoracis.	2 „
onderbeen fractuur	1 „
bronchiectasie.	2 „
pancreas insufficiëntie	1 „
fibro-adenoma cystica mammae	2 „
secundaire anaemie	1 „

periproctitis absces	1 maal
ziekte van BESNIER BOECK	1 „
hypertensie	2 „
diabetes	1 „
tuberculosis pulmonum	3 „
pleuritis	2 „
epididymitis tuberculosa	1 „
prostaat hypertrophie	1 „
emphysema pulmonum	2 „
angina pectoris	1 „
struma colloides	1 „
colitis spastica	1 „
chronische nephritis	1 „
peritonitis tuberculosa	1 „
diverticulitis jejuni	1 „
ptosis van de nier	1 „
hernia femoralis incarcerata	1 „
polyarthritis rheumatica	2 „
hyperplasia mucosae uteri	1 „
neuritis ischiadica	1 „
papilloma ductus lactiferi	1 „
dysenterie bacillare	1 „
ulcus cruris	2 „
hypochrome anaemie	1 „
nepbro-sclerose	1 „
myodegeneratio cordis	4 „
lipoom	1 „
blaas papillomen	1 „
asthma cardiale	1 „
lues	2 „
panmyelophthisis	1 „
appendicitis acuta	2 „
niertuberculose	1 „

In de 11 gevallen, waarbij er klinisch een maligne tumor was vastgesteld, werden de volgende diagnoses gesteld:

maag carcinoom	3 maal
lever carcinoom	2 „
long carcinoom	1 „
mamma carcinoom	1 „
rectum carcinoom	1 „
pancreas carcinoom	1 „
sigmoid carcinoom	1 „
lympho sarcoom	1 „

Bij de 3 gevallen waarin klinisch twijfel was omtrent de aanwezigheid van een maligne aandoening, bestond verdenking op een gezwel uitgaande van maag of colon, doch hieromtrent kon geen zekerheid worden verkregen.

Vervolgens willen wij nog noemen een aantal:

Gevallen, waar aanvankelijk de klinische diagnose, soms op grond van histologisch weefselonderzoek gesteld, niet in overeenstemming was met het resultaat van het serologisch onderzoek en waar later bleek, dat de beslissing ten gunste van de serologie uitviel

Nr. 11: Pat. wordt verdacht van ca. recti. De agglutinatie-remmings-reactie van de urine is positief.

Proefexcisie: (4—9—'40). In de op serie gesneden stukjes kan niet met zekerheid infiltrerende groei worden aangetoond. Wel bestaat er een sterke atypie en polymorphie van geen slijm produceerende klieren, hetgeen ook ongedwongen in het kader van de polyposis recti past.

Pat. wordt 13—9—'40 geopereerd. Er worden in de buik geen metastases gevonden. Macroscopisch en microscopisch een uitgesproken carcinoom en wel een niet verslijmend, diep infiltrerend adeno-carcinoma, dat echter nergens aan de keerkant van het resectiepraeparaat is te ontdekken.

Nr. 23: Pat. wordt 21—6—'40 opgenomen met de diagnose: ulcus ventriculi, retentie braken. Klinische diagnose: ulcus penetrans curv. min. ventr. met maagstenose na overhechting van geperforeerd ulcus duodeni.

De serologische diagnose is op 26—9—'40 positief, op grond van positieve complementbinding in het serum. Pat. wordt 7—11—'40 geopereerd. Ter hoogte van de pylorus blijkt een bijna vuistgroot tumor te bestaan, die hard aanvoelt en vergroeid is met de galblaas. Ook op andere plaatsen in de maag, met name aan de achterkant, worden enkele voor carcinoom zeer verdachte tumortjes aangetroffen. Een ervan wordt geëxstirpeerd en histologisch onderzocht: carcinoma mucinosum.

Nr. 37: Pat. wordt 21—10—'40 opgenomen. Vermoed wordt, dat hij lijdende is aan een benigne maagstenose, op grond van lange anamnese, hooge zuurwaarden, goede alg. toestand, geen of zeer geringe anaemie. Er is geen palpabele tumor. Op 14—11—'40 is de serologische diagnose carcinoom, op grond van een positieve complementbinding. Op 22—11—'40 heeft de operatie plaats: juist maagwaarts van de pylorus wordt een duidelijk ulcus gevonden, dat de uitgang stenoseert. Hoogerop aan de kleine curvatuur bevindt zich een vrij groot tumor. Bij histologisch onderzoek blijkt hier een carcinoma ulceris peptici ventriculi te zijn.

Nr. 54: Pat. wordt opgenomen met sterke ascites.
Klinische diagnose: hartzwakte met stuwung door fibrosis

cordis, arteriosclerosis generalis, emphysema pulmonum, bronchitis chronica.

Serologisch: carcinoom positief, op grond van positieve complementbinding in het bloedserum.

Bij obductie wordt bij verrassing een carcinoom, uitgaande van een ulcus pepticum ventriculi, gevonden.

Nr. 65: Pat. wordt opgenomen voor een tumor mammae, welke voor goedaardig wordt gehouden.

Serologisch carcinoom positief, op grond van positieve complementbinding in het serum. Na exstirpatie blijkt bij histologisch onderzoek van de tumor: fibro-adenomatosis, carcinoma ductum lactiferorum.

Nr. 94: Pat. wordt 26—4—'41 gezonden voor observatie voor KOCH pulmonum. Klinische diagnose (29—7—'41): bronchiectasien. Op 8—5—'41 is de serologische diagnose: carcinoom, op grond van positieve remming in de urine (bij t.b. is de agglutinatie-remmingsreactie doorgaans negatief).

Obductie: (23—10—'41) oude tuberculosis pulmonum, bronchiectasien, carcinoma caudae pancreatis; er zijn geen metastases.

Nr. 133: Patiënte met uterus-bloedingen werd verdacht van carcinoma uteri. De agglutinatie-remmingsreactie van de urine was positief, dus serologisch: carcinoom.

Histologisch onderzoek van het curettement: fibroom, er werd niets van carcinoom gevonden.

Daar patiënte bleef vloeien en carcinoom niet kon worden uitgesloten, werd de uterus supra-vaginaal geamputeerd en beide adnexeën geëxstirpeerd. Bij openknippen van de myomateuze uterus bleek een mandarijngroot submucosus myoom de weg voor de curette versperd te hebben, zoodat een verdachte slijmvlieswoekering achter het myoom veilig verborgen bleef voor het instrument. Het histologisch onderzoek van dit verdachte weefsel luidde: adeno-carcinoma uteri.

Nr. 158: Patiënte leed sinds enkele maanden aan retentiebraken; zij had een sterke ectasie van de maag. Vroeger ulcusklachten gehad. Klinisch-röntgenologisch was een goedaardige pylorusstenose het meest waarschijnlijk. De serologische diagnose was: ca. positief.

Bij operatie werd een ringvormige verdikking van de sterk vernauwde en verdikte pylorus (over 3 cm lengte) gevonden, geen teekenen van maligne tumor of metastases.

Het histologisch onderzoek luidde: carcinoma mucoides scirrhosum.

Nr. 163: Patiënte had een hoofdgroote tumor in de bovenbuik en vertoonde ileusverschijnselen, verder was er ascites en een linkszijdige pleuritis. De uitslag van het serologisch onderzoek was: ca. negatief.

Bij operatie: een groote tumormassa in de buik, samengebakken darmlissen, vergroeid met inwendige genitalia, omentum en peritoneum. Het werd gehouden voor een maligne tumor met metastases in darm, omentum en peritoneum.

Bij histologisch onderzoek van een stukje geëxstirpeerd weefsel werd als oorzaak tuberculose gevonden.

Nog een geval (1170), dat bij een vorige reeks werd onderzocht, is vermeldenswaard. Het betreft een patiënt, die op 29—4—'40 werd opgenomen voor een tumor van de rechter bovenkaak en die op 7—3—'40 werd geopereerd. In het antrum Hyghmori werd een witgrijze, dikke kaasachtige massa gevonden. Van tumorweefsel was niets te zien. Een stukje weefsel werd geëxstirpeerd. Het bestaat uit bot en slijmvlies.

Histologisch bestaat het stukje slijmvlies uit cystewanden, het is met cylindertrilhaarepitheel bekleed. Het is waarschijnlijk wel wat verdikt en bevat een matig aantal kleine ontstekingscellen en lymfocyten. Er is niets van maligniteit te vinden. Het stukje bot bezit fibreus merg, met volkomen normale beenbalkjes, die op de meeste plaatsen met een keurig rijtje van osteoblasten bekleed zijn.

Histologische diagnose: cystis papillae, sinusitis maxillaris. Op 28—3—'40 is de agglutinatie-remming in de urine positief. Op 8—5—'40 wordt voor de tweede maal een proefexcisie gedaan. Histologisch: adeno-carcinoma mucinosum maxillae.

Naar aanleiding van enkele dezer gevallen zouden wij willen opmerken, dat een negatieve uitslag van een histologisch onderzoek van weefselstukjes, verkregen na proefexcisie en curettage, tot een verkeerde klinische diagnose kan voeren, die door een serologisch onderzoek kan worden gecorrigeerd.

In het praeparaat kan de carcinoomstructuur nog niet herkenbaar zijn, ook kan bij proefexcisie niet het juiste weefselstukje genomen zijn, terwijl nog de mogelijkheid bestaat, dat maligne gezwelgroei op een andere dan de verdachte plaats in het lichaam aanwezig is.

Groep van 48 gevallen met aandoeningen van de maag

Wanneer wij van de 184 volledig onderzochte gevallen, die, met een aandoening van de maag, uitlichten en bij deze de klinisch carcinoom positieve gevallen scheiden van de niet-maligne aandoeningen, dan blijkt, dat er 23 gevallen zijn, waarbij klinisch een carcinoom aanwezig was en 25 gevallen, waarbij een niet-kwaadaardige maagaandoening was vastgesteld.

CARCINOMA VENTRICULI

No.	diagnose	urine reactie	blood reactie	serol. diagnose
6	carcinoma ventriculi	—	+	+
7	carcinoma ventriculi	+		+
17	carcinoma ventriculi	—	+	+
23	carcinoma ventriculi	—	+	+
31	carcinoma ventriculi	—	+	+
37	carcinoma ventriculi	—	+	+
52	carcinoma ventriculi, perni- cieuse anaemie	+		+
54	carcinoma ventriculi	—	+	+
61	carcinoma ventriculi	—	+	+
75	carcinoma ventriculi	+		+
92	carcinoma ventriculi	—	—	—
95	carcinoma ventriculi	+		+
102	carcinoma ventriculi	+		+
104	carcinoma ventriculi	+		+
107	carcinoma ventriculi	—	+	+
116	carcinoma ventriculi	+		+
118	carcinoma ventriculi	+		+
136	carcinoma ventriculi	—	—	—
150	carcinoma ventriculi	—	+	+
154	carcinoma ventriculi	+		+
155	carcinoma ventriculi	+		+
158	carcinoma ventriculi	—	+	+
169	carcinoma ventriculi	—	+	+

ULCUS VENTRICULI, DUODENI OF GASTRITIS

No.	diagnose	urine reactie	bloed reactie	serol. diagnose
14	ulcus ventriculi	—	—	—
15	ulcus duodeni	—	—	—
16	ulcus duodeni	—	—	—
19	ulcus ventriculi	—	—	—
24	ulcus ventriculi	—	—	—
29	ulcus ventriculi	—	—	—
39	ulcus duodeni	—	—	—
40	ulcus duodeni	—	—	—
50	ulcus ventriculi	—	—	—
79	ulcus ventriculi	+	—	+
81	ulcus duodeni	—	—	—
82	ulcus ventriculi	—	—	—
91	ulcus duodeni, gastritis.....	—	—	—
97	ulcus ventriculi	—	—	—
98	ulcus duodeni	—	+	+
100	gastritis, achylie	—	—	—
114	ulcus ventriculi	—	—	—
125	ulcus ventriculi	—	—	—
160	ulcus ventriculi	—	—	—
165	ulcus ventriculi	—	—	—
168	ulcus ventriculi	—	—	—
170	ulcus ventriculi ¹⁾	—	+	+
171	ulcus ventriculi	—	+	+
180	ulcus duodeni	—	—	—
182	gastro-duodenitis.....	—	—	—

Uit bovenstaande tabel blijkt, dat van de 23 klinisch carcinoom gevallen er 21 serologisch positief waren en 2 serologisch negatief, terwijl bij de 25 klinisch benigne gevallen 21 maal een serologisch negatieve en 4 maal een serologisch positieve reactie werd gevonden.

Dus bij 48 gevallen met een maagaandoening werd in 42 een overeenstemming en in vier gevallen een verschil tusschen klinische en serologische diagnose gevonden.

¹⁾ Behalve aan ulcus ventriculi leed deze patiënt ook aan chronisch reuma en empycema pleurae.

HOOFDSTUK III

Conclusies van het onderzoek

Wanneer wij conclusies trachten te trekken uit dit onderzoek, dan moeten wij voorop stellen, dat het z.g. „blind” onderzoeken impliceert, dat slechts twee van de drie reacties waaruit de sero-diagnostische methode van DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT bestaat, konden verricht worden.

Voor vergelijking tusschen de klinische- en serologische diagnoses komen slechts 184 gevallen in aanmerking. Daarnaast beschikken wij nog over 77 klinisch volledig onderzochte gevallen, waarvan in de urine de agglutinatie-remming negatief was en waarbij het bloed-onderzoek achterwege bleef, doch die niettemin voor het trekken van bepaalde conclusies nog betekenis hebben. Alles te zamen is het aantal gevallen, dat voor vergelijking in aanmerking komt, laag, te laag zelfs om een beslissend oordeel over de waarde van deze vorm van serologische kankerdiagnostiek mogelijk te maken.

In de 184 gevallen kwamen de klinische-¹⁾ en serologische diagnose 154 maal overeen, d. i. in 84%; 30 maal, d. i. in 16%, gaven de twee onderzoekingsmethoden aan elkaar tegengestelde uitslagen. Deze getallen geven geen juiste voorstelling omtrent de waarde der serologische methode, als hulpmiddel voor de kliniek. Zij leeren ons ook niets omtrent de gevoeligheid en de specificiteit der reacties afzonderlijk, terwijl zij evenmin antwoord geven op de vraag, in hoeverre het serologisch onderzoek juiste diagnoses oplevert op het oogenblik, dat de klinische diagnose nog niet vaststaat en de hulp van de serologie wordt ingeroepen. Dit laatste is van belang, aangezien bij het onderzoek is gebleken, dat de divergentie tusschen de resultaten van het serologisch onderzoek en de klinische, respectievelijk de patholoog-anatomische bevindingen in een aantal gevallen ten gunste van de serologie werd opgelost (zie pag. 40 e.v.).

Wij moeten nu de volgende vragen onder oogen zien:

I. Welke betekenis heeft een serologisch negatieve en

II. Wat betekent een serologisch positieve diagnose?

De tweede vraag valt uiteen in:

a. Wat is de waarde van een positieve urine-reactie en

b. Wat die van een positieve bloedreactie?

¹⁾ De klinische diagnose is hier de diagnose, die tenslotte na volledig onderzoek, het histologisch onderzoek tijdens het leven en het onderzoek na de dood inbegrepen, kwam vast te staan.

I: Wat beteekent een serologisch negatieve diagnose?

Van de 70 klinisch carcinoom-negatieve gevallen waren er 47 ook serologisch negatief. Bij 114 carcinoomlijders daarentegen kwamen slechts 7 maal negatieve reacties voor. Hieruit zou, wanneer althans in aanzienlijk grootere reeksen van volledig onderzochte gevallen de klinische en serologische diagnoses in minstens dezelfde verhouding met elkaar overeenkwamen, de conclusie getrokken mogen worden, dat een *serologisch negatieve diagnose sterk pleit voor de afwezigheid van een maligne gezwel*.

II: a. Wat is de beteekenis van een positieve agglutinatie-remmings-reactie in de urine?

In 51 van de 114 klinisch carcinoom-positieve gevallen was ook de agglutinatie-remmings-reactie in de urine positief, terwijl in 133 (70 + 63) klinisch carcinoom-negatieve gevallen slechts 8 maal een positieve urine-reactie werd gevonden. *Een positieve agglutinatie-remmings-reactie der urine is dus, onder hetzelfde reeds genoemde voorbehoud waartoe de kleine reeksen ons dwingen, een duidelijke aanwijzing voor de aanwezigheid van een maligne gezwel*. Verder hebben wij gevonden, hoe van 107 serologisch carcinoom-positieve gevallen 51 een positieve urine- en 56 een positieve bloedreactie gaven. De klinische gegevens van deze twee reeksen bevestigen nu de opvatting van DE KROMME en DE BRUÏNE-GROENEVELDT, dat *vooral beginnende kankergezwellen een positieve urine-reactie geven, terwijl voortgeschreden tumoren doorgaans de bloedreactie positief maken*.

De agglutinatie-remmings-reactie schijnt dus een gevoelig diagnosticum voor het aantonen van een beginnend carcinoma, althans van kanker in een vroeg stadium en bezit, naar het schijnt, als diagnosticum daarenboven een groote specificiteit. Uit de tabellen op blz. 50 e.v. blijkt b.v., dat de tuberculose-gevallen een negatieve urine-reactie geven. In tegenstelling tot wat bij de complementbindings-reactie wordt gevonden, schijnt de omstandigheid, dat de van carcinoom verdachte patiënt tevens aan tuberculose lijdt, de waarde van een positieve urine-reactie dus niet te verlagen.

II. b. Wat beteekent een positieve complementbindings-reactie van het bloedserum?

Van 63 (114—51) klinisch carcinoom-positieve gevallen werd de complementbindings-reactie 56 maal positief bevonden. Zien wij een oogenblik af van de korthed der reeks, die haar nauwelijks voor statistische bewerking in aanmerking doet komen, dan mogen we bedenken, dat de zeven niet kloppende reacties niet evenveel foutieve reacties behoeven te beteekenen. Het waren immers alle urine-negatieve gevallen, die in dit blinde onderzoek voor bloedonderzoek in aanmerking kwamen. Echter bij het negatief uitvallen der complementbindings-reactie had eigenlijk de meer gevoelige extract-reactie verricht moeten worden, hetgeen bij „blind” onderzoek niet goed mogelijk is (zie pag. 23—24).

In 70 klinisch carcinoom-negatieve gevallen werd de complement-

bindings-reactie 15 maal positief bevonden. Het lijkt dus niet onmogelijk, dat uit grootere en daardoor statistisch bruikbare onderzoekingsreeksen de conclusie te voorschijn zou komen, dat *een positieve bloedreactie voor carcinoom pleit*, hoewel de complementbindings-reactie minder specifiek schijnt dan de urine-reactie. De complementbindingsreactie vormt dan ook de zwakste plek in het diagnostische stelsel van DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT en dat afgezien nog van het voorbehoud, waartoe de kleine reeksen nopen.

In onze kleine reeks bleek reeds, dat van de 15 klinisch carcinoom-negatieve gevallen, die een positieve complementbinding gaven, in vier een tuberculeuze aandoening bestond. In totaal werden 8 gevallen van tuberculose serologisch onderzocht. Is deze uitslag toeval of zouden bij tuberculose dezelfde of hieraan verwante antilichamen optreden als bij carcinoom?

Tenslotte nog iets over het optreden van *het verschijnsel der versterkte agglutinatie* bij negatief uitvallen der agglutinatieremmings-reactie in de urine. Dit verschijnsel komt herhaaldelijk voor in de urine van patiënten met verschillende aandoeningen. Ook dikwijls in de urine van carcinoompatiënten. Bij deze laatsten wordt dan de complementbindingsreactie in het bloed bijna steeds positief bevonden. *Meestal blijkt dan, dat de kankerpatiënten in een gevorderd stadium van de ziekte verkeerden.*

SLOTBESCHOUWING

Uit de resultaten van dit „blind” verrichte onderzoek wil ik besluiten, dat de serologische kankerdiagnostiek volgens DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT zeker de aandacht van de wetenschappelijke onderzoekers in laboratoria en klinieken verdient.

Grootere reeksen van gevallen met volledig serologisch onderzoek zullen ten deele „blind” en ten deele op de wijze zooals DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT die noodig achten, moeten worden gedaan, teneinde te beoordeelen of de voorloopige conclusies, waartoe dit onderzoek aanleiding gaf, al of niet kunnen worden gehandhaafd, eventueel kunnen worden uitgebreid.

TABELLEN VAN DE 187 GEVALLEN, DIE VOOR
VERGELIJKING VAN DE SEROLOGISCHE MET DE
KLINISCHE DIAGNOSE IN AANMERKING KOMEN

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl.-remming urine	Compl. binding bloed	Sero-logische diagnose ca. + of ca. —
1	1179	10548	de W.-T.	vr.	33	—	—	—
2	1180	1819	H.-W.	vr.	75	—	—	—
3	1191	1586	F.-V.	vr.	72	—	—	—
4	1209	R 1862	N.	m.	71	+		+
5	1239	R 1977	v. Br.	m.	64	+		+
6	1241		N.	m.		—	+	+
7	1547	R 2293	O.	vr.	37	zw. +	—	+
8	1551		Sp.	m.	60	—	—	—
9	1552	21210	Br.-Vr.	vr.	57	+		+
10	1556	R 2242	K.-Gr.	vr.	56	— (>> aggl.)	+	+
11	1576	21576	B.	m.	27	+		+
12	1577	21060	St.-H.	vr.	55	+		+
13	1598	21844	v. A.-B.	vr.	63	+		+

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Colitis ulcerosa, tumor of infiltraat colon transversum. Anaemie.	Verbeterd ontslagen; 2 jaar later gecontr.: geen afwijk. meer	—	+
Pern. anaemie	Als klin. diagnose	—	+
Adhaesies, geen maagafw. bronchitis, hypertensie	Als klin. diagnose	—	+
Ca. cutis, metast. in rugge- merg en longen, anaemie	Als klin. diagnose	+	+
Malaria, ischias, begin. prostaat ca.	Ca. prost.; metast. langs wervelkolom	+	+
Haematemesis, ca. ventr.; metast. in hepar	Als klin. diagnose	+	+
Rö: dub. tumor curv. maj.	Proeflap.: duidelijk carci- noom (gastro-enterostomie onmogelijk)	+	+
Chron. pneumonie, long- absces en empyeem	Als klin. diagnose	—	+
Thrombophleb; thrombose been; in '38 ca. mammae amputatie	Bij contrôle toestand sta- tionair, geen duidelijk ca.- recidief	—	—
Ca. metast. in wervelkolom (op 51 jr. ca. mammae)	Als klin. diagnose	+	+
Ca. recti	Proefexc. I: Polyposis? Ope- ratie en histologie II: ca.	+	+
Tumor recti?	Oper.: ulcererend ca. recti inop. (uitgebr. vergroei- ingen met sacrum)	+	+
Cholecystitis, empyema vesicae fellae? choleli- thiasis? divertikels in sigmoid	1½ jr. later gecontr. Alg. toestand gunstig. Geen nadere aanwijzingen voor ca.	—	—

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl. remming urine	Compl. binding bloed	Sero-logische diagnose ca. + of ca. —
14	1600	19002	d. W.	m.	42	— (> aggl.)	—	—
15	1601	21374	P.	m.	37	—	—	—
16	1602	21200	M.	m.	48	—	—	—
17	1603	R 2143	S.	m.	75	— (>> aggl.)	+	+
18	1604		v. d. L.-K.	vr.	60	—	+	+
19	1605	21650	B.	m.	41	—	—	—
20	1607	R 2347	L.	m.	41	— (> aggl.)	+	+
21	1608	R 2170	V.	m.	71	— (> aggl.)	+	+
22	1609	R 2219	K.	m.	52	— (>> aggl.)	+	+
23	1610	14015	N.	m.	55	— (> aggl.)	+	+
24	1611	21038	P.	m.	42	— (> aggl.)	—	—
25	1628	R 2521	P.-A.	vr.	38	— (>> aggl.)	—	—

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Ulcus ventr. curv. min; canerophobie	Verloop gunstig, ulcus verdwenen	—	+
Ulcus duodeni	Bedrust-Meulengr. dieet, klachtenvrij ontslagen	—	+
Haematemesis, ulcus duodeni, sec. anaemie, extra renale uraemie	Meulengracht beh., klachten verdwenen snel	—	+
Observatie ca.	Obd.: ca. duplex: prostaat ca. en maag ca. Mandarijn groot metast. klierpakket aan curv. min.; levermetastases; in milt, lever, nieren, verkazende tuberc. haarden. Arteriosclerosis	+	+
Chronische ileus; geen teekenen van ca.	Na 2 jaar contrôle. Toestand stationnair	—	—
Cirrhosis pulm; ulcus ventriculi; splenomegalie; sec. anaemie	Beh.: bedrust-bloedtransfusie. Verloop: gunstig	—	+
Ca. glandulae thyreoideae; metast. femur en hersenen; sec. anaemie	Obd.: als klin. diagnose. Ook metastases in nieren en bijnieren	+	+
Ca. recti; metastases in heup en gland. supra clav., sec. anaemie	Als klin. diagnose	+	+
Tumor pulm. dextra; bronch. ca.	Als klin. diagnose	+	+
Ulcus ventr. curv. min.; maagstenose na overhechting v. geperf. ulc. duodeni	Operatie-path.anat.: ca. mucinosum; uitgebreid proces	+	+
Ulcus ventriculi	Meulengracht beh. en bedrust klachtenvrij ontslagen	—	+
Rec. ca. mammae met uitgebreide metastaseering	Cachectische vrouw m. zeer uitgebreide metastaseering	+	—

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl-remming urine	Compl.-binding bloed	Sero-logische diagnos ca. + o ca. —
26	1631	R 2373	de B.-de W.	vr.	68	— (> aggl.)	+	+
27	1633	R 2385	M.-N.	vr.	57	z. zw. +		+
28	1634	R 2134	O.-K.	vr.	54	+		+
29	1638	23293	B.	m.	57	—	—	—
30	1639	R 2166	B.-B.	vr.	46	— (>> aggl.)	+	+
31	1640	R 2120	B.-N.	vr.	50	—	zw. +	+
32	1661	21385	V.-S.	vr.	71	+		+
33	1665	R 2145	R.	m.	30	+		+
34	1671	R 2459	S.	m.	52	+		+
35	1672	R 2265	Z.-S.	vr.	45	— (> aggl.)	+	+
36	1698	20760	P.-N.	vr.	50	+		+

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Ca. portionis uteri met peritoneale metast.	Path. anat.: ca. planocellulare portionis uteri	+	+
Ca. portionis uteri recidivans met metastases	Als klin. diagnose. Radium en Röntgen beh. (vóór urine onderzoek)	+	+
Sterke ascites; in 1940 in W.G. geoper. ca. ovarii	Histol. v. sediment buikpunctaat: ca. metastases	+	+
Zeer groot ulcus ventr. vlak bij de cardia	Nis is na 3 mnd. veel kleiner geworden. Belangrijk verbeterd ontslagen	—	+
Sterke uitbreiding van het in 1939 geopereerde cervix-ca., l. in het parametrium	Als klin. diagnose	+	+
Anaemie perniciosa; cystitis. Observatie: verloop letaal	Obductie: maag ca., zeer vergevorderd proces	+	+
Cystitis; trabekel blaas	Geëxstirp. lymphklier lies: ca. planocellulare, wsch. uitgaande van talgklier	+	+
Osteo-sarcoom. In 1938 beenamp.	Obductie: metastases in Th. XII. Verder geen metastases	+	+
Ulcus duod., haematemesis nephrolithiasis; ca. oesoph.	Obd.: ca. oesoph. met lymphklier metastases	+	+
Ca. intestini	Proeflap.: achter uterus ligt conglomeraat darmen en tumorweefsel, vergroeid m. uterus. Inop. Verloop: letaal	+	+
In mamma circumschripte, niet vergroeide, duiven-eigroote tumor, geen tepelhoogstand. Oksel en fossa supra- en infr.-cl. vrij	Operatie: in oksel geen metastases. Path. anat.: fibroadenomatosis, ca. mammae	+	+

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl.-remming urine	Compl.-binding bloed	Sero-logische diagnos ca. + o: ca. —
37	1729	R 2814	G.	m.	72	—	+	+
38	1731	22131	K.	m.	56	—	—	—
39	1732	22073	T.	m.	50	—	—	—
40	1733	22356	W.	m.	37	—	—	—
41	1760	R 2317	S.	m.	69	— (> aggl.)	+	+
42	1762	R 2480	T.	m.	65	—	+	+
43	1763	R 2405	v. B.-M.	vr.	30	— (> aggl.)	+	+
44	1806	22480	S.-W.	vr.	57	— (>> aggl.)	+	+
45	1807	R 2257	N.-H.	vr.	74	— (>> aggl.)	+	+
46	1809	22467	D.-de V.	vr.	45	+		+

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Vermoedel. benigne maag stenose. Geen palpabele tumor	Operatie: juist maagwaarts van pylorus: ulcus, dat uitgang stenoseert. Hoogerop aan kl. curv. vrij gr. ca. tumor; hist: ca. ulceris pept. ventr.	+	+
Longinfarct, goed functioneerende gastroenterostomie	In goede toestand ontslagen	—	+
Ulcus duodeni? - ventr.? haematemesis	Rö.: ulcus duodeni. Behandeling: rust en Meulengr.; verl.: gunstig	—	+
Ulc. duod., oppervl. thrombophlebitis onderbeen	Behandeling: bedrust-Meulengr. In goede toestand ontslagen	—	+
Maligne tumor; metast. in l. bekken. Ca. prostatae? diverticulosis v. colon, sec. anaemie; broncho-pneumonie	Obductie: prim. gezwel in l. nier als mandarijngroote knobbel. Metast. in os ileum, zoowel naar buitenzijde als in kl. bekken	+	+
Ca. oesoph. m. totale afsluiting. In 1940 aanleg Witz. fistel. Vrij vocht in buik		+	+
Ca. uteri recidiv.	Keiharde zwelling. Metast. in cav. Dougl. en blaasomgeving	+	+
Ca. mammae; diabetes	Path. anat.: adeno-ca. scirrhosis; bij fract. fem. worden metast. vastgesteld bij troch. major	+	+
Ulc. carcinomat. mammae	Uitgebreid carcinomateus proces	+	+
Ca. sigm.	Operatie: adeno-ca. coli met metast.	+	+

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl.-remming urine	Compl. binding bloed	Sero-logische diagnose ca. + of ca. —
47	1811	22811	B.-B.	vr.	72	—	—	—
48	1812	22306	B.-F.	vr.	50	— (> aggl.)	+	+
49	1813	R 2552	S.-L.	vr.	51	zw. +		+
50	1814	17709	A.	vr.	69	—	—	—
51	1820	23809	H.	m.	52	— (> aggl.)	—	—
52	1825		R.			z. zw. +		+
53	1826		H.-L.	vr.	40	+		+
54	1846	R 2271	D.-R.	vr.	68	— (>> aggl.)	+	+
55	1854	20462	Z.-v. d. V.	vr.	60	+		+
56	1855	23543	H.-B.	vr.	91	+		+
57	1886	R 2625	L.	m.	48	— (> aggl.)	+	+

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Rö: diverticulosis coli.	Oper: als klin. diagnose. Aanleg van anus pr.	—	+
Ca. mammae	Path. anat: fibro-adenomatosis cystica	—	—
Ca. r. bekkenhelft en femur; metast. na ueterus exstirpatie. Rö: destruerend proces in r. bekkenhelft	Als klin. diagnose	+	+
Ulcus ventr.; kyphoscoliosis grav.	Beh.: Meulengr. dieet. Onder deze behandeling klachten vrij	—	+
Cirrhosis pulm., cor pulm., longinfarct of bloeding door bronchiectasie, sec. anaemie		—	+
Pern. anaemie. Ca. ventr.	Operatie: ca. ventr.	+	+
Achloorhydrie; alg. malaise, slikklachten	Na 1½ jaar contrôle: toestand stationnair	—	—
Hartzwakte met stuwing door fibrosis cordis, arteriosclerosis, emphysema pulm.	Obductie: bij verrassing gevonden: ca. uitgaande van ulcus pepticum ventr.	+	+
Levercirrhose met ascites of ovariaal ca.	Ca. v. hepar en peritoneum, uitgaande v. ca. ovarii dupl.	+	+
Ulcereerend huid ca., emphysema pulm.	Ulcereerend huid ca., gezezen door ra.	+	+
Pulmonair proces met aanv. pleuritis en naderhand Schwartevorming; fluctueerend infiltraat i. d. buik (oedemen): t.b.c. of tumor	Obd.: o.a. groot long ca. zeer uitgebreid proces, o.a. zeer groote levermetast. (metast. in Th. 2-3-4-5-11. L.I. Rö. niet gevonden. Wsch. primair ca. prost., long-t.b.c.	+	+

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl.-remming urine	Compl. binding bloed	Sero-logische diagnose ca. + of ca. —
58	1898	R 2329	B.	vr.	47	—	zw. +	+
59	1899	22925	R. v. D.	vr.	60	—	+	+
60	1900	23002	v. H.-v. R.	vr.	64	— (> aggl.)	zw. +	+
61	1901	14442	S.-C.	vr.	54	— (> aggl.)	+	+
62	1907	17770	P.	m.	66	— (>> aggl.)	+	+
63	1917	22882	T.-A.	vr.	72	+	—	+
64	1918	23191	O.	vr.	62	z. zw. +	—	+
65	1919	2099	S.-F.	vr.	65	—	+	+
66	1920	R 2422	B.-P.	vr.	54	— (> aggl.)	+	+
67	1921	23228	de W.-B.	vr.	68	—	—	—
68	1922	R 2595	B.-V.	vr.	68	— (> aggl.)	+	+
69	1927	R 2536	B.-S.	vr.	65	—	—	—

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Ca. coli desc.; ileus	Path. anat: adeno-ca. coli desc. Obd.: peritonitis; geen metast. gevonden	+	+
Ca. mammae met oksel-metast.	Oper.: harde sinaasappelgr. zwelling in l. mamma; talrijke okselmetastases	+	+
Ca. recti	Oper. en path. anat.: adeno-ca. mucinosum recti., groote ulcereerende tumor, vergroeid met sacrum	+	+
Rö.: ca. ventr.; st. anaemie	Als klin. diagnose	+	+
Harde blauw-roode, met huid en onderlaag vergroeide tumor r. wang; ulcereerend	Als klin. diagnose	+	+
Ca. mammae	Path. anat.: ca. mammae, fibro-adenomatosis simplici	+	+
Ca. mammae	Oper.: adeno-ca. mammae en okselmetast.	+	+
Benigne mamma tumor	Path. anat.: ca. ductum lactiferorum. Fibro-adenomatosis Semb.	+	+
Chronische stenoseverschijnselen door metast. rond colon. Ca. uteri	Als klin. diagnose	+	+
Longemphyseem; myocardaesie; angina pectoris	In goede toestand ontslagen	—	+
Tumor coli?	Oper.: ca. coli asc. met huid-, long-, pleura-metast.	+	+
Tumor in abdomen	Oper.: Ca. coli ascendens	+	—

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl.-remming urine	Compl.-binding bloed	Serologische diagnose ca. + of ca. —
70	1949	R 2460	N.-S.	vr.	74	+		+
71	1950	R 2431	N.	m.	64	— (> aggl.)	+	+
72	1953	23360	C.-P.	vr.	53	zw. +		+
73	1954	22860	L.-G.	vr.	60	+		+
74	1968	23541	Vr.-Kr.	vr.	72	—	—	—
75	1970	R 2380	Z.-Vr.	vr.	52	zw. +		+
76	1974	24516	L.-R.	vr.	64	+		+
77	1988	23753	D.	vr.	25	—	—	—
78	1990	23453	Z.-H.	vr.	69	— (> aggl.)	—	—
79	1991	23561	L. S.	vr.	51	+		+*
80	1993	23445	St.	m.	58	z. zw. +		+
81	1995	23834	Kn.	m.	75	—	—	—

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Ca. sigm.	Oper.: mandarijngroote tumor in flex. sigm.	+	+
Ca. sigm.; oude spondylitis (t.b.c.?); ileus versch.	Oper.: op peritoneum en dundarmnissen metast.; bijna vuistgr. harde hobbelige tumor; inoper. ca.	+	+
Ca. uteri?	Path. anat.: adeno-ca. uteri	+	+
Ca. ovarii inoper.		+	+
Pern. anaemie. Diabetes	Beh. met campolon en ijzer; verloop zeer gunstig	—	+
Maagtumor (cardia). Pern. anaemie	Oper.: asklin. diagnose, obd.: ca. cardia, verdere maagslijmvlies geen bijzonderheden, cholelithiasis, myoma subserosum uteri	+	+
Metrorrhagie. Verdachte erosie	Proefexc. portio en path.-anat.: volk. goedaardig. Curettement: adeno-carc. uteri	+	+
Ziekte van HODGKIN	Proefexc. en path. anat.: idem	—	+
Colitis spastica	Verloop: aanmerkelijk verb.	—	+
Ulcus ventriculi	Oper.: pylorusstenose, geen ca. Na 1 jaar gecontr.: toestand licht verbeterd	—	—
Ulc. duod., haematemesis, sec. anaemie; tumor valsche stmband	Path. anat.: benigne tumor valsche stmband. Beh. Meulengracht dieet. Verloop: gunstig	—	—
Arteriosclerosis, ulc. duod., haematemesis, uraemie, sec. anaemie	In goede toestand, zonder klachten ontslagen	—	+

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl.-remming urine	Compl.-binding bloed	Sero-logische diagnose ca. + of ca. —
82	2027	23545	V.-H.	vr.	56	—	—	—
83	2030	R 2408	G.-D.	vr.	56	—	+	+
84	2034	R 2661	K.	m.	60	— (>aggl.)	+	+
85	2064	R 2469	B.-M.	vr.	74	z. zw. +		+
86	2065	23783	Kr.-K.	vr.	74	+		+
87	2068	24259	H.-V.	vr.	41	—	+	+
88	2069	R 2449	R.-J.	vr.	41	+		+
89	2073	R 2505	v. d. Kl.-H.	vr.	57	+		+
90	2077	23928	v. d. H.	m.	72	+		+
91	2078	24026	de W.	m.	62	— (>aggl.)	—	—
92	2080	R 2563	B.	m.	54	—	—	—
93	2091	4483	Br.	vr.	72	+		+
94	2093	24691	B.-V.	vr.	63	+	—	+

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Ulcusklachten. Anamnese wijst sterk op ca., verm. pylorusstenose. Rö.: schotelvormig ca. zeer waarsch.	Na Meulengr. dieet bleek op herh. foto v. maag geen ulcus meer te zien. Diagn.: groot ulcus ventr., sec. anaemie	—	+
Tumor ventr.?-coli?ascites, pneumonia terminalis	Obd.: ca. pancreatici met groote levermetastases	+	+
Ca. recti?	Path. anat.: sa. prost., wschl. uitgaande v. sa. recti; uitgebreid proces	+	+
Tumor boven clavicula T.b.c.?	Path. anat.: plaveiselcel ca., metastaseering v. oesoph. ca.	+	+
Tumor v. h. colon ascend.		+	+
Opn. diagn.: enteritis	Path. anat.: Psammocarc. ovarii, ascites	+	+
Tumor in abd.? Tumor in l. mamma	Obd.: ca. bronch. met metast.	+	+
Skelet- en huidmetast. na carc. corp. uteri		+	+
Prostaat hypertrophie?	Path. anat. Ca. prostatae	+	+
Benigne maagstenose, emphyseem, arteriosclerosis	Path. anat.: ulcus duod., gastritis chron.	—	+
Ca. ventr.	Oper.: ca. ventr. carcinomatosis peritonei, ascites, anaemie; geen obd.	+	—
Tumor r. mamma en oksel	Oper.: ca. mammae met okselmetast.	+	+
Bronchiectasien, observ. v. t.b.c. pulm.	Obd.: ca. caudae pancreatis, geen metast.; oude t.b.c. pulm., bronchiectasien; myoma uteri	+	+

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl.-remming urine	Compl.-binding bloed	Sero-logische diagnose ca. + of ca. —
95	2094	R 2485	V.-K.	vr.	62	+		+
96	2096	23840	G.	m.	64	— (>aggl.)	—	—
97	2101	24215	K.	m.	57	— (>aggl.)	—	—
98	2119	14016	Le Bl.-K.	vr.	58	—	z. zw. +	+
99	2121	2026	H.-L.	vr.	29	zw. +		+
100	2145	24030	L.-V.	vr.	38	— (>aggl.)	—	—
101	2354	27375	K.	vr.	58	+		+
102	2359	R 2878	S.-M.	vr.	63	zw. +		+
103	2361	R 2863	A.-v. d. H.	vr.	58	zw. +		+
104	2365	R 2900	W.	m.	39	+		+
105	2406	R 3108	v. 't L.-H.	vr.	70	+		+
106	2407	30051	S.-R.	vr.	72	st. +		+
107	2409	R 3082	W.-v. D.	vr.	54	— (>aggl.)	zw. +	+
108	2410	R 3091	d. W.-Z.	vr.	32	+		+

Klinische diagnose	Eindiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met eindiagnose
Ca. ventr., zware anaemie	Obd.: ca. ventr., metast. in lig. gastro-colicum	+	+
Bronchiectasien, cor pulm. chron. myocarditis	Als klin. diagnose	—	+
Ulcus ventr.	Oper.: ulc. ventr. et duod., sec. anaemie, emphys. pulm.; genezen ontslagen	—	+
Ulc. duod., haematemesis, sec. hypochr. anaemie	Als klin. diagnose	—	—
Hypochr. anaemie, hypochloorhydrie, caries dent.	Beh. ferr., julapium, extr. gebit; verl. gunstig	—	—
Gastritis, achloorhydrie	Klachtenvrij ontslagen	—	+
Perforatie van getordeerd ovarium ca.	Cysto-carc. papillif. ovarii	+	+
Ca. metastases in botten, lever en lymphklieren	Stern. punctaat: metast. ca. med. ossea. Obd.: ca. curv. min. m. metast. in lymphklieren, lever, botten	+	+
Maligne struma met metast., pleuritis, pericarditis?	Obd.: Ca. gl. thyreoid., metast. in mediast, longen; anaemie, cholelithiasis	+	+
Carcinomatosis peritonei	Obd.: Ca. ventr., Carcinomatosis peritonei, metast. in hepar.	+	+
Levercirrhose	Atrophische levercirrhose	—	—
Tumor abdomen, sec. anaemie	Ca. coli en diverticulitis	+	+
Ca. ventr. inop. met metast., cachexie	Als klin. diagnose	+	+
Ca. sigmoidiae	Adeno-ca. S. Romani; metast. in periton.	+	+

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl.-remming urine	Compl.-binding bloed	Sero-logische diagnose ca. + of ca. —
109	2411	R 3137	W.-S.	vr.	35	— (>> aggl.)	—	—
110	2412	R 3093	S.-B.	vr.	42	—	+	+
111	2414	R 3085	R.-V.	vr.	38	— (> aggl.)	+	+
112	2415	30052	Br.	vr.	17	— (> aggl.)	—	—
113	2432	R 3127	W.	vr.	52	zw. +		+
114	2435	24215	K.	m.	58	—	—	—
115	2437	30045	H.	m.	54	—	st. +	+
116	2454	30028	P.-C.	vr.	77	+		+
117	2456	30673	B.-R.	vr.	63	+		+
118	2457	R 3092	S.-B.	vr.	68	+		+
119	2458	R 3101	S.-B.	vr.	62	+		+
120	2459	12405	B.	vr.	24	—	—	—
121	2460	R 3131	v. R.-D.	vr.	62	— (> aggl.)	zw. +	+
122	2462	30158	Gr.	m.	67	—	+	+
123	2463	30230	Kr.	m.	59	zw. +		+
124	2479	R 3142	v. Z.-R.	vr.	57	—	zw. +	+

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Colitis ulcerosa	Obd.: colitis ulcerosa, oesophagitis, pyelitis; mesenteriaalklier: tub.	—	+
Tuberc. peritonitis	Obd.: tuberc. peritonitis	—	—
Ca. sigmoidiae	Obd.: metast. in lever, longen; prim. tumor was eerder met colon-sigm. en ovariae verwijderd	+	+
Ziekte v. BESNIER BOECK	Als klin. diagnose	—	+
Tuberc. peritonei	Obd.: Lymphosarcoma; metast. in darm, pleura, enz.	+	+
Ulc. ventr.; hypertensie	Als klin. diagnose	—	+
Chron. ileus	Oper. en path. anat.: adenoca. coli transv.	+	+
Carcinoma ventriculi	Als klin. diagnose	+	+
Tumor renis	Oper.: Hydronephrosis et ptosis der nieren	—	—
Ca. ventr., metast. in hepar	Als klin. diagnose	+	+
Hepar ca. met metast.	Obd.: Galblaasca. m. metast.	+	+
Ileitis terminalis	Proeflap: geen afw. beh. klein subsereus myoom	—	+
Metast. na ca. mammae	Obd.: ca. metast. in wervelkolom, lever, botten-thoraxwand	+	+
Longabsces of verweekte tumor?	Obd.: ca. pulm. m. uitgebreide metast.	+	+
Ca. coli?	Oper.: ca. recti	+	+
Metast. v. ca. mammae	Obd.: metast. in hepar. pulm. en lymphklieren	+	+

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl-remming urine	Compl-binding bloed	Sero-logische diagnose ca. + of ca. —
125	2481	28619	v. H.	m.	54	—	—	—
126	2482	R 3115	L.	m.	30	—	+	+
127	2483	30276	B.	m.	76	—	+	+
128	2485	30050	V.	vr.	67	—	—	—
129	2498	R 3140	R.-H.	vr.	71	—	z. zw. +	+
130	2500	30668	d. V.	vr.	46	zw. +		+
131	2521	15339	S.-de W.	vr.	72	+		+
132	2522	R 3296	H. v. G.	vr.	58	—	—	—
133	2526	30399	Z.-Kr.	vr.	73	zw. +		+
134	2541	30588	B.	vr.	72	—	+	+
135	2542		H.	vr.		— (>aggl.)	—	—
136	2544	R 3301	Kr.	m.	70	—	—	—
137	2545		v. R.	m.		—	zw. +	+
138	2558		H.-D.	vr.	42	—	st. +	+
139	2560		v. d. M.	vr.	61	(>>aggl.)	—	—

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Haematemesis met ulcus pepticum	Als klin. diagnose	—	+
Sa. tibiae met longmetast.	Als klin. diagnose	+	+
Emphys. pulm., bronchopneum. hypertensie	Als klin. diagnose	—	—
Opn. diagn.: lymphogranuloma	Klierpunct.: ca-metast. in supraclav. klier. Prim. tumor onbekend	+	—
Ca. corp. uteri	Obd.: adeno-carc. corp. uteri m. metast.	+	+
Ca. recti	Ca. recti inoper.	+	+
Hallux valgus, chron. rheuma, amp. mammae (ca.); colon ca.?	Als klin. diagnose Ca. coli	+	+
Colon ca?	Adeno ca. S. Romani met uitgebreide metastases	+	—
Uterusbloeding. Ca. uteri?	Curettag: geen ca. Proefexc. tumortje v. d. vaginaalwand; fibroma. Oper. en path. anat.: adeno-ca. uteri	+	+
Ca. uteri	Adeno-ca. corp. uteri; myoma uteri	+	+
Longbloeding, geen ca.	Als klin. diagnose	—	+
Ca. ventr.	Oper.: ca. ventr., coli met metast.	+	—
Ca. sigmoid.	Als klin. diagnose	+	+
Ca. mammae inop.	Als klin. diagnose	+	+
Tumor abdomen?	Bij contrôle: lichamelijk gezond	—	+

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl.-remming urine	Compl.-binding bloed	Serologische diagnose ca. + of ca. —
154	2645	34328	K.-G.	vr.	50	+		+
155	2647	34317	D.-G.	vr.	57	+		+
156	2650		i. t V.-A.	vr.		—	zw. +	+
157	2648		V.	vr.	36	+		+
158	2649		H. H.	vr.	70	—	+	+
159	2656		v. Z.	vr.	48	—	—	—
160	2657	34218	G. K.	vr.	65	—	—	—
161	2658		G. H.	vr.	45	—	—	—
162	2659		F.	vr.	50	zw. +		+
163	2661		Zr. V.	vr.	45	—	—	—
164	2675	R 3705	B.	m.	68	—	+	+
165	2677	34807	G.	m.	66	—	—	—
166	2678	R 3633	B.	m.	67	—	+	+
167	2679	33518	K.	vr.	49	—	z. zw. +	+

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Ca. ventr. met metast. in perit. en ly.-klieren	Histol. van liesklierpunctaat en ascitesvocht: ca.	+	+
Ca. ventr. met heparmet; sec. hypochr. anaemie; emphysema pulm.; arteriosclerosis	Als klin. diagn.; histol. leverpunctaat: adeno-carc.	+	+
Ca.-metast. in wervels L. III, C. II en III na ca. mammae	Als klin. diagnose	+	+
Skeletmetastases na ca. mammae	Als klin. diagnose	+	+
Benigne pylorusstenose m. maagectasie	Oper. en path. anat.: ca. mucoïdes scirrhosum	+	+
Colitis Kochii	Als klin. diagnose	—	+
Zeer waarsch. ca. ventr.	Groot ulc. ventr. curv. min. Nagenoeg genezen ontslagen	—	+
Rheumatoïde arthritis; endomyocarditis; pleuritis, hepatitis disseminata	Als klin. diagnose	—	+
Ca. mammae met metast.	Oper.: als klin. diagnose	+	+
Hoofdgroote tumor abd.	Oper.: lijkt maligne tumor met metast. Path. anat.: t.b.c.	—	+
Ca. recti inop.	Als klin. diagnose	+	+
Haematemesis t.g.v. ulc. ventr.; hypertensie, hypochr. anaemie	Als klin. diagnose	—	+
Ca. linguae met metast., sec. hypochr. anaemie	Als klin. diagnose	+	+
Megaduodenum	Als klin. diagnose	—	—

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl-remming urine	Compl-binding bloed	Sero-logische diagnose ca. + of ca. —
168	2682	34607	v. d. V.	m.	59	—	—	—
169	2681	R 3659	H.	m.	69	—	+	+
170	2684	34845	G.	m.	54	—	zw. +	+
171	2692	35140	P. O.	vr.	77	—	+	+
172	2693	34744	G.	vr.	56	—	zw. +	+
173	2697		Zr. U.	vr.	55	— (>aggl.)	—	—
174	2689		de J.	m.	41	—	+	+
175	2706	34596	H. J.	vr.	72	— (>aggl.)	+	+
176	2743	34533	B. S.	vr.	66	—	+	+
177	2708	34577	E. L.	vr.	79	— (>aggl.)	+	+
178	2715		B.	m.	74	—	—	—
179	2710		v. B.	m.		—	—	—
180	2712		B.	m.	42	—	—	—

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Haematemesis; ulc. ventr.	Als klin. diagnose	—	+
Ca. ventr.	Obd.: ca. ventr.; peritonitis post resectionem	+	+
Haematemesis; ulc. ventr.; chron. rheumat. arthrit. emphysema pulm.	Als klin. diagnose	—	—
Ulc. ventr. curv. min. Rô.: cave tumor curv. maj.	Ulc. ventr.; verbeterd ontslagen	—	—
Cyste ovarii sin.	Oper. en path. anat.: blastoma cilio-epitheliale sive serosum cysticum	—	—
Cholelithiasis	Als klin. diagnose	—	+
Hypochrom. anaemie na maagresectie wegens ulc. duod.; Inf. <i>Lamblia intestinalis</i>	Als klin. diagnose	—	—
Tumor ovarii inop.; cirrhosis hepatis, cholelithiasis	Proeflap. en path. anat.: sa. globocellulare ovarii	+	+
Ca. ovarii	Oper. en path. anat.: carcino-sarcoma granulocellularis ovarii inop.	+	+
Anamnest.: ulc. duod.; Parkinsonisme; sterke arteriosclerosis, essentiële hypertensie; cystitis; emphysema pulm.	Als klin. diagnose	—	—
Empyema pleurae	Als klin. diagnose	—	+
Ca. coeci	Oper. en pathol. anat.: adeno-ca. coeci	+	—
Ulc. duod.	Als klin. diagnose	—	+

Nr.	Nr. Lab.	Nr. Arch.	Naam	Gesl.	Leeft.	Aggl.-remming urine	Compl.-binding bloed	Serologische diagnose ca. + of ca. —
181	2740		K.	vr.	55	—	—	—
182	2739	34809	J. St.	vr.	80	—	—	—
183	2736		v. Br.		50	—	zw. +	+
184	2737		d. Bl.	m.		—	—	—

Klinische diagnose	Einddiagnose bij ontslag, latere contrôle, operatie, obductie	Klinische diagnose ca. + of ca. —	Overeenstemming (+) of verschil (—) van serol. diagnose met einddiagnose
Cholelithiasis; cholecystitis	Oper. en path. anat.: als klin. diagn.; micropapilloma vesicae fellae	—	+
Haematemesis, gastro-duodenitis; arteriosclerogenesis; dementia	Als klin. diagnose	—	+
Algem. malaise; verder geen afw.	Als klin. diagnose	—	—
Tumor mammae	Oper. en path. anat.: ontstekings tumor	—	+

LITERATUUR

- ABDERHALDEN, E.; Die ABDERHALDEN-Reaktion. (Monogr. 1922, SPRINGER, Berlin).
- ASCOLI, M.; Die Meiostragminreaktion bei bösartigen Geschwülsten. (Erg. d. inn. Med. 1924-25-944).
- BENDIEN, S. G. T.; Spezifische Veränderungen des Blutserums. Ein Beitrag zur serologischen Diagnose von Krebs und Tuberkulose. (Monogr. 1931, GUST. FISCHER, Jena).
- BERNHARD, F.; Ueber das Auftreten atoxyl fester Lipase im Serum bei dem Carcinom und ihre klinische Bedeutung. (Zeitschr. f. Krebsf. 1933-38-450).
- BREINL, F. en CHROBOK, E.; Zur Kenntnis der Tumorantigene. (Zeitschr. f. Imm. Forsch. 1935-86-274).
- BRIEGER, L. en TREBING, J.; Ueber die Kachexiereaktion, insbesondere bei Krebskranken. (Berl. klin. Wochenschr. 1908-2260).
- BRIEGER, L. en TREBING, J.; Ueber die antitryptische Kraft des menschlichen Blutserums, insbesondere bei Krebskranken. (Berl. klin. Wochenschr. 1908-1041-1349).
- DUNGERN, E. VON; Ueber Serodiagnostik der Geschwülste mittels Komplementbindungsreaktion. (Münch. med. Wochenschr. 1912-2-8-20-52).
- EULER, H. VON en SKARZYNSKI, B.; Biochemie der Tumoren. (Monogr. EUKE, Stuttgart 1942).
- FLOCKSZTRUMPF, M. en KOLODZIEJSKI, J.; Ueber die klinische Wertung der Komplementbindungsreaktion mit alkoholischen Krebsextrakten. (Klin. Wochenschr. 1931-1120).
- FORSSMAN, J.; Die heterogenetische Antigene und ihre Antikörper. (Handbuch der path. Mikro organismen, 3. Aufl. III-469).
- FREUND, E. en KAMINER, G.; Ueber die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutserum. (Bioch. Zeitschr. 1910-26-312).
- FREUND, E. en KAMINER, G.; Ueber die Herkunft der die Karzinomzellen beeinflussenden Serumbestandteile. (Wiener klin. Wochenschr. 1913-51-2108).
- FREUND, E. en KAMINER, G.; Biochemische Grundlagen der Disposition für Karzinom. (Monogr. 1925, JUL. SPRINGER, Wien).
- FRY, H. J. B.; A flocculation reaction for the serodiagnosis of malignant disease. (Report of the Intern. Conf. on Cancer, London 1928-427).
- FUCHS, H. J., v. FALKENHAUSEN, M. en DEVRIENT, W. K.; Ueber den Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen maligne Tumoren im Blut. (Zeitschr. f. Imm. F. 1933-78-272).
- HINSBERG, K.; Das Geschwulstproblem. (Monogr. STEINKOPFF, Dresden en Leipzig 1942).
- HIRZFELD, L., HALBER, W. en LASKOWSKI, J.; Ueber die serologische Spezifität der Krebszellen. (Klin. Wochenschr. 1929-1563).
- HIRZFELD, L., HALBER, W. en LASKOWSKI, J.; Untersuchungen über die serologischen Eigenschaften der Gewebe;
- I. über gruppenspezifische Differenzierung der Normal- und Krebsgewebe. (Zeitschr. f. Imm. Forsch. 1929-64-61).
- II. über serologische Eigenschaften der Neubildungen. (Zeitschr. f. Imm. Forsch. 1929-64-81).

- JULIUS, H. W.; Over agglutinatie van carcinoomcellen. (Ned. Tijdschr. Hyg. 1931-6-71).
- KAHN, H.; Krebsserodiagnostik mit der albumin-A. Reaktion. (Klin. Wochenschr. 1927-452).
- KROMME, L. DE; Heterophyl antigeen in carcinoomweefsel. (Meded. Instituut v. Praev. Geneesk. 1934-127).
- KROMME, L. DE en DE BRUÏNE GROENEVELDT, J. R.; On the occurrence of heterophyl antigene and its importance for a specific cancer diagnosis for human beings. (Proc. „Kon. Ak. v. Wet”. Vol. XXXVI No. 4-1933).
- KROMME, L. DE en DE BRUÏNE GROENEVELDT, J. R.; Vroegtijdige diagnostiek van het carcinoom. (Mon. 1939. STENFERT KROESE, Leiden).
- LANDSTEINER, K.; The specificity of serological reactions. (Mon. 1936. CH. THOMAS, Springfield, Illinois).
- LEHMANN-FACIUS, H.; Grundsätzliches zur Methodik der serologischen Krebsdiagnostik. (Deutsche med. Wochenschr. 1937-1274).
- LEHMANN-FACIUS, H. en TODA, T.; Ueber den Nachweis der serologischen Spezifität der Krebszellen. (Klin. Wochenschr. 1930-21).
- MÜLLER, J.; Over phosphatasen in het serum. (Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1940-2431).
- NAKAGAWA, S., TAKASUGI, T., OGAWA, S. en YOSHIDA, J.; Unsere serologische Krebsdiagnostik mit besonderer Berücksichtigung der LEHMANN-FACIUS'schen Krebsreaktion. (Klin. Wochenschr. 1934-49-1755).
- NAKAGAWA, S., TAKASUGI, T. en YOSHIDA, J.; Weiteres über unsere serologische Krebsdiagnostik. (Klin. Wochenschr. 1935-34-1218.)
- PODROUŽEK, W.; Serologische Krebsdiagnose mittels proteolytischer Systeme (Zeitschr. f. Krebsf. 1942. Hft. 3—4 B. 53-185).
- SACHS, H.; Immunbiologische Betrachtungen zum Krebsproblem. (Verh. D. Kongr. f. inn. Med. 1928-34).
- SACHS, H. en GUTH, F.; Eine Spezifische Ausflockungsreaktion zum Nachweis der alkohollöslichen Rezeptoren des Hammelblutes und ihre Antikörper. (Mediz. Klinik. 1920-6-157).
- SIMON, CH. E. en THOMAS, W. S.; On complement-fixation in malignant disease. (Journ. of exp. med. 1908-10-673).
- SPEK, L. VAN DER; De vroegtijdige diagnostiek van het carcinoom volgens DE KROMME en DE BRUÏNE GROENEVELDT, en haar beteekenis voor de kliniek. (Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1940-21-1971).
- THOMSEN, O.; Ein vermehrungsfähiges Agens als Veränderer des isoagglutinatorischen Verhaltens der roten Blutkörperchen. (Zeitschr. f. Imm. Forsch. 1927-52-85).
- WATERMAN, N.; Ein neues Agglutinationsphänomen. (Zeitschr. f. Krebsforsch. 1931-34-327).
- WATERMAN, N. en KROMME, L. DE; Untersuchungen über Cytolyse beim Krebs II. (Biochem. Zeitschr. 1927-188-65).
- WATERMAN, N. en KROMME, L. DE; Agglutination phenomena in Cancer. (Journ. Cancer Research 1929-13-60).
- WIGAND; Carcinomdiagnostische Studien. (Klin. Wochenschr. 1925-137).
- WITEBSKY, E.; Disponibilität und Spezifität alkohollöslicher Strukturen von Organen und bösartigen Geschwülsten. (Zeitschr. f. Imm. Forsch. 1929-62-35).
- WITEBSKY, E. en PÖPLAU, P.; Zur Methodik des Nachweises Karzinom-spezifischer Antigenfunktionen. (Zeitschr. f. Imm. Forsch. 1932-76-82).

Reeds eerder verscheen:

J. R. DE BRUÏNE GROENEVELDT

L. DE KROMME

**Vroegtijdige Diagnostiek
van het Carcinoom**

Serologie, grondslag en methodiek

Ing. f 5.75*

Geb. f 6.80*