

OVER DE TUMOREN VAN
SCHMINCKE EN FOSSEN

H. J. FURSTNER — OVER DE TUMOREN VAN SCHMINCKE EN FOSSEN

H. J. FURSTNER

OVER DE TUMOREN VAN SCHMINCKE EN FOSSEN

OVER DE TUMOREN VAN SCHMINCKE EN FOSSEN

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG
VAN DE RECTOR MAGNIFICUS, DR. J. KOK,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS-
KUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN, IN
HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE
AULA DER UNIVERSITEIT (TIJDELIJK IN DE
LUTHERSE KERK, INGANG SINGEL 411) OP
DONDERDAG 22 NOVEMBER 1962,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

door

HERMANUS JOHANNES FURSTNER

geboren te Eindhoven

1962

DRUKKERIJ JACOB VAN CAMPEN - AMSTERDAM

PROMOTOR:
PROF. DR. H. T. DEELMAN

Dit proefschrift werd bewerkt in het
Pathologisch-Anatomisch Laboratorium der Universiteit
van Amsterdam

Aan mijn vrouw

VOORWOORD

Bij het verschijnen van dit proefschrift maak ik gaarne van de gelegenheid gebruik een woord van dank te richten tot allen, die een aandeel hebben gehad in mijn vorming tot medicus.

Allereerst dank ik mijn ouders voor de voortdurende steun en belangstelling, die ik gedurende mijn universitaire opleiding van hen mocht ontvangen.

U, Hoogleraren, Oud-hoogleraren en Docenten van de Universiteit van Amsterdam, zeg ik dank voor het genoten onderricht.

Hooggeleerde Deelman, Hooggeachte Promotor, het was voor mij een groot voorrecht, dat U mij de gelegenheid hebt geboden onder Uw leiding dit proefschrift te bewerken. Voor Uw vele waardevolle adviezen en Uw opbouwende kritiek ben ik U zeer erkentelijk. Dat ik mij in Uw laboratorium tot patholoog-anatoom mag bekwamen, stemt mij tot grote vreugde. Uw uitgebreide kennis van en Uw brede visie op de pathologische anatomie zijn voor mij dagelijks een grote steun bij de vele problemen, die zich voordoen. Ook Uw blijken van belangstelling buiten de sfeer van het laboratorium heb ik zeer op prijs gesteld.

De bereidwilligheid, waarmee Prof. Dr. A. Biemond, Prof. Dr. A. Hagedoorn, Prof. Dr. L. B. W. Jongkees, Dr. R. A. de Prest, Dr. W. Noordenbos, Dr. A. M. Collet en Dr. C. W. H. van Raalten de klinische gegevens van enkele in dit proefschrift besproken patiënten ter beschikking stelden, heb ik zeer gewaardeerd.

Zeergeleerde Drucker, voor het vele onderricht, dat ik van U aan de obductietafel en achter de microscoop in de afgelopen jaren mocht ontvangen, ben ik U zeer dankbaar. Uw rustige, op een grote kennis gebaseerde wijze van diagnostiseren zal mij altijd ten voorbeeld strekken.

Mijn mede-assistenten van het laboratorium en overige collegae van het Wilhelmina Gasthuis, met wie ik in de afgelopen jaren heb samengewerkt, dank ik voor de vriendschappelijke gevoelens, die ik van hen mocht ondervinden.

De grote hulpvaardigheid van de dames Jansonius, Terwindt en Bölken bij het voorbereiden van dit proefschrift, heeft mij zeer getroffen.

Naar de Heer Westerveld en zijn medewerkers gaat mijn dank uit voor het vervaardigen van de microscopische praeparaten.

Ien, jouw druktechnische adviezen bij het tot stand komen van dit proefschrift zijn voor mij zeer waardevol geweest.

Dieneke, zonder jouw nimmer aflatende steun en doorzettingsvermogen zou ik mijn proefschrift stellig niet op dit tijdstip hebben kunnen voltooien.

INHOUD

	pag.
HOOFDSTUK I	LYMPHO-EPITHELIALE GEZWELLEN
a. Inleiding	11
b. De embryologie en de anatomie van de tonsillen	11
c. De embryologie en de anatomie van de thymus	13
d. Tumoren der lympho-epitheliale organen .	15
Het lympho-epithelioma type SCHMINCKE	16
Het lympho-epithelioma type REGAUD .	18
Het „transitional cell carcinoma” . . .	19
e. De histogenese der lympho-epitheliale gezwellen	20
HOOFDSTUK II	HET RETICULOSARCOOM TYPE FOSSEN
a. Inleiding	26
b. Klinische gegevens	27
c. Het reticulohistiocyttaire systeem	28
d. De histologie van de FOSSEN-tumor . . .	30
e. De histogenese van de FOSSEN-tumor . . .	32
f. De localisatie van de FOSSEN-tumor . . .	32
g. De differentiële diagnostiek	34
HOOFDSTUK III	EIGEN GEVALLEN
a. Gevallen van reticulosarcoom type FOSSEN	37
b. Gevallen van oorspronkelijk als lympho-epitheliom gediagnostiseerde tumoren .	50
SLOTCONCLUSIE	61
SAMENVATTING	63
SUMMARY	67
LITERATUURLIJST	70

LYMPHO-EPITHELIALE GEZWELLEN
(TUMOREN VAN SCHMINCKE-REGAUD)

Inleiding:

Er bevinden zich in het lichaam slijmvliezen, die bedekt zijn met meermalig plaveiselepitheel, waarvan de cellen fijngebouwd zijn, geen uitsteeksels bevatten, geen keratine produceren, en dus weinig verhoorning vertonen. Dit epitheel bedekt vaak ophopingen van lymfoïd weefsel en staat hiermee in innig contact, wat voor EWING aanleiding was te spreken van *lympho-epitheel*. Dit lympho-epitheel vinden wij in de tonsillen, in de epipharynx en het cavum nasi, op de tongbasis en in de neusbijholten. Ook THOMPSON gebruikt de naam lympho-epitheel voor het slijmvlies van de nasopharynx, dat doorzaaid is met lymfoïd weefsel. Daar waar zich bepaalde scherp omliggende begrenzingen ontwikkelen, kan men met recht spreken van *lympho-epitheliale organen*, zoals bij de thymus en de tonsillen het geval is. Alvorens tumoren, uitgaande van dit lympho-epitheel te bespreken, lijkt het raadzaam eerst enige bijzonderheden mee te delen inzake de embryologie en anatomie, temeer daar SCHMINCKE in zijn eerste volledige publicatie over de lympho-epitheliomen (1921) de ontwikkelingsgang van de tonsillen en de thymus in samenhang ziet met de histogenese van deze tumoren.

De *tonsillen* worden in de 3e en 4e embryonale maand aangelegd. Het epitheel van de fossa tonsillaris (een gedeelte van de 2e kieuwzak van de kopdarm), in afkomst entodermaal epitheel, groeit in de vorm van soliede syncitiale strengen in de diepte. Binnen zijn bereik vormen zich onregelmatige ophopingen van lymfoïd weefsel. In dit epitheliale syncitium ontstaan nu door vergroting van intercellulaire weefselspleten, openingen, welke door mesenchymale cellen, in het bijzonder vanuit de diepere weefsels losgelaten histiocyten en lymphocyten, worden opgevuld. Aldus ontstaat een epitheliaal reticulum met ongelijk grote mazen en spleten, waarin de lymphocyten migreren, en tevens een karakteristieke histologische formatie, waarbij epitheelcellen en lymphocyten om zo te zeggen in een hechte symbiose verenigd lijken (SCHMINCKE). JOLLY vergelijkt de

structuur met een weefgetouw, waarin het epitheliale syncytium de „inslag” vormt. De lymphocyten vullen daarbij de ruimten nooit helemaal op. Op enkele plaatsen kan het lymphocyttaire infiltraat echter zó dicht worden, dat de epitheliale mazen tot grotere holten worden uiteengedrukt en het reticulair veranderde epitheel daardoor een zodanige losmaking van zijn structuur ondergaat, dat eerst bij nauwkeurige observatie de epitheelcellen binnen de dichte lymphocytencelmassa's als afzonderlijke celsoort herkend kunnen worden. Epitheel en lymphoïd weefsel blijven daarbij toch altijd duidelijk van elkaar gescheiden. Bij een orgaan als de thymus, die men als een lympho-epitheliaal orgaan beschouwt, is dit misschien anders, omdat hier de epitheelcomponent veel intensiever verandert (dedifferentiatie) dan het geval is bij de z.g. lympho-epitheliale organen in de pharynx. Toch zal het epitheliale reticulum, dat in de diepte van de tonsil voorkomt, bedriegelijk veel kunnen lijken op een reticulo-endotheliaal netwerk zoals dat in de lymphklieren, de milt en het beenmerg gevonden wordt (TEDESCHI).

De differentiatie tot een volwaardig ontwikkelde tonsil zal door voortgaande indringing van het oppervlakte-epitheel in het lymphatische weefsel en door toename van het lymphoïde weefsel met vorming van follikels en reactiecentra tot stand komen. Tijdens de puberteit begint reeds de regressie in de vorm van atrofie. Volgens sommige auteurs (MATHIES e.a.) treedt deze regressie pas op latere leeftijd op.

Wij vinden in de mucosa van het gehemelte en de pharynx rijkelijk lymphoïd weefsel. Het vormt de z.g. lymphatische „ring van WALDEYER” en is deels diffuus, deels in de vorm van lymphonoduli onder het epitheel gerangschikt. Met BAUER zouden wij liever spreken van de lymphoreticulaire „ring van WALDEYER”; vanuit morfologisch en functioneel standpunt bezien, is dit gerechtvaardigd omdat al het lymphatische weefsel uit lymphocyten en reticulumcellen bestaat en ook omdat het reticulo-endotheliale steunweefsel bij de bespreking van de nasopharynx-tumoren een belangrijke rol zal blijken te spelen.

Men onderscheidt:

1. de verhemeltetonsillen (tonsillae palatinae).
2. de keeltonsil (tonsilla pharyngea).
3. de tonsil aan de tongbasis (tonsilla lingualis).
4. de tubatonsil (GERLACH) in de recessus pharyngeus van ROSEN-MUELLER achter de torus tubarius.
5. de „tonsillen” in de plica salpingopharyngea.

Over 1, 2 en 3 laat zich nog het volgende opmerken:

- Ad 1. Deze tonsil is aan zijn oppervlakte en in de crypten bedekt met meerlagig plaveiselepitheel. In de diepere delen der crypten verwaagt de grens tussen epitheel en lymphatisch weefsel op de meeste plaatsen door een massale lymphocytinfiltratie in dat epitheel. De epitheelcellen worden opzij gedrongen en veel lymphocyten treden uit in de crypten en worden in het speeksel teruggevonden als z.g. speekselbolletjes.
- Ad 2. De keeltonsil bevindt zich in de achterwand van de nasopharynx. Hij heeft geen crypten, maar plooien in het slijmvlies en is bedekt met meerrijig cilindrisch trilhaarepitheel. Kleine gebiedjes met meerlagig epitheel komen hier echter veelvuldig voor. Er is veel lymphocytinfiltratie in dit epitheel.
- Ad 3. De crypten van de tonsilla lingualis zijn weer bedekt met meerlagig plaveiselepitheel. Ontelbare lymphocyten infiltreren dit epitheel.

De aanleg van het epitheliale gedeelte van de *thymus*, evenals dat van de overige branchiogene organen (tonsillen, schildklier en parathyreoïdeae) is afkomstig van het kopdarmepitheel en wordt reeds zichtbaar bij een 3 mm lang embryo. Uit de ventrale wand van de 3e, volgens sommigen ook van de 4e, (entodermale) kieuwzak ontspruit aan weerszijden van de mediaanlijn een in den beginne soliede epitheelknop, omgeven door een al in de vroegste stadia veel lymphocyttaire cellen bevattend mesenchym. Bij een 8 mm lang embryo ontstaat hierin een met verscheidene lagen cilindrisch epitheel beklede spleetvormige holte. Nog bij 20 mm lange embryonen staat de thymusaanleg op die manier door middel van een ductus thymopharyngicus met de keelholte in open verbinding.

Of ook nog andere, in casu van de kieuwspleten afkomstige *ectodermale* partijen aan de vorming van de thymus deelnemen, is nog niet opgelost; doch volgens HAMILTON en BOYD lijkt het niet waarschijnlijk.

Bij 30-40 mm lange embryonen gaat de epitheelspruit prolifereren, het lumen verdwijnt en een strengvormige groei in het omgevende mesenchym treedt op. De latere lobuli ontstaan aan het eind van deze strengen. De thymusaanleg wordt aldus gelobd en zal door het binnendringen van lymphocyten in deze oorspronkelijk soliede strengen tot een epitheliaal netwerk omgevormd worden, op dezelfde wijze als bij de tonsil beschreven is. Waar komen deze lymphocyten vandaan? Volgens HAMMAR en de meeste auteurs door invasie vanuit het omgevende, vaathoudende mesenchym (immigratietheorie), volgens anderen door verandering (conversie) van een deel der epitheelcellen in lymphocytoïde „thymocyten” (transfor-

matietheorie). Deze laatste theorie is echter op grond van moderne onderzoekingen obsoleet geworden.

In de periferie der lobuli wordt het epitheliale reticulum door massale ophopingen van lymphocyten sterk losgewerkt. Het uiteindelijke merg ontstaat in de thymus door groei van het epitheel in reticulair verband, terwijl het aantal lymphocyten hier aanmerkelijk minder is dan in de schors.

Zo zullen reeds bij 40-50 mm lange embryonen een epitheelrijk merg en een epitheelarme schors onderscheiden kunnen worden.

In het merg treden het eerst bij 65-75 mm lange embryonen de z.g. lichaampjes van HASSALL op, doordat de reticulaire epitheelcellen zich plaatselijk vermeerderen, groter worden en zich uieschilvormig rangschikken. Het zijn normaliter 20-200 μ grote vormsels, die zich nieuw vormen en weer verdwijnen. Volgens HAMMAR zijn er progressieve naast regressieve vormen en kunnen zij zich weer „oplossen” (desintegreren) in afzonderlijke epitheliale reticulumcellen. Zij kunnen echte verhoorning vertonen, hyalien worden, vettig degenereren en necrotiseren, zich samenvoegen of cysteus veranderen.

Het epitheliale karakter van het reticulum wordt heden algemeen aanvaard. Ook in de schors komt reticulo-epitheel voor, doch in mindere mate dan in het merg. Zo komt de tegenstelling tussen schors en merg duidelijk aan het licht: in de schors veel lymphocyten en weinig reticulo-epitheel en in het merg omgekeerd, veel reticulo-epitheel en weinig lymphocyten.

De opvatting dat de thymus een zuiver epitheliaal orgaan is, is obsoleet geworden, evenals de mening dat de thymus een lymphatisch orgaan zou zijn. Men spreekt tegenwoordig terecht van een lympho-epitheliaal orgaan, omdat zowel epitheliale als mesenchymale elementen eraan deelnemen (SCHMINCKE).

Zo bestaat een volledig tot ontwikkeling gekomen thymus bij de mens uit een ongepaard orgaan, gelegen in het voorste mediastinum en in nauw connex met het pericard en de grote venen aan de hartbasis. Er zijn twee lobben, elk aan één zijde van de mediaanlijn, verbonden door bindweefsel. Elke lob is onderverdeeld in een aantal macroscopische lobuli (0,5-2 mm in diameter), die van elkaar gescheiden zijn door interlobulair bindweefsel en verdeeld zijn in een donkergekleurde, perifere, corticale zone en een binnenste, lichtere mergzone. Er bestaat continuïteit van het mergweefsel van één lobulus naar een ander; het merg bestaat uit een centrale kern, waaruit uitstulpingen gegroeid zijn. Deze zijn omringd door de cortex. De

schors bestaat uit dicht opeengestapelde lymphocyten met slechts weinig reticulaire epitheliën met bleke kernen ertussen gelegen. Bij het merg is het juist andersom.

Na de geboorte is het epitheliale karakter van de reticulaire cellen veel moeilijker aantoonbaar dan in het embryo, waar dit zeer duidelijk is. In tegenstelling tot de mesenchymale reticulumcellen, nemen deze van afkomst epitheliale reticulaire elementen bij intravitale kleuring geen kleurstoffen op, waaruit duidelijk blijkt, dat er hier sprake is van een geheel andere celsoort. Slechts onder pathologische omstandigheden bevat de thymus lymphonoduli, zoals b.v. bij myasthenia gravis, waarbij soms een tumor in de thymus gevonden wordt. De epitheliale reticulaire cellen bevatten uiteraard geen reticulinevezels, deze worden slechts in de mesenchymale elementen rond de bloedvaten gevonden.

Bij de geboorte weegt de thymus 12-15 g, tijdens de puberteit 30-40 g, hierna involueert het orgaan; het parenchym wordt vervangen door vetweefsel. Op 60-jarige leeftijd weegt de thymus nog slechts 10-15 g. De laatste elementen, die verdwijnen bij de involutie zijn de lichaampjes van HASSALL. De thymus heeft slechts efferente lymphbanen; de lymphestroomt aan beide kanten naar boven naar de halslymphklieren, tevens naar voren naar de lymphklieren bij de vasa mammaria interna, en naar de tracheobronchiale lymphklieren.

Tumoren der lympho-epitheliale organen:

SCHMINCKE in Duitsland en REGAUD in Frankrijk waren in 1921 niet de eersten, die het lympho-epitheliom beschreven, want reeds in 1911 gaf TROTTER een beschrijving van deze tumor. Hij sprak van een „endothelioma”. SCHMINCKE en REGAUD waren wel de eersten, die een gedetailleerde beschrijving van de tumor gaven en zich in de histogenese verdiepten, daar zij reeds inzagen met een tumorvorm te maken te hebben, die een afzonderlijke classificatie rechtvaardigde.

Er heeft in de literatuur echter nooit eensgezindheid geheerst of deze classificatie noodzakelijk was. Op het Europese continent is zij wel geaccepteerd. Sommige Amerikaanse onderzoekers echter hebben de lympho-epitheliale gezwellen steeds samen in één groep geplaatst met de z.g. „transitional cell” carcinomen (zie verder), terwijl anderen (o.a. EWING) een scheiding tussen deze beide tumorsoorten aannamen. HARVEY, DAWSON en INNES zien geen reden voor de naam lympho-epitheliom; de gevallen zijn volgens hen óf anaplastische plaveiselcarcinomen óf reticulosarcomen óf lymphosarcomen. Volgens CAPPELL, die een

belangrijk artikel aan de lympho-epitheliomen heeft gewijd, is deze opvatting stellig onjuist.

Voordat wij de histologie van de tumoren van SCHMINCKE-REGAUD gaan bespreken aan de hand van artikelen van SCHMINCKE en CAPPELL en vooruitlopend op de conclusie, die aan het einde van ons eigen onderzoek betreffende de histogenese van de lympho-epitheliomen wordt gegeven, willen wij nu reeds mededelen dat de zienswijze van CAPPELL en SCHMINCKE omtrent deze histogenese – in casu de *epitheliale* – niet de onze zal blijken te zijn. De lezer gelieve met bovenstaande bij het lezen van de microscopische beschrijving rekening te houden. De reden, dat wij de artikelen van SCHMINCKE en CAPPELL toch zo uitvoerig citeren, is – behalve als een hommage aan SCHMINCKE – gelegen in het feit dat hun nauwkeurige microscopische beschrijving van de betreffende tumoren door geen der andere auteurs – aanhangers van een *mesenchymale* genese – overtroffen is.

CAPPELL beschrijft 21 gevallen van nasopharynx-tumoren, waarvan 10 afkomstig uit de epipharynx, onder te verdelen in 8 lympho-epitheliomen en 2 „transitional cell” carcinomen; 7 uitgaande van de tonsil, alle lympho-epitheliomen (3 bilateraal), en 3 uitgaande van de hypopharynx, waarvan 2 lympho-epitheliomen en 1 „transitional cell” carcinoom. Bij één patiënt bestond een bilaterale halslymphklierzwellings, zonder dat aanvankelijk de primaire tumor ontdekt werd.

Op histologische gronden worden de lympho-epitheliomen door hem in drie groepen ingedeeld:

1. het SCHMINCKE-type: dit type is van een weinig duidelijk naar voren komende epitheliale origine en toont een sterke gelijkenis met wat vroeger genoemd werd: het rondcelsarcoom van de tonsil.
2. lympho-epitheliomen met een wat duidelijker carcinomateus aspect: het type REGAUD-JOVIN.
3. het „transitional cell carcinoma”, dat zich onderscheidt van de twee andere groepen door een veel duidelijker epitheliale afstamming en door een minder nauw contact van lymphocyten en maligne epitheelcellen.

Ad 1. Het lympho-epithelioma van het SCHMINCKE-type: het in oorsprong epitheliale gedeelte bestaat uit zich bleek kleurende strengen van onscherp begrensde cellen met grote, blazige, chromatine-arme kernen. Het protoplasma der cellen gaat op vele plaatsen zonder herkenbare grenzen in elkaar over; het vormt dus een syncitium. Elders verdwijnt het trabeculaire aspect en dissociëren de cellen zich tot losser gebouwde structuren met ronde, ovale of polygonale

cellen. Bij het losraken uit hun syncitiaal verband ziet men eerst recht duidelijk de kern- en celatype der epitheliale cellen. Overgangen tussen het trabeculair gerangschikte epitheel en de losmazig gegroepeerde gedifferentieerde epitheliale cellen zijn mogelijk (CAPPELL). Op weer andere plaatsen worden de epitheelcellen van elkaar gescheiden door een lymphocytair infiltraat, dat zó dicht kan worden, dat de herkenning van het epitheliale derivaat moeilijk kan worden. Er ontstaat aldus een epitheliaal reticulum met ongelijk grote mazen, waarin een wisselend aantal lymphocyten gelegen is. De epitheelcellen krijgen bij het omspannen van de mazen een stervorm.

Op vele plaatsen bestaat de onderlinge epitheliale verbinding echter niet meer; de cellen zijn uit hun verband losgerukt. De tumor is nu eens meer compact, dan weer meer reticulair gebouwd (GOORMAGHTICH); nu eens treedt het epitheliale netwerk, dan weer de losliggende lymphocyten op de voorgrond (KAUFMANN).

VAN DER MEER en ZELDENRUST beschrijven het SCHMINCKE-type als een op een sarcoom gelijkende tumor met een losmazig epitheliaal reticulum, terwijl in de mazen de lymphocyten opgestapeld zijn.

SCHMINCKE zelf spreekt van een grootcellige, diffuus infiltratief groeiende tumor, die als bijzonderheid de reticulair-syncitiale bouw met een innige vermenging van lymphocyten bezit. Deze reticulair structuur ontwikkelt zich op de bodem van een kernrijk „Blastem”, dat in enkele gevallen als sarcoom imponeert. Het epitheliale karakter van de tumorcellen blijkt volgens SCHMINCKE duidelijk uit de wijze van groeien en uit de verhouding van het weefsel tot het stroma. De rondcellen in de tumor lijken het meest op lymphocyten, onder hen komt men ook cellen met grotere kernen tegen, maar het is moeilijk uit te maken of dit epitheliale, losgeraakte tumorcellen of grootkernige, jonge lymphatische cellen (lymphoblasten) zijn (SIIRALA).

Welke tenslotte de neoplastische component in deze gezwollen is, komt nog nader (blz. 21 e.v.) ter sprake.

De tumor wordt doorkruist door fijne strengen collageen en reticulinevezels. SIIRALA vindt de collageen vezels slechts in de nabijheid van de bloedvaatjes. HIRAYAMA daarentegen spreekt van een goed ontwikkeld, sterk fibreus stroma. De verhouding tussen parenchym en stroma is echter zeer gecompliceerd, omdat afzonderlijke tumornesten met fijne uitlopers in het stroma dringen.

Al met al is er dus veel variatie in deze gezwellen.

Bij zilverimpregnatie wordt in de tumor in de gedeelten met lymphoïd weefsel een dicht, fijn fibrillair netwerk gezien (SIIRALA). CAPPELL zag bij zilverimpregnatie een duidelijk alveolaire bouw van de tumor, wanneer de epitheliale elementen in de meerderheid waren, bij sterke lymphocyttaire infiltratie was deze minder goed te herkennen. Afwijkende celtypen en reuscellen komen in de tumor voor, maar springen niet te zeer in het oog. Ook plasma-cellen en eosinofiele leucocyten kunnen gevonden worden (VAN DER MEER en ZELDENRUST). In het algemeen zijn de lympho-epitheliomen niet sterk gevasculariseerd. Er treden geen degeneratieve veranderingen, bloedingen of necrosen in op, wat misschien in verband staat met een langzame groei. Het verschil tussen het type REGAUD en het SCHMINCKE-type zou eerder kwantitatief dan kwalitatief zijn en de verschijningsvorm schijnt af te hangen van de mate, waarin de cellen in syncytiaal verband blijven of losraken om vrije elementen te worden.

- Ad 2. Het lympho-epithelioma van het carcinomateuze type (REGAUD, JOVIN): de tumor is opgebouwd uit strengvormig groeiend epitheel, bestaande uit cellen met grote, bleke, blazige kernen en samenhangend cytoplasma, gebed in een stroma, dat min of meer rijk aan lymphocyten is. De kernen der epitheelcellen zijn rond of ovaal, vrij chromatine-arm, met één of twee duidelijke nucleoli. De celgrenzen der afzonderlijke cellen zijn moeilijk te zien, men ziet geen intercellulaire bruggetjes; het geheel lijkt op een syncytium. Tussen de epitheelstrengen ziet men vele kleine, ronde, donkergekleurde kernen, behorende tot de lymphocyten, die in de tumor geïnfilteerd zijn.

Op sommige plaatsen zijn de epitheelcellen in brede velden gelegen temidden van een fibreus stroma. Op andere plaatsen ziet men ze als dunne strengen, die diep in de weefsels van het palatum en de nasopharynx penetreren. De afzonderlijke cellen kunnen dicht op elkaar gepakt zijn of een meer los gebouwd reticulum vormen, dat sterk met lymphocyten beladen is. Daar waar het stroma een zeer massale lymphocyteninfiltratie laat zien, lijken de epitheelstrengen te desintegreren, afzonderlijke cellen vrijmakend, die gelegen zijn tussen de kleine donkergekleurde lymphocyten. Dergelijke gebieden lijken op het SCHMINCKE-type en vormen volgens CAPPELL een belangrijk bewijs voor het samenvatten van beide typen in één afzonderlijke tumorgroep.

ROULET beschouwt het type REGAUD als een ongedifferentieerd carcinoom, dat plexiform groeit, met duidelijk herkenbare massieve epitheliale strengen en met een sterke vermenging met lymphocyten. Volgens AHLSTRÖM moet het type REGAUD vanwege zijn duidelijk epitheliale aspect geassocieerd worden met het „transitional cell” carcinoom.

Klinisch wordt het type REGAUD gekenmerkt door een langzame groei. Blijkbaar is in deze gevallen de bloedvoorziening intact, want er wordt in de tumor slechts weinig regressie waargenomen.

- Ad 3. Het „transitional cell carcinoma” verschilt van beide vorige typen doordat zijn epitheliale afstamming vaak duidelijk is, waarbij echter opgemerkt dient te worden dat er ook gedifferentieerde vormen voorkomen. De tumor is het eerst beschreven door QUICK en CUTLER (1925, 1927) en is opgebouwd uit cellen van het type, als gelegen zijn tussen de oppervlakkige en diepe lagen van het meerlagig plaatepitheel in het gebied van de pharynx. Dit „transitional” epitheel is met name aanwezig in de tonsilcrypten, over de tongbasis, in het cavum nasi en in de uitvoergangen der mond-slijmklieren. De tumoren zouden ook kunnen ontstaan uit gewoon plaatepitheel, dat zijn epitheliale karakter min of meer verliest en dus een dedifferentiatie ondergaat. Verder zouden zij eventueel nog kunnen voortkomen uit dystopische embryonale kiemen. — De „transitional” tumor bestaat uit dicht op elkaar gepakte, nog als epitheel herkenbare, kleine cellen van betrekkelijk gelijke grootte, met een ongeveer ronde hyperchromatische kern van wisselende grootte. Het cytoplasma is spaarzaam en er zijn geen herkenbare celgrenzen. Men vindt veel mitosen. De tumorcellen vormen grote alveolaire formaties; dit is karakteristiek voor het „transitional cell carcinoma” (EDLING), waarin op vele plaatsen necrose en degeneratie kunnen voorkomen. Er treden bij deze gezwellen geen verhoorning en parelvorming op. Men ziet talrijke capillairen in het parenchym met hier en daar kleine bloedingen. Er is verhoudingsgewijs rijkelijk bindweefsel (stroma) in de tumor; de tumor-alveolen kunnen als eilandjes ingebed liggen in een fibreus stroma of in een stroma, rijk aan lymphocyten, maar een vermenging van gezwelparenchym en lymphocyten, zoals bij de andere typen lympho-epitheliomen, ontbreekt. Ook kunnen reuscellen aanwezig zijn. Het bindweefsel is op vele plaatsen gehyaliniseerd, vooral in de buurt van de necrotische partijen. Bij kleuring op reticulinevezels blijkt het tumorparenchym zonder fibrillen te zijn (SIIRALA).

Over de oorsprong van deze tumoren hebben ook STEINER en KAUFMANN het vermoeden geuit, dat zij óf uit slijmkliegang-epitheel („overgangs”epitheel) ontstaan, óf uit plaatepitheel, dat bij de maligne groei ophoudt intercellulaire bruggetjes te vormen, zijn epitheliale aard daarbij verliest, anaplastisch wordt en een ongedifferentieerde, ronde of polygonale vorm aanneemt. Een derde mogelijkheid achtten STEINER en KAUFMANN dan nog het ontstaan van de tumor op een ongewone plaats uit aldaar gelocaliseerde embryonale kiemen (choristoma).

Aangezien de histogenese nog min of meer onduidelijk is, is het eigenaardig dat zich in de praktijk de naam „transitional cell carcinoma” gehandhaafd heeft. In een andere betekenis zijn de cellen van dit carcinoom „transitional”, want zij vertegenwoordigen een celtype, dat tussen de weinig gedifferentieerde carcinoomcellen en de sarcoomcellen instaat.

Gezien de klinische en pathologisch-anatomische overeenkomsten van deze tumoren met de andere typen lympho-epitheliomen wordt het bestaan van de eerste als een afzonderlijke tumorgroep door verschillende auteurs betwijfeld; zij worden door hen ondergebracht in de groep der lympho-epitheliale gezwellen.

Histogenese:

Gezien de bovengeschetste gecompliceerde histologische bouw van de drie typen lympho-epitheliomen, is het niet verwonderlijk dat de opvattingen der auteurs over de histogenese uiteenlopen. Getracht zal worden een overzicht te geven van de verschillende meningen hieromtrent.

SCHMINCKE zelf spreekt van branchiogene, epitheliale (in afkomst entodermale) tumoren op dysontogenetische basis, die vaak als sarcoom gediagnostiseerd zouden worden. Hij ziet een structurele overeenkomst tussen de ontwikkeling van de lympho-epitheliomen en de lympho-epitheliale organen, waarbij ook epitheliale, syncytiale cellen worden gezien, waaruit een reticulair gebouwd celpatroon met secundaire lymphocyteninvasie ontstaat en waarbij dezelfde innige verbinding tussen de twee elementen bestaat als bij de lympho-epitheliale tumoren.

BABES spreekt van een embryonaal epithelium met een lymphocyttaire reactie. Ook JOVIN beschouwt de lympho-epitheliomen als zuiver epitheliale gezwellen met de potentie lymphocyten aan te trekken. — DELBET gaat zelfs zover, dat hij ze aanduidt als carcinomen met lymphoïd stroma, waarbij VON ZALKA opmerkt, dat het hier slechts ten dele uitgerijpte

lymphocyten betreft; een klein deel is op te vatten als plasmacellen, de overige als weinige gedifferentieerde lymphoïde elementen, histiocyttaire cellen, die zich in het gezwellweefsel vermeerderen. Het lijkt hem onwaarschijnlijk dat wij hier te doen hebben met onrijpe reticulosarcomen. — SERDARUSIC beschouwt de tumoren als primair epitheliaal met eerst later lymphocyteninvasie erin. De ontwikkeling ervan is gelijk aan die der lympho-epitheliale organen. De tumoren ontstaan uit door een embryonale ontwikkelingsstoornis afkomstige kiemen: het zijn dus dysontogenetische gezwellen. Volgens SERDARUSIC zijn het mengtumoren van branchiogene herkomst, afkomstig dus van twee kiembladen met de restrictie evenwel, dat slechts de epitheelcomponent als maligne beschouwd mag worden, terwijl de aanwezigheid van het mesenchymale gedeelte door een bijzondere attractieve invloed van het epitheel te verklaren is. — Volgens LUEDIN zouden de lympho-epitheliale tumoren voortkomen uit een primaire weefselmisvorming. Wanneer het er om gaat een totaal gedifferentieerde (of niet gedifferentieerde) tumor te benoemen, dient men volgens LUEDIN een zodanige naam te kiezen, dat de geringe rijpheid daarin tot uitdrukking komt; de vraag, of de tumor tot een epitheliale dan wel tot een mesenchymale matrix is terug te voeren, wordt zodoende open gelaten. Wanneer men spreekt van een lympho-epithelium, dan neemt men daarbij aan, dat de tumor afstamt van epitheel en dat de lymphocyteninvasie secundair is. Daarmee stelt men zich dus op het standpunt, dat de tumor als een carcinoom is te beschouwen. Of hier sprake is van een bijzondere vorm van dedifferentiatie van een epitheliale woekering, zal echter volgens LUEDIN nog nader onderzocht moeten worden. — WILLIS beschouwt alle lympho-epitheliomen als varianten van het epidermoïde carcinoom van de pharynx. Hij meent dat zij in wezen anaplastische carcinomen zijn. Vele overgangen tussen een verhoornend plaatcelcarcinoom en een lympho-epithelium met een sarcomateus aspect zijn mogelijk. De innige vermenging van de maligne epitheelcomponent met lymphocyten rechtvaardigt echter nog niet een afzonderlijke classificatie van deze tumoren. — VAN DER MEER en ZELDENRUST vermelden in hun publicatie van 1948 een zekere reserve wat betreft het voorkomen van lympho-epitheliomen in het gebied van de pharynx, vooral omdat het duidelijk werd, dat in vele gevallen een onderscheid met het reticulosarcoom niet met zekerheid gemaakt kon worden. Het voorkomen van lympho-epitheliomen in de thymus staat daarentegen vast. Deze hebben een typisch epitheliaal karakter. — PAULA DERIGS vat de lympho-epitheliale tumor op als een in afkomst epitheliaal gezwel en niet als een bijzondere vorm van een menggezwel, waarbij twee gelijkwaardige maligne tumorcomponenten (epitheel en maligne lympho-

cytaire cellen) bestaan. Schrijfster heeft lympho-epitheliomen van de tonsil samen met hun metastasen onderzocht. De metastasen tonen een infiltratief groeiende tumor met grote, syncytiaal samenhangende, op plaat-epitheel gelijkende cellen met talrijke mitosen. De bouw der metastasen stemt in hoofdzaak overeen met die der primaire tumoren. Doen epitheel en lymphocyten nu in gelijke mate mee aan de tumorvorming? Deze vraag laat zich misschien beantwoorden door de bouw en de ontwikkeling der metastasen te bestuderen. PAULA DERIGS vindt deze metastasen in organen, waar doorgaans een vermenging tussen epitheel en lymphocyten *niet* voorkomt. Alle metastasen bestaan uit gewoekerde cellen van een epitheliaal karakter. Een attractie van lymphocyten, zoals in de primaire tumor, ziet men in deze metastasen niet. Dit kan berusten op een dedifferentiatie van de epitheelcellen, waarbij deze attractieve invloed dan verloren is gegaan. Daarom mag men gevoeglijk deze tumoren beschouwen als epitheliale gezwellen en niet als een bijzondere vorm van een menggezwel. De in afkomst epitheliale aanleg werkt dus kennelijk positief tactisch op het lymphoïde weefsel.

Het rijkelijk voorkomen van lymphocyten in de lympho-epitheliomen is volgens SIIRALA (1944) voor drieërlei uitleg vatbaar:

1. door een bijkomende infectie.
 2. door ongewone topografische verhoudingen.
 3. door een bijzondere invloed van de tumorcellen op de lymphocyten.
- Ad 1. Infectie als oorzaak acht de schrijver onjuist, zoals ook het onder 2 genoemde niet juist kan zijn.
- Ad 3. Er zou hier inderdaad sprake zijn van een attractieve invloed van de tumorcellen op de lymphocyten. Of ook het lymphocyttaire tumorgedeelte maligne is, beschouwt SIIRALA als moeilijk uit te maken, waarbij wij willen opmerken dat men in onze tijd algemeen dit tumorgedeelte als zijnde *niet* maligne aanduidt.

Uit de metastasen moet definitief de betrekking van epitheliale tot lymphocyttaire tumorcomponent uit te maken zijn, waarop reeds eerder werd gewezen. Wanneer ook hier dezelfde structurele bijzonderheden, met name het rijkelijk voorkomen van lymphocyten en de nauwe betrekking van het epitheliale gedeelte der tumor met deze lymphocyten, gevonden zouden worden als bij de primaire tumor, dan zou dit nadrukkelijk vóór de opvatting getuigen, dat beide componenten wezenlijk deel van dezelfde tumor uitmaken. Volgens SIIRALA zijn dergelijke metastasen beschreven. Ons inziens is deze conclusie als zodanig echter ontoelaatbaar. Zij behoort niet verder te gaan dan te constateren dat de lymphocyten als een bijzonder bestanddeel in de tumor zijn te beschouwen en daar vermoedelijk

aanwezig zijn als gevolg van de attractieve invloed van het maligne epitheel.

Wij merken in dit verband op, dat wanneer zich in de thymus als lympho-epitheliaal orgaan tumoren voordoen, duidelijk blijkt dat slechts één neoplastische component aan de gezwelvorming meedoet, n.l. het epitheel-derivaat. De aanwezigheid van de lymphocyten in deze thymomen is te danken aan een positief tactische werking van dit epitheelderivaat.

Om terug te keren tot de histogenese der lympho-epitheliomen: door GERLINGS en DEN HOED worden zij gerangschikt onder de carcinomen; ook PAGANI is deze mening toegedaan. — Volgens SIIRALA is de tumor afkomstig van branchiogene, entodermaal epitheel. — THOMPSON: het zijn anaplastische carcinomen. — SALINGER en PEARLMAN: zowel de lympho-epitheliomen als het „transitional cell” carcinoom stammen af van het „overgangs”epitheel uit de omgeving van het lymphatische weefsel der pharynx. — FOSSEN (diss. 1936) wijdt ook een hoofdstuk aan de lympho-epitheliomen als „tumoren met de groeiwijze als die van een carcinoom”. De vraag of men hier te maken heeft met menggezwellen of met het secundair indringen van lymphocyten, was toen nog onbeslist. Het in hoofdstuk II te bespreken reticulosarcoom type FOSSEN en het lympho-epitheliom kunnen zeer veel op elkaar gelijken. Volgens FOSSEN is niet bewezen dat het lympho-epitheliom van SCHMINCKE van epitheel uitgaat; indien zou blijken dat deze tumor zijn oorsprong vindt in het reticulo-endotheel van het lymphoïde weefsel in de neuskeelholte, wordt hij zelfs identiek aan het naar hem genoemde bijzondere type reticulosarcoom. Als differentiaal-diagnostisch kenmerk zou dan alleen overblijven de sterke affiniteit van de lympho-epitheliale gezwellen tot de lymphocyten en het is volgens hem de vraag of daaraan zoveel betekenis moet worden gehecht. FOSSEN stelt het aldus:

weinig lymphocyten in de tumor —————> reticulosarcoom type FOSSEN;
veel lymphocyten in de tumor —————> lympho-epitheliom.

FOSSEN meent, evenals VAN DER MEER en ZELDENRUST, dat veel lympho-epitheliomen van SCHMINCKE thuis horen in de groep der door hem als bijzondere vorm van reticulosarcoom beschreven tumoren, aangezien zich ook in de neuskeelholte veel lymphoïd weefsel bevindt, waarin reticulo-endotheel voorkomt.

Een niet onbelangrijk aantal gezaghebbende auteurs, onder wie NATHANSON, BORST, GIUNTI, SINGER, ROUSLACROIX, PAOLI, IMBERT, ZOLTAN, EDLING, GODTFREDSSEN, PIZZETTI en LEONARDELLI, is wat betreft de histogenese der lympho-epitheliomen echter een geheel andere mening toege-

daan. De tumoren zouden n.l. behoren tot de *mesenchymale* woekeringen, hetgeen tot uitdrukking komt in de door sommige van bovengenoemde schrijvers gebezigde nomenclatuur, zoals SCHMINCKE's sarcoom, lymphoplastisch sarcoom, histiocytoom, lymphadenoid sarcoom en lympho-epitheliosarcoom. ZOLTAN b.v. beschouwt de lympho-epitheliomen als onrijpe mesenchymale tumoren, waarbij de reticuluncellen (nog) niet in staat zijn reticulinevezels te vormen. EDLING drukt zich iets voorzichtiger uit en zegt dat bepaalde lympho-epitheliomen identiek zijn aan onrijpe reticulosarcomen. — AHLSTRÖM, die wel een van de beste artikelen heeft gewijd aan de lympho-epitheliale gezwellen, deelt het type REGAUD in bij de „transitional cell” carcinomen vanwege zijn vaak duidelijk epitheliale aspect, terwijl het type SCHMINCKE met zijn „trame cellulaire” (weefsel-inslag) en de vele daarin opgesloten lymphocyten in werkelijkheid niets anders zou zijn dan een bijzonder type reticulosarcoom.

Zo staan dus wat betreft de histogenese der lympho-epitheliale gezwellen twee opvattingen diametraal tegenover elkaar.

Aan de ene kant wordt door sommigen de mening verkondigd, dat hier sprake is van tumoren van het type carcinoom, waarbij de gedachten uitgaan óf naar primaire, anaplastische carcinomen met een secundaire lymphocyttaire reactie door een bijzondere potentie van het maligne epitheel óf naar branchiogene tumoren op dysontogenetische basis, zodat van gezwellen op de bodem van een misvorming gesproken kan worden. Om in beide gevallen van mengtumoren te spreken, leidt tot verwarring, aangezien slechts één component (de epitheliale) geacht wordt maligne te zijn, terwijl de aanwezigheid van de andere component (de lymphocyttaire) als secundair beschouwd kan worden.

Daartegenover staat de mening van anderen dat men hier te maken heeft met mesenchymale woekeringsprocessen in de zin van onrijpe (of rijpe, gedifferentieerde) reticulo-(endothelio)sarcomen, die nog niet (of niet meer) het vermogen bezitten reticulaire, argentofiele vezels te vormen; dus tumoren, uitgaande van het reticulo-endotheel, dat zo rijkelijk voorhanden is in het lymphoïde weefsel van de „ring van WALDEYER”.

De opvatting als zou hier sprake zijn van mengtumoren, in de zin van gezwellen met zowel een epitheliale als een mesenchymale component, wordt bijna nergens meer verkondigd. De nauwe vermenging van de twee componenten wordt door de voorstanders van de carcinomateuze genese gezien als een gevolg van de bijzondere attractieve invloed van het maligne epitheel op de lymphocyten; de aanhangers van een mesenchymale genese der lympho-epitheliale gezwellen wijzen uiteraard op het normaliter be-

staande nauwe contact tussen lymphocyten en het reticulaire apparaat in het lymphatische weefsel.

Wanneer wij echter, zoals eerder werd uiteengezet, de lympho-epitheliale tumoren op grond van het histologische beeld in drie typen onderverdelen, n.l. in volgorde van hun toenemende gelijkenis met een epitheliaal gezwel in het type SCHMINCKE, het type REGAUD en het „transitional cell” carcinoom, dan komen wij tot de aantrekkelijke hypothese om de „transitional cell” tumor samen met het type REGAUD als carcinomen te beschouwen en het type SCHMINCKE als een mesenchymaal gezwel, uitgaande van het reticulum in het lymphoïde weefsel van de neuskeelholte.

HET RETICULOSARCOOM TYPE FOSSEN

Inleiding:

De diagnose van een primair maligne halslymphkliergezwel van reticulair oorsprong blijkt in het Verre Oosten (Indonesië, de Philippijnen, het vroegere Indochina en Singapore) in verhouding tot andere maligne tumoren veel veelvuldiger gesteld te worden dan in Europa en Amerika. Hierop wijst FOSSEN (1936) in zijn onder leiding van BONNE bewerkte dissertatie, handelende over deze primaire halsgezwollen, waarbij wij nu reeds willen opmerken dat er stellig ook gevallen zijn waarbij de primaire localisatie van de tumor zich in de pharynx bevindt. Later zal dit nog uitvoerig ter sprake komen.

Dat deze halstumoren in Azië ook werkelijk meer voorkomen, behoeft echter nog niet het geval te zijn. Het zou immers mogelijk kunnen zijn, dat voornamelijk de lijders aan deze gezwellen, vanwege het sterk ontstierende karakter, zich uit de zeer uitgestrekte en dichtbevolkte gebieden onder geneeskundige behandeling stellen, terwijl in Europa en Amerika de patiënten, die medische hulp inroepen wegens maligne aandoeningen, om diverse redenen (o.a. een betere voorlichting) een veel groter gamma aan kwaadaardige gezwellen tonen.

Bij het bestuderen van de in de tijd van BONNE en FOSSEN gepubliceerde statistieken van de grote Indonesische ziekenhuizen die hun patiënten betrokken uit goed gecontroleerde bevolkingsgroepen, valt toch niet te ontkomen aan de indruk dat er hier inderdaad sprake is van een hoge frequentie van reticulo-tumoren in de halsstreek. Daarmee is nog niet gezegd dat in onze streken dergelijke primaire halsgezwollen niet zouden voorkomen. Wanneer wij voorbijgaan aan andere in de hals ontstane tumoren, afkomstig van de speekselklieren, van de schildklier, van aberrant schildklierweefsel, van branchiogene resten e.d. en ons beperken tot bovengenoemde reticulo-tumoren, dan blijken hierover inderdaad bijzonder weinig mededelingen te zijn gedaan. De enkele gevallen die beschreven zijn, zijn veelal afkomstig uit Zuid-Europa en van de hand van Italiaanse auteurs. Toch komen deze tumoren vermoedelijk vaker voor dan menig een wel denkt (BONNE). Ook wij hebben enkele van deze gevallen in ons

archief. De histologie van deze gezwellen zal nog uitvoerig ter sprake komen.

Een mogelijke oorzaak voor hun geringe bekendheid is de vrij algemeen heersende scepsis van Engelse en Amerikaanse onderzoekers omtrent het primaire karakter van deze tumoren. Zolang niet door middel van een nauwkeurige, gerichte obductie het bestaan van een meestal klein gezwel in de nasopharynx is uitgesloten, achten zij een secundaire, dus metastatische groei veel aannemelijker dan een primair halslymphkliergezwel. Toch zijn sommige onderzoekers (o.a. BONNE, JACKSON en PARKER) van het voorkomen van deze primaire halstumoren overtuigd, alhoewel beide laatste auteurs nooit zelf een dergelijk geval zijn tegengekomen.

Klinische gegevens:

De tumorontwikkeling aan de hals begint gewoonlijk als een solitaire of als multiple klierzwellingen aan één kant achter de kaakhoek, in de regio onder de oorlel. De tumoren hebben in het begin nog een glad oppervlak, liggen los van elkaar en zijn goed omschreven. Wanneer de tumor als een solitaire klierzwelling begint, nemen al spoedig ook de aangrenzende lymphklieren aan het proces deel; lymphklier na lymphklier wordt aangetast, zij worden groter en harder en vergroeiën onderling. Tenslotte ontstaat er een harde, grote, hobbelige massa, die door zijn infiltrerende groei in de omgeving meestal vast op de onderlaag zit. Ook de opliggende huid zal worden geïnfilteerd en op den duur gaan ulcereren, waarbij grote, fungoïde tumoren aan de zijkant van de hals ontstaan.

In dit stadium zijn vrijwel zonder uitzondering ook de contralaterale halsklieren aangedaan en duidelijk gezwollen.

De verspreiding van het proces is in principe op drie manieren mogelijk:

1. door metastasering,
2. door autochthone tumorvorming in de lymphklieren van de omgeving, en
3. per continuitatem (dit zou volgens BONNE vaak voorkomen).

De tumoren tonen in het algemeen een betrekkelijk langzame groei doch met een duidelijke neiging tot metastasering, o.a. in de lever en in de thoracale lymphklieren. Alhoewel de tumor dus bilateraal voorkomt, zal de contralaterale zijde meestal in groei achterblijven.

Het blijkt dat de laterale halsgezwollen zich tot aan de basis van de schedel kunnen uitbreiden; zij bereiken deze in de omgeving van de processus styloidei en zij kunnen eventueel ook door de schedelbasis heengroeien.

Hevige pijnen door druk van het tumorweefsel op de hersenzenuwen zullen hiervan het gevolg zijn. Deze uitzonderlijke uitbreiding heeft tot gevolg dat het moeilijk uit te maken is of de primaire localisatie van de tumor zich in de hals of in de nasopharynx bevindt.

Naast de beschreven locale vormen komen ook gevallen voor met neiging tot systematisatie, waarbij het groeiproces zich geleidelijk over het gehele (reticulo-endotheliale) systeem uitbreidt en tot zwelling van vele lymphklierketens aanleiding geeft. De milt is echter meestal niet vergroot en ook het bloedbeeld blijft normaal.

De locale vorm kan ook voorkomen in de oksels en in de liezen, hoewel in veel mindere mate dan aan de hals. Er zou sprake zijn van een in de nasopharynx aangrijpende tumorverwekkende noxe, waardoor de localisatie in de hals zoveel frequenter gezien zou worden, doch deze veronderstelling kan men slechts speculatief opvatten, aangezien hieraan elke betrouwbare grond ontbreekt.

De tumoren ontwikkelen zich in het algemeen op jeugdiger leeftijd dan andere maligne gezwellen in dit gebied, zoals b.v. het branchiogene carcinoom. Zij zijn sterk radiosensibel. Toch blijkt de prognose slecht te zijn, want na operatieve- of röntgen-, eventueel radiumbehandeling recidiveert de tumor meestal en tenslotte zal de patiënt cachectisch te gronde gaan.

Het reticulohistiocytair systeem:

Voor wij een uitgebreide histologische beschrijving geven van deze maligne halslymphkliergezwellen (de z.g. reticulo-endotheliomen van FOSSEN) willen wij eerst een verantwoording geven van de betekenis, de waardering en de herkomst van de toevoeging „endotheel” in het begrip reticulo-endotheel:

Door ROULET is in 1929 het woord „Retothel” geïntroduceerd. Hij verstond hieronder niet een samentrekking van de woorden *reticulum* en *endotheel*, doch hij wilde tot uitdrukking brengen het netvormig aan elkaar verbonden zijn van de „Belegzellen” van het vezelnetwerk in een lymphklier. Hij sprak van het retotheliale systeem (RS), een begrip dat heden ten dage in onbruik is geraakt. In 1953 gaf ROULET toe, dat deze naam minder juist was; hij achtte de uitdrukking reticulohistiocytair systeem (RHS) voor het celsysteem van reticulumcellen en histiocyten, dat zich in verschillende organen bevindt en bepaalde gemeenschappelijke eigenschappen bezit, zoals b.v. het stapelen van intravitale, colloïdale kleurstoffen, beter.

De tot dit systeem behorende histiocyten, ook wel „ruhende Wander-

zellen” (MAXIMOW) of „clasmatocten” (RANVIER) genoemd, zijn cellen, die zich door middel van amoeboïde bewegingen kunnen verplaatsen en phagocyterende eigenschappen bezitten. Zij bevinden zich hoofdzakelijk in het perivasculaire bindweefsel en volgens FRESSEN ook subendotheliaal in de vaatwanden. De reticulumcellen zijn cellen, die met hun in het protoplasma verlopende reticulinevezels een netwerk vormen, in de mazen waarvan zich b.v. lymphocyten kunnen ophopen. Zij vormen dus een stroma (ROHR) en hebben een stevigheidsfunctie in tegenstelling tot de mobiele histiocyten.

Verwant met deze reticulumcellen en ook behorend tot wat vroeger genoemd werd het reticulo-endotheliale systeem (RES) zijn de reticulo-endotheelcellen; dit zijn de cellen die de sinusoiden bekleden (b.v. de cellen van VON KUPFFER in de lever en de sinusbekledende cellen in de lymphklieren). Zij zijn in het reticulumnetwerk opgenomen en bezitten ook reticulinevezels in hun protoplasma. Zij gelijken enigszins op endotheelcellen; zij zijn het echter niet. Het zijn de „littoral cells” of wel de „retikulogene Uferzellen”. ROHR beschouwt deze reticulo-endotheelcellen dan ook als differentiatievormen van de reticulumcellen, die met de histiocyten op hun beurt afstammen van de ongedifferentieerde mesenchymcellen. Hij beschouwt het RHS als een orgaansysteem, terwijl het RES oorspronkelijk als celsysteem beschreven werd. De samenhang tussen reticulair cellen en endotheelcellen (in de zin van vaatendotheel), zoals die in de naam RES tot uitdrukking kwam, moet thans zodanig gezien worden, dat de nadruk valt op het reticulo-gedeelte, terwijl de endotheelcomponent op grond van nieuwere onderzoekingen (FRESSEN, ROULET, AHLSTRÖM en EFSKIND) veel meer op de achtergrond is geschoven. De uitdrukking RES is daardoor als zodanig in onbruik geraakt en het lijkt raadzaam CAZAL in zijn door hem geïntroduceerde naamgeving RHS voor het bovenvermelde systeem te volgen.

FRESSEN merkt nog op dat de reticulumcellen, de reticulo-endotheelcellen en de histiocyten bij woekeringsprocessen steeds hetzelfde reticulinevezelpatroon tonen. Hieruit concludeert hij, dat genoemde celsoorten verwant aan elkaar zijn. De vaatendotheliën behoren *niet* tot het RHS. Terwijl de reticulo-endotheelcellen een los reticulair verband tonen met openingen tussen de cellen, vormen de vaatendotheelcellen een gesloten geheel, rustend op een basale membraan.

Resumerende beslaat het RHS volgens FRESSEN:

1. de reticulumcellen.
2. de reticulair oevercellen, die als op endotheelcellen gelijkende elementen de sinusoiden in de lymphklieren, het beenmerg, de milt en de

lever bekleden, doch waarbij ter plaatse van deze cellen de basale membraan ontbreekt.

3. de perivasculaire en subendotheliaal gelegen mobiele histiocyten.

Het is wel duidelijk, dat er geen sprake meer kan zijn van deelneming van vaatendotheliën aan tumoren van het reticulo-endotheliale weefsel in de lymfklier (FRESEN, ROULET 1954), zoals men dat vroeger wel heeft gedacht. In 1936 stelde FOSSEN voor de door hem beschreven primaire halstumoren de naam reticulo-endothelioma, eventueel reticulo-endotheliosarcoma, voor. In verband met de bovenstaande beschouwing is deze betiteling niet meer bevredigend en het zou aanbeveling verdienen deze te vervangen door een naam, waarin het „endothelio” komt te vervallen. Wij zouden willen voorstellen de kwaadaardige woekeringsprocessen van de reticulaire cellen in lymfklieren, hieronder begrepen de endotheloïde reticulumcellen der sinussen, in al hun verscheidenheid onder te brengen in de groep van de *reticulosarcomen*. De tumor van FOSSEN zou men kunnen benoemen: reticulosarcoma type FOSSEN. Uit het oogpunt van de histologie brengen wij naar voren, dat deze tumor een organoïde bouw – althans plaatselijk – kan bezitten. Hierop zal nog uitvoerig worden ingegaan.

Histologie:

De FOSSEN-tumoren tonen in de vroege stadia nogal eens gelijkenis met een granulomateuze ontsteking en de differentiatie ten opzichte hiervan levert wel eens moeilijkheden op. In verder gevorderde gevallen ziet men het typische beeld van scherp omschreven, soliede velden en strengen gezwelweefsel, die het lymfatische weefsel meer en meer doorgroeien. In de tumoren worden geen celgrenzen waargenomen, de cellen liggen in syncytiaal verband. In dit syncytium zien wij veel kernen. De tumoren verschijnen op meerdere plaatsen in het lymfatische weefsel; de lymfocyten gedragen zich passief, verminderen geleidelijk in aantal en verdwijnen tenslotte om plaats te maken voor tumorcellen. In sommige gevallen is er slechts weinig stroma in de tumor; in andere gevallen echter vinden wij een goed ontwikkeld stroma. De tumorcellen komen dan hoopsgewijs of in strengen in het stroma te liggen. Men kan spreken van een plexiforme tumor, in de mazen waarvan veel lymfocyten zijn gelegen. Tenslotte zullen door voortgaande groei grote tumoren ontstaan, soms met necrosen, waardoor de praëxistente structuren geheel zullen worden vervangen. In sommige gevallen is er sprake van een meer diffuse groei van grote, meest

ronde reticulaire elementen, die onderling samenhangen of ook apart kunnen liggen. Hierbij treffen wij enkele reuscellen aan. Wij mogen aannemen dat er dan sprake is van onvolledig gedifferentieerde typen. De cellen van de FOSSEN-tumor zijn tamelijk groot en bleek, de hoeveelheid cytoplasma is wisselend groot. De vorm der cellen is rond of langgerekt ovaal (6-18 μ lang, soms nog groter), of polygonaal. De kernen wisselen in grootte. Meestal zijn zij groot, blazig en hypochromatisch. Het aanwezige chromatine is fijn verdeeld over de kern, alleen hier en daar korrelig verdicht; het meeste chromatine ligt echter tegen de kernmembraan aan, die verbreed lijkt en duidelijk zichtbaar is. Er zijn één of twee kleine, doch goed herkenbare nucleoli. Al met al kernstructuren, die karakteristiek zijn voor reticulumcellen. Het aantal mitosen wisselt, nu eens ziet men er slechts weinig, dan weer zijn zij in grote getale te vinden. Bij zilverimpregnatie zien wij in de soliede tumorstrengen praktisch geen reticulinevezels. Wij hebben hier dus kennelijk te maken met een tumor, die geen of althans weinig reticulinevezels produceert, terwijl het toch bekend verondersteld mag worden, dat de vorming van reticulinevezels juist een wezenlijk kenmerk van de reticulosarcomen in het algemeen is. De FOSSEN-tumoren bezitten deze eigenschap in veel mindere mate.

De genese van de reticulaire en collage vezels is nog een omstreken gebied. Men neemt wel aan, dat zij of in het cytoplasma der cellen, of in de intercellulaire substantie gevormd worden, in beide gevallen door een actief celproces. Volgens MAXIMOW-BLOOM ontstaan de fibrillen extracellulair waarschijnlijk onder invloed van door uit het cellichaam uitgescheiden chemische stoffen. De reticulinevezels worden door vele onderzoekers, waaronder MAXIMOW, BLOOM en WOHLBACH, als praecollagene vezels beschouwd. De collage vezels zouden ontstaan door samenbundeling van de reticulinevezels (BUCHER). Ondanks bovengenoemde beperking wat betreft het voorkomen en het wezen van de reticulaire vezels kunnen wij ons met EFSKIND verenigen, dat deze vezels, die wij met de kleurmethode van GÖMÖRI bij gevallen van reticulosarcom kunnen aantonen, hun ontstaan danken aan een specifieke celfunctie. Volledigheidshalve dienen wij aan het slot van de histologische beschrijving van de FOSSEN-tumoren nog te vermelden, dat zo nu en dan bij microscopisch onderzoek naast het tumorweefsel ook tuberculeuze veranderingen worden waargenomen. Een argument voor een eventuele samenhang tussen beide processen is echter nooit geleverd en deze is ook niet aannemelijk. Tuberculeuze infecties van de halslymfklieren zijn een zo frequent gebeuren, dat het voorkomen van dit ontstekingsproces en de

tumor geredelijk als een toevallige coïncidentie verklaard kan en mag worden.

Histogenese:

Aangezien het reticulair weefsel (hieronder begrepen het reticulo-endotheel van de lymphkliersinussen) normaliter de eigenschap van vorming van reticulinevezels in ruime mate bezit, is het onverwacht in de groep der reticulosarcomen de weinig of geen reticulinevormende FOSSEN-tumoren als ondervariant gerangschikt te zien. Toch is hun reticulair afkomst duidelijk, o.a. omdat de tumorkernen nog in verschillende opzichten op de kernen van het reticulum gelijken: weinig chromatine, duidelijke nucleoli en kernmembraan; ook in hun syncytiaal karakter verloochenen de tumoren hun afkomst niet. Bij de FOSSEN-tumoren is blijkbaar een dusdanige anaplasie opgetreden, dat de eigenschap van reticulinevorming verloren is gegaan.

Een andere verklaring voor het feit, dat de FOSSEN-tumoren zo vezelarm zijn, zou kunnen zijn dat zij uitgaan van reticulair elementen, die normaliter praktisch geen reticulinevezels vormen. Men spreekt dan wel van ongedifferentieerde reticulumcellen. Wanneer zich uit deze cellen tumoren ontwikkelen, zouden dit gezwellen kunnen zijn, waarbij reticulinevezels niet of nauwelijks worden geproduceerd.

De histologie en de histogenese resumerende, kunnen wij stellen dat de structuur van de FOSSEN-tumoren er op wijst, dat het gezwellen zijn van mesenchymale aard, waarbij zich de bijzonderheid voordoet, dat de structuren meestal – niet altijd – organoïd zijn. Tot dusver zijn geen steekhoudende argumenten aangevoerd om deze als epitheliaal van herkomst te zien. Hierop komen wij nog terug, wanneer wij nader onze visie op de SCHMINCKE-tumoren geven. Aan de FOSSEN-tumoren ligt een reticulo-endotheliale afkomst ten grondslag, want wij weten dat bij het reticulo-endotheel zowel een histoïde als een organoïde bouw door elkaar kan voorkomen. De tumor verdient in dit geval de naam reticulo-endotheliosaroom, in welke samenstelling het tussenvoegsel „endothelio” de laatste jaren op de achtergrond is geraakt, zoals eerder werd vermeld.

Localisatie:

Thans komen wij aan de vraag of deze tumoren primair in de lymphklieren ontstaan of dat er ook sprake kan zijn van een metastatische gezwellengroei, dus met een primaire localisatie elders. De tumoren kunnen n.l. zo op een carcinoom gelijken, dat men geneigd is ze als metastasen van een

tumor, ergens verborgen in de nasopharynx, te beschouwen. Deze nasopharynx-tumoren zijn bijna altijd epipharyngeaal gelocaliseerd. In enkele gevallen wordt inderdaad een primaire tumor aldaar gevonden, in andere gevallen echter niet; doch ook dit geeft nog niet altijd een redelijke verklaring van de situatie. Het kan n.l. voorkomen, dat een tumor in de neuskeelholte, vanwege zijn nog geringe grootte, aanvankelijk niet gediagnostiseerd wordt, maar later (na vele maanden) alsnog gevonden wordt; óf men kan met de mogelijkheid rekening houden dat de ontwikkeling van het nasopharynxgezwel zich eerst voltrekt in de periode wanneer er reeds grote halsklieren bestaan.

Wat betreft deze laatste mogelijkheid worden twee verschillende opvattingen verkondigd:

1. door Europese en Amerikaanse onderzoekers wordt wederom het zich pas later ontwikkelende nasopharyngeale gezwel als primair aangemerkt, waarbij er dus opnieuw sprake is van een naar de halsklieren gemetastaseerde tumor met een aanvankelijk nog onvindbare localisatie in de nasopharynx.
2. in Indonesië echter werd door FOSSEN en BONNE de mogelijkheid onder ogen gezien, dat de pharynx-tumoren wel eens *niet* de primaire tumoren zouden kunnen zijn, maar dat zowel bij patiënten met als zonder tumor in de neuskeelholte het gezwel primair in de halslymphklieren tot ontwikkeling zou komen en secundair langs de pharynxwand omhoog groeit en ter plaatse een tumorgroei doet ontstaan.

FOSSEN en BONNE hebben gegronde bezwaren tegen de onder 1 genoemde opvatting: wanneer men deze n.l. aanhangt, mag men verwachten dat, als uiteindelijk het gezwel in de nasopharynx gevonden wordt, de halsklieren veel groter in omvang zullen zijn en veel langer zullen hebben bestaan dan wanneer er sprake zou zijn van een primair ontstaan van de tumor in de halsklieren met een secundaire ingroei in de neuskeelholte. Deze verwachting blijkt nu, volgens FOSSEN, niet in overeenstemming met de feiten. In beide tumorgroepen (dus halslymphklier-tumoren met en zonder primaire localisatie in de nasopharynx) komen zeer grote halsgezwellen voor, die ongeveer even lang bestaan, en hierdoor wordt de door de Europese en Amerikaanse onderzoekers onder 1 verkondigde opvatting weerlegd.

De nasopharynx-tumor zal niet altijd duidelijk afgegrensd zijn van de hals-tumor. Vaak heeft deze laatste een dusdanige grootte, dat het niet onwaarschijnlijk is, dat het nasopharynxgezwel inderdaad ontstaan is door doorgroei van de halstumor in de neuskeelholte, hoewel dit niet meer te bewijzen is.

Zo zal volgens de onder 2 genoemde opvatting door tumorgroei langs de pharynxwand omhoog tenslotte de onderkant van de schedelbasis bereikt worden, van waaruit twee uitbreidingsmogelijkheden openstaan, n.l. een verder geleidelijke uitgroei over het gehele dak van de pharynx en een infiltratie in de benige schedel via de foramina in de schedelbasis. Het slijmvlies van het pharynxdak zal bij deze infiltratieve groei echter nog geruime tijd intact blijven, aangezien de tumor voornamelijk submucous voortgroeit. Uiteindelijk zal de mucosa aangetast worden, doch over een beperkt gebied; er treedt daarbij slechts weinig ulceratie op. Op tal van plaatsen is er dan ook alleen tumor in de submucosa te vinden, terwijl de mucosa zelf nog gaaf is. Daarentegen zou van een primair nasopharynxcarcinoom verwacht mogen worden dat het een kratervormig ulcus met opgeworpen randen zal vertonen, vooral wanneer het reeds langer zou bestaan.

De gehele problematiek betreffende de primaire localisatie van de FOSSEN-tumoren kan echter van secundair belang geacht worden, wanneer het volgende in overweging wordt genomen:

Net als in de halsstreek ligt ook in de neuskeelholte zeer veel lymfoïd weefsel en wel in de slijmvliezen, bekend staande onder de naam van „ring van WALDEYER”. Het lijkt niet aangewezen een onderscheid te maken tussen het lymphatische weefsel van de halsklieren en het lymphatische weefsel van de „ring van WALDEYER”. Men moet aannemen dat in beide onderdelen gezwellen kunnen ontstaan, uitgaande van het reticulair apparaat. Zo kan men stellen dat de primaire localisatie van de FOSSEN-tumoren zich zowel in de halsklieren, alsook in het lymphatische weefsel van de „ring van WALDEYER” kan bevinden.

Diagnose:

Het zal geen verwondering wekken, dat bij het reticulosarcoom type FOSSEN, over het voorkomen en de genese waarvan zulke tegenstrijdige meningen worden verkondigd, vaak een diepgaande differentiële diagnostiek nodig is. Wij noemen achtereenvolgens de volgende tumorprocessen:

1. de anaplastische niet-verhoornende carcinomen, die van plaatsepitheel uitgaan en die in de halslymphklieren metastaseren. Een carcinoom-metastase zal zich in den beginne manifesteren als een woekering van tumorcellen in de randsinussen, die het ter plaatse aanwezige lymphatische weefsel bij zijn verdere uitgroei zal vernielen, zonder dat de meer centraal gelegen delen van de lymphklier (de lymphatische pulpa)

alsnog aangetast zullen worden. Een reticulosarcoom echter ontstaat primair in de pulpa en vernietigt deze als gevolg van de groei, hetgeen uiteraard ook geldt voor een carcinoommetastase in een verder gevorderd stadium, waarbij de gehele praeëxistente lymphklierstructuur door het woekerende gezwel vervangen wordt.

2. ook het „transitional cell” carcinoom moet in de differentiële diagnostiek betrokken worden. Het zou ontstaan uit het „overgangs”epitheel van het nasopharynxslijmvlies en de slijmkliergangen óf uit plaveisel-epitheel, dat bij zijn maligne groei ophoudt intercellulaire bruggetjes te vormen en geen verhoorning of parelvorming toont, in welk geval het te beschouwen is als een ongedifferentieerd anaplastisch carcinoom. Met de vrij kleine parenchymcellen, die uniform van grootte zijn en de grote hyperchromatische kernen (overigens een niet constant verschijnsel) lijkt de tumor enerzijds vrij sterk op het lympho-epithelioom van SCHMINCKE en op het reticulosarcoom type FOSSEN, anderzijds op een carcinoma solidum simplex. Om het reticulosarcoom type FOSSEN van de „transitional cell” carcinomen te differentiëren zal niet altijd gemakkelijk zijn, hoewel de hypochromatische kernen van de cellen van de FOSSEN-tumoren steeds een markant punt van onderscheid blijven.
3. met andere primaire niet-reticulair tumoren in de halsstreek zal altijd rekening moeten worden gehouden. Deze gezwellen zijn voor een deel afkomstig van de speekselklieren, verder van de schildklier of van aberrant thyreoïdweefsel, en ook van branchiogene resten. De tumoren uit deze organen voortgekomen kunnen wel eens zo anaplastisch zijn, dat zij tot ernstige moeilijkheden bij de differentiële diagnostiek ten aanzien van de FOSSEN-tumoren aanleiding geven.
4. ook metastasen van een amelanotische melanotumor in de halsklieren zullen tot verwarring aanleiding kunnen geven.
5. de diagnose endothelioom (maligne vaatgezwel) is altijd hachelijk. De structuur is veel atypischer dan bij het angioom. Men vindt naast primitieve buisformaties ook partijen, waar de cellen tot brede solied groeiende velden gerangschikt zijn (zoals bij sarcomen). Deze enerzijds organoïde structuur (buisformaties), anderzijds histioïde groei is karakteristiek voor het endothelioom (DEELMAN). De histologische gelijkenis met vaatformaties zal wel vaak ontbreken en dus ook het bewijs dat het gezwel afgeleid is van vaatendotheel! Wanneer men zich houdt aan bovengenoemde criteria voor het endothelioom zal de differentiële diagnostiek van het reticulosarcoom type FOSSEN geen moeilijkheden opleveren.

Wij komen op de plaats die de SCHMINCKE-tumoren ten opzichte van de FOSSEN-tumoren innemen, nog nader terug in de slotconclusie. In het volgende hoofdstuk zullen onze eigen gevallen van het reticulosarcoom type FOSSEN en de tumor van SCHMINCKE-REGAUD ter sprake komen.

HOOFDSTUK III

EIGEN GEVALLEN

De in de hoofdstukken I en II beschreven tumoren komen zelden voor. In het archief van het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium werd onder het ingezonden operatie- en proefexcisiemateriaal slechts een 15-tal aangetroffen. Daarvan werden 8 gediagnostiseerd als organoïd gebouwde reticulosarcomen type FOSSEN, 4 als lympho-epitheliale gezwellen, 2 als endotheliomen en één als „transitional cell” carcinoom. Sectiemateriaal was niet voorhanden.

In het licht van de in de beide vorige hoofdstukken verkregen inzichten zijn de histologische praeparaten van bovengenoemde gevallen opnieuw door ons bestudeerd. De belangrijkste van de ter beschikking staande gevallen laten wij thans te zamen met de voornaamste punten uit de ziekte-geschiedenis volgen, waarbij wij nog willen opmerken dat het achterhalen van de klinische gegevens door het consulteren van de behandelende medici in een aantal gevallen helaas niet heeft opgeleverd wat wij hadden verwacht. Er wordt begonnen met de FOSSEN-tumoren.

GEVALLEN VAN RETICULOSARCOOM TYPE FOSSEN

Geval I

Klinische gegevens:

Patiënt D. is een 55-jarige fabrieksarbeider, die in Januari 1952 voor het eerst de heelkundige polikliniek bezoekt wegens pijn in de rechter arm en een wat pijnlijke, groter wordende zwelling rechts aan de hals, die hij sinds een maand bemerkt heeft. Anamnesticus worden aan de tractus respiratorius, digestivus en urogenitalis geen afwijkingen vastgesteld. Slechts klaagt patiënt over een geringe dyspnoe d'effort. Tevoren zou hij altijd gezond zijn geweest.

Bij het onderzoek worden rechts aan de hals enkele duiveneigrote en meerdere kleine klieren gevonden, ook aan de linker kant worden enkele kleine kliertjes gevoeld. Verder worden geen klieren gevonden; de status generalis is zonder bijzonderheden, de keel-neus-oorarts vindt op zijn

gebied geen afwijkingen. Er wordt rechts één vast kliertje geëxtirpeerd en voor histologisch onderzoek naar de patholoog-anatoom opgestuurd. Naar aanleiding van de uitslag (reticulose of carcinoom) wordt besloten eerst te bestralen en daarna over te gaan tot extirpatie van het klierpakket rechts. In September 1952 is aan het einde van de bestraling rechts nog een kippeneigroot gezwel te voelen, doch links zijn geen klieren meer palpabel. Bij de daarop volgende operatie wordt het rechter klierpakket en bloc verwijderd en naar de patholoog-anatoom opgestuurd (uitslag: reticulosarcoom). Er zijn geen postoperatieve complicaties, behoudens wat paraesthesieën in de linker (!) 4e en 5e vinger.

In April 1953 is bij controle links supraclaviculair een boongroot, beweeglijk kliertje palpabel, dat ten behoeve van microscopisch onderzoek geëxtirpeerd wordt (uitslag: reticulosarcoom). Patiënt wordt wederom bestraald. Niettemin ontwikkelt zich in November 1953 bij het bovenste gedeelte van de linker M. sternocleidomastoideus een duiveneigrote zwelling, die niet met de huid en onderlaag vergroeid is; besloten wordt dit gehele linker klierpakket te verwijderen. Bij operatie blijkt de tumor tot aan de schedelbasis en achter de clavicula doorgesproeid te zijn; er wordt getracht zoveel mogelijk van de tumormassa te extirperen. Er zijn geen postoperatieve complicaties. Bij controle in Februari 1954 is geen recidief te voelen. Eén maand later wordt nu rechts aan de hals opnieuw een klierzwelling gevoeld. Na overleg tussen chirurg en radioloog wordt besloten niet opnieuw te opereren, doch over te gaan tot radiumimplantatie. Ondanks deze behandeling is patiënt tenslotte toch aan een algehele metastasering van het tumorproces aan de hals cachectisch te gronde gegaan.

In totaal werd dus drie maal materiaal van deze patiënt ingezonden. Ons microscopische onderzoek luidt als volgt:

Microscopie: T. 63768.

In het kliertje is een maligne tumorgroei. Deze is wat meer histoïd gebouwd dan wij bij de meeste gevallen van FOSSEN-tumoren kunnen waarnemen; toch worden ook hier tumorpartijen gezien, die in brede strengen en velden groeien, een echte alveolaire groei zien wij echter niet. Er zijn dus wel organoïde structuren in dit gezwel. De tumorstrengen groeien invasief en destructief ten opzichte van het praeëxistente lymphklierweefsel, dat tot smalle zomen tussen de tumorconglomeraten gereduceerd wordt.

De tumorcellen met hun grote, bleke kernen en de grote, duidelijk zicht-

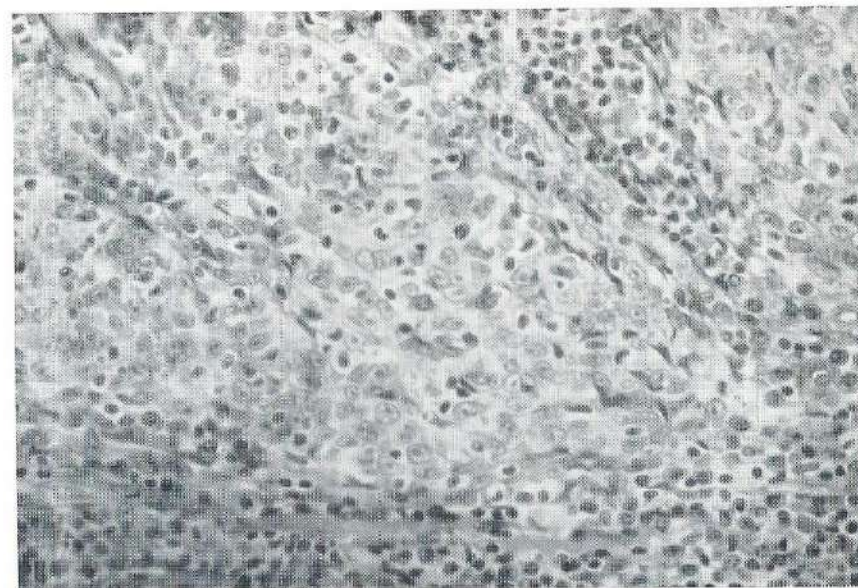


Fig. 1. Geval I (T. 63768). In de figuur ziet men de tumorgroei van de reticulaire cellen in brede strengen; aan de buitenkant worden deze strengen begrensd door lymphocyten. Celgrenzen zijn niet waarneembaar. De kernen zijn ongelijk groot; nucleolen zijn er vaak in te zien.

bare nucleoli laten zich gemakkelijk als reticulumcellen herkennen. De reticulumkernen liggen te midden van protoplasma, waarvan de afzonderlijke celgrenzen niet te herkennen zijn. De tumor vormt dus syncytia. De polymorfie der tumorkernen is opvallend, er worden slechts weinig mitosen gezien; kleinere, aan de periferie der strengen gelegen, afzonderlijk zichtbare cellen met meer hyperchromatische kernen en minder duidelijk herkenbare kernstructuren, zoals wij die in een aantal gevallen kunnen waarnemen, zien wij in dit geval niet.

Beschrijving van fig. 1: zie het onderschrift.

Conclusie:

Wij hebben hier te maken met een organoïd gebouwde reticulo-tumor. Het is een reticulosarcoom type FOSSEN.

Klinische gegevens:

Patiënt B. betreft een 15-jarige Belgische jongen. De anamnese leert ons het volgende: sedert 6 maanden klaagt patiënt over een toenemende trismus; deze kan door warmte gedeeltelijk opgeheven worden. Patiënt zou links aan de onderkaak een vergrote klier hebben gehad. Zijn gehoor is links sinds jaren verminderd, hij heeft vroeger een middenoorsteking links doorgemaakt.

Bij het onderzoek onder narcose wordt in de rhinopharynx een hard gezwel gevonden, dat lijkt uit te gaan van het pharynxdak en de gehele rhinopharynx opvult; de tumor bloedt bij aanraken – patiënt zou ook enkele malen bloed in de mond bemerkt hebben. De hardhorigheid blijkt van het gemengde type te zijn met overwegen van de binnenoorsteking; een zuivere geleidingsdoofheid ten gevolge van dichtdrukken van de buis van EUSTACHIUS door het gezwel wordt hierdoor uitgesloten. Beiderzijds wordt submandibulair een klein kliertje gevoeld. Aan de linker kant zou dit volgens patiënt vroeger veel groter zijn geweest. Van de laboratoriumgegevens vermelden wij nog dat patiënt 16000 leucocyten/mm³ in het perifere bloed heeft, de BSE bedraagt 13 mm in het eerste uur. De röntgenfoto's van de schedel tonen ter hoogte van de linker sinus ethmoidalis posterior en de sinus sphenoidalis een dichte sluiering, vermoedelijk door het tumorproces veroorzaakt. Bovendien is de binnenrand van de linker processus pterygoideus verdwenen, terwijl deze rechts goed te zien is. De linker sinus maxillaris is licht gesluierd. Bij operatie wordt na openen van de linker sinus maxillaris bovenin een klein poliepje gevonden. De achter- en bovenwand van de sinus zijn grotendeels verdwenen. De ethmoïdcellen en de sinus sphenoidalis zijn zonder afwijkingen. Het pharynxgezwel wordt verwijderd; het dak van de pharynx wordt zoveel mogelijk van tumor gereinigd. Het is een zeer bloederige ingreep.

Het postoperatieve beloop is zonder bijzonderheden. De trismus is sinds de ingreep wel verminderd, doch niet geheel verdwenen.

Een eerder genomen proefexcisie uit het tumorgebied (uitslag: lympho-epitheliaal gezwel) en het onderzoek van de later verwijderde tumormassa (uitslag: reticulo-endotheloom van FOSSEN) leveren nu het volgende histologische beeld op:

Microscopie: eerste inzending: proefexcisie rhinopharynx T. 55797.

Te midden van lymphoïd weefsel groeit een maligne tumorproces, dat op

de meeste plaatsen fraai alveolair gebouwd is en elders in de vorm van strengen voorkomt. De gevormde tumorconglomeraten grenzen zich scherp ten opzichte van de omgeving af en zijn opgebouwd uit cellen met licht eosinofiel protoplasma en polymorfe kernen, die nu eens rond tot ovaal, dan weer langgerekt tot polygonaal zijn. Het zijn chromatine-arme kernen met grote nucleoli. Celgrenzen zijn op de meeste plaatsen niet waarneembaar, zodat van een syncytiaal celverband gesproken mag worden. In het centrum van de tumorformaties is plaatselijk wat necrotisch verval opgetreden; er is vrij veel fibreus stroma. Wij zien in dit praeparaat weinig mitosen. Het gezwel groeit infiltratief en destructief in het nog slechts schaars aanwezige praeëxistente lymphoïde weefsel. Aan het praeparaat herkennen wij geen praeëxistente oppervlaktekant. Helaas is het materiaal nogal verknepen, zodat het zeer moeilijk is uit te maken of wij hier te doen hebben met een epitheliaal gezwel, in casu een lympho-epitheliale tumor, of met een mesenchymaal gezwel, met name het alveolair groeiende reticulosarcoom type FOSSEN.

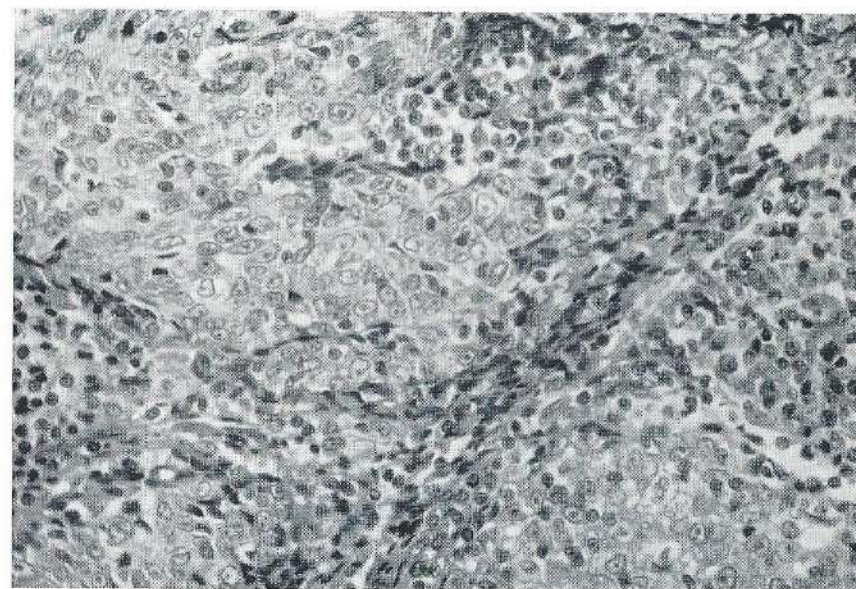


Fig. 2. Geval II (T. 55877). Het parenchym van de tumor is opgebouwd uit alveolair gerangschikte, samenhangende, licht gekleurde cellen met duidelijke nucleolen; protoplasmagrenzen ontbreken. De gevormde conglomeraten worden gescheiden door partijen lymphatische cellen en plaatselijk ook door een strook jonge mesenchymale cellen.

tweede inzending: rhinopharynx tumor T. 55877.

In het praeparaat vinden wij lymphatisch weefsel van normaal aspect. Tevens is hier sprake van een maligne woekeringsproces, waarbij de reticulumcellen als grote conglomeraten zijn terug te vinden, vaak rond van vorm. Op sommige plaatsen is de groei meer strengig.

Deze conglomeraten liggen vaak dicht bij elkaar. De reticulumcellen zijn ook hier weer zeer licht gekleurd, wat de kern aangaat. De kernmembraan is dun; er zijn duidelijke nucleolen. Vermoedelijk is ook hier weer syncytiaal verband tussen de cellen.

Aan de periferie van de conglomeraten zijn soms platte cellen gelegen. Het zijn cellen met een intensievere kernkleuring zonder kerntekening. Op tal van plaatsen zijn tussen de conglomeraten ook tamelijk grote cellen met grote kernen met weinig of geen kerndifferentiatie zichtbaar; wij zijn geneigd hierin een woekering van onrijpe cellen te zien. Er zijn in dit geval stellig weinig mitosen.

Beschrijving van fig. 2: zie het onderschrift.

Conclusie:

Na vergelijking met de eerder ingezonden biopsie T. 55797, blijkt dat er in beide gevallen sprake is van een gezwel, bestaande uit als reticulo-elementen goed herkenbare cellen, zodat de aanvankelijk op de biopsie T. 55797 gestelde diagnose lympho-epitheliale tumor gewijzigd dient te worden in reticulosarcoom type FOSSEN.

Geval III

Klinische gegevens:

Patiënt A. is een 45-jarige man, van wie slechts de volgende summiere klinische gegevens bekend zijn: rechts in de rhinopharynx bevindt zich een tumorproces, als gevolg waarvan een parese van de rechter verhemelteboog is ontstaan. Tevens heeft patiënt een vast aanvoelende, vergrote klier onder de rechter kaakhoek.

Op de Polikliniek Keel-neus-oorheelkunde wordt een proefexcisie genomen uit de tumormassa in de nasopharynx; de aanvankelijk gestelde pathologisch-anatomische diagnose luidde: mogelijk endothelioom.

Wanneer wij de histologische praeparaten opnieuw bekijken dan luidt ons verslag, op grond van de verkregen recente inzichten, als volgt:

Microscopie: T. 83847.

Wij hebben hier duidelijk te maken met een maligne groeiproces; wij kunnen parenchym en stroma onderscheiden. Het parenchym van de tumor groeit vaak in strengvorm, doch ook wel zuiver alveolair. Het is mogelijk dat de alveolaire groei geïmiteerd wordt door doorsneden van de strengvormige groei. De polymorfie van de tumor valt ongetwijfeld sterk op; het parenchym is opgebouwd uit cellen van reticulaire aard. Wij herkennen de reticulumcellen aan de flauw gekleurde, tamelijk grote kernen met dunne kernmembraan en één of meerdere nucleolen. Deze ongetwijfeld reticulaire cellen liggen vaak hoopsgewijs, soms slechts enkele bij elkaar, soms ook tot grotere veldjes op een hoopje gelegen. Het protoplasma herkennen wij niet duidelijk, vermoedelijk bestaat er een syncytium. Dit is echter niet de enige celsoort die aanwezig is in de alveolen, c.q. de strengen. Op veel plaatsen maakt het de indruk, alsof een tweede celsoort meer aan de buitenkant van de strengen is gelegen en hier vinden wij nog wel enkele mitosen. Er is hier een duidelijke kernpolymorfie, het proto-

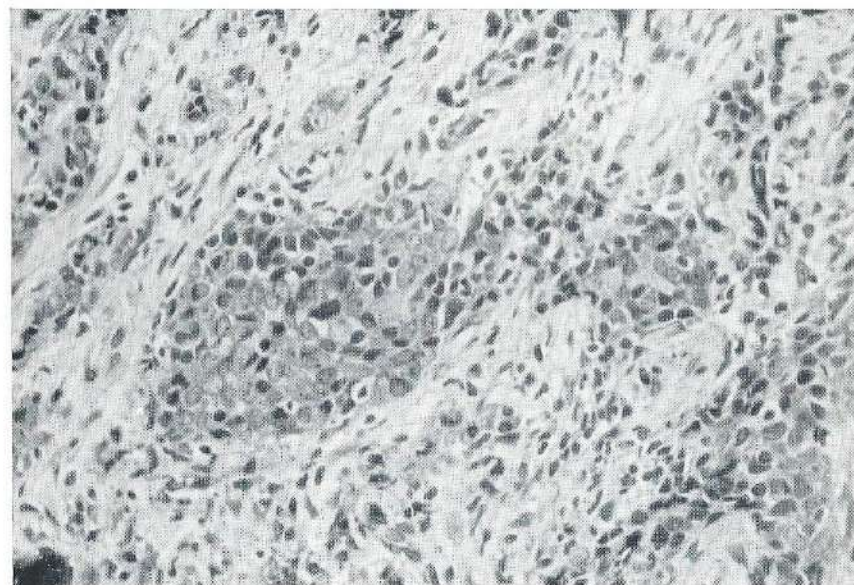


Fig. 3. Geval III (T. 83847). In de figuur ziet men een tumor met een duidelijk alveolaire groei; tussen de gevormde alveolen ligt veel mesenchym. In dit mesenchym liggen verspreide reticulumcellen; ook de alveolen zijn uit reticulumcellen opgebouwd. De donkere cellen, die men in de alveolen ziet, zijn vermoedelijk onrijpe reticulaire elementen.

plasma van deze cellen zien wij ook niet, doch het is wel duidelijk dat zij meer los van elkander zijn gelegen. Zij zijn veel donkerder gekleurd en kernstructuren zijn niet te herkennen. Wij willen met de mogelijkheid rekening houden dat de cellen van deze tweede soort onrijpe reticulumcellen zijn.

Beschrijving van fig. 3: zie het onderschrift.

Conclusie:

In dit geval kunnen wij stellen dat er sprake is van een alveolair groeiende, onrijpe tumor van reticulaire afkomst. De diagnose luidt dus: reticulo-sarcoom type FOSSEN.

Geval IV

Klinische gegevens:

Patiënte J. betreft een 62-jarige Belgische vrouw, bij wie klinisch en röntgenologisch een tumorproces links in de rhinopharynx gediagnosticeerd wordt. Bij de daarop volgende transpalatale resectie wordt een hard gezwel gevonden, dat slechts in brokken weggenomen kan worden. De tumor is doorgroeid tot op de laterale wand van het lichaam van de eerste wervel en is gedeeltelijk ingegroeid in de spierinsertie op de mediale zijde van het pterygoïd. Twee weken later wordt links aan de hals een zwelling zichtbaar, waarna tot röntgenbestraling wordt overgegaan. In de daarop volgende maanden gaat patiënte klagen over pijn in het achterhoofd, waarvoor zij met analgetica wordt behandeld. Enige tijd later wordt ter hoogte van de rechter schildklierkwab een diffuse zwelling zichtbaar, ongeveer tegelijkertijd treedt oedeem van de epiglottis en van de valleculae op. Vervolgens krijgt patiënte last van recidiverende neusbloedingen.

Ruim 5 maanden na het eerste onderzoek worden een abducensparese van het rechter oog en het syndroom van GRADENIGO door de neuroloog vastgesteld. Deze concludeert dat zich een pathologisch proces aan de schedelbasis bevindt met verlammingen in het gebied van de 5e en 6e hersenzenuw. Korte tijd later wordt patiënte wederom opgenomen in het ziekenhuis, waar zij al spoedig in cachectische toestand komt te overlijden. Het histologische onderzoek van een geëxstirpeerde halslymfklier (TA. 18047) en van weefselmateriaal uit de rhinopharynx (TA. 17763) laat zich als volgt beschrijven:

Microscopie: eerste inzending TA. 17763.

In de weefsels van de rhinopharynx is het gekomen tot een maligne groei van strengvormig of alveolair gerangschikte reticulaire elementen, herkenbaar aan de celkernen, die vrij bleek, groot en polymorf zijn en die bijna alle een duidelijk zichtbare grote nucleolus bezitten. Het spaarzame, licht eosinofiele protoplasma der cellen gaat zonder celgrenzen in elkan- der over, waarbij dus weer syncytia gevormd worden. De tumorstrengen gedragen zich ten opzichte van het omgevende praeëxistente weefsel als een infiltratief en destructief groeiend proces. Aan de periferie van de tumorstrengtjes en de alveolen vinden wij wederom kleinere cellen met meer geallongeerde, hyperchromatische kernen, zonder duidelijke kern-structuren. Wij menen deze kleinere cellen te mogen beschouwen als onrijpe elementen, die in een later stadium worden tot syncytiaal samenhangende cellen met grote, bleke kernen, zoals die zich meer in het centrum van de strengen en alveolen bevinden.

tweede inzending TA. 18047.

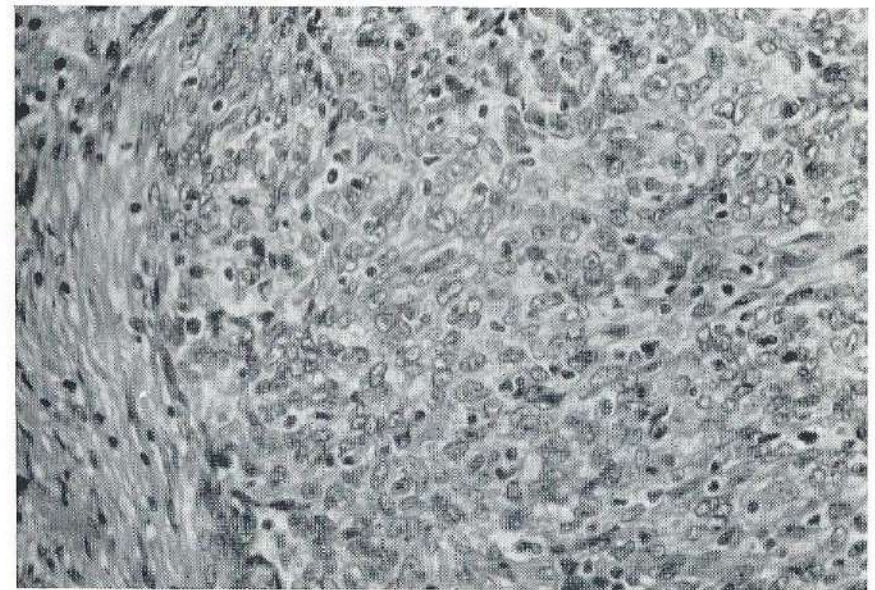


Fig. 4. Geval IV (TA. 18047). In de figuur ziet men een groot complex van reticulumcellen met hun karakteristieke vorm en met wederom bleekgekleurde kernen met fraaie nucleolen. Aan de linker kant van de figuur bevindt zich een strook mesenchym.

Het betreft een recidief van het onderzoek TA. 17763. Grote gedeelten van de lymphklier worden ingenomen door het infiltratief en destructief groeiende tumorproces, dat een duidelijke gelijkenis toont met de tumorgroei, boven beschreven in de rhinopharynx. Wij zien brede soliede velden van tumorcellen in syncytiaal verband met grote, bleke, polymorfe kernen, die een grote nucleolus bezitten.

In de lymphklier is bovendien veel indifferente ontsteking, waarbij duidelijke secundaire follikels aan de dag treden.

Al met al is van normaal lymphatisch weefsel in de praeparaten weinig meer terug te vinden. Het valt op dat er vrij veel op lymphocyten gelijkende cellen zijn, die zich nog te midden van de tumorconglomeraten bevinden. Men moet er wellicht rekening mee houden dat dit de onrijpe reticulair cellen zijn, zoals boven beschreven in de rhinopharynx.

Beschrijving van fig. 4: zie het onderschrift.

Conclusie:

Zowel op de biopsie uit de nasopharynxtumor als op de geëxstirpeerde halsklier moet de diagnose luiden: onrijpe, ongedifferentieerde, organoïd gebouwde reticulo-tumor, in casu reticulosarcoom type FOSSEN.

Geval V

Klinische gegevens:

Patiënt H. is een 62-jarige man, die in slechte algemene toestand in de Neurologische Kliniek opgenomen wordt met laesies van de 5e, de 8e, de 9e en de 10e hersenzenuw. Achter de linker M. sternocleidomastoïdeus zijn vaste kliertjes palpabel.

Er moet hier sprake zijn van een maligne proces aan de schedelbasis, zonder dat een primaire localisatie alsnog bekend is.

Er wordt een proefbiopsie van één van de lymphkliertjes verricht, waarvan het pathologisch-anatomische verslag als volgt luidt:

Microscopie: TA. 6845.

De gehele lymphklier is doortrokken met een grillige soliede, strengvormige groei, die zich plaatselijk ook wel alveolair voordoet. Deze strengen en nesten zijn opgebouwd uit syncytiaal samenhangende cellen met grote, tamelijk bleke, zeer polymorfe kernen, die alle een duidelijk zichtbare

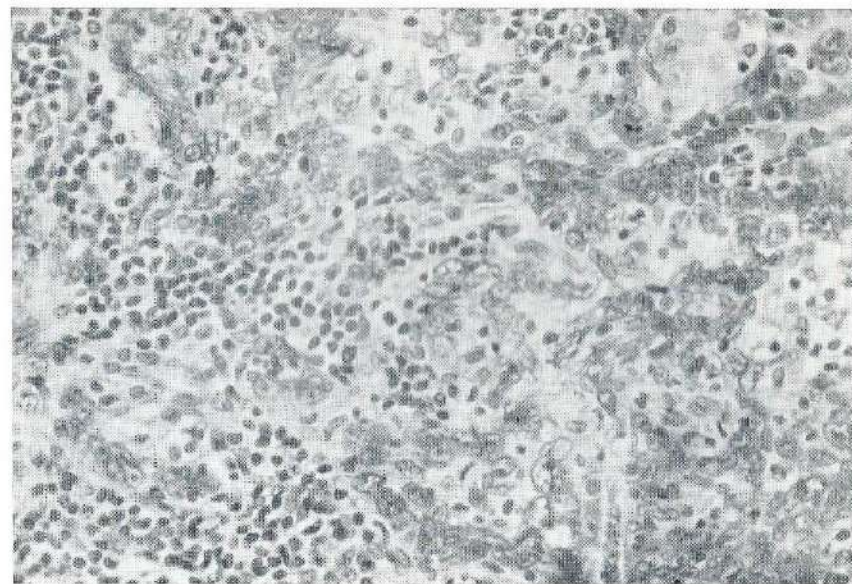


Fig. 5. Geval V (TA. 6845). Een reticulair tumor met fraaie rangschikking der cellen in streken en banden. Aan de randgebieden van de figuur nogal wat lymphocyten met enkele reticulumcellen ertussen gelegen.

grote nucleolus bezitten. De cellen zijn als zodanig als reticulumcellen te herkennen. Er is hier sprake van een maligne tumorgroei, aangezien de tumorstrengen en -nesten zich infiltratief en destructief ten opzichte van het praeëxistente lymphatische weefsel gedragen. Intacte lymphklierstructuren worden nog slechts in het gebied der randsinussen gezien. Kleine hoopjes lymphocytair elementen vinden wij hier en daar nog aanwezig tussen de nesten van reticulumcellen.

Opvallend in dit geval is de sterke polymorfie der tumorcellen; ook zijn er meer mitosen dan wij in de vorige gevallen zagen.

Beschrijving van fig. 5: zie het onderschrift.

Conclusie:

Op grond van bovenstaande beschrijving zal de diagnose van dit geval luiden: „als een carcinoom groeiende” maligne reticulo-tumor: reticulosarcoom type FOSSEN.

Klinische gegevens:

Patiënt G. is een 41-jarige man, die in December 1959 zijn oogarts bezoekt wegens een jeukend gevoel onder het linker oog en een geleidelijk toenemende gevoelloosheid van de linker wang. In April 1960 wordt het wazig voor zijn linker oog; ook de gezichtsscherpte gaat links langzaam achteruit, tot hij in October 1960 nog slechts het verschil tussen licht en donker kan waarnemen. Via de oogarts wordt patiënt met de diagnose neuritis retrobulbaris links in de Oogheekundige Kliniek opgenomen.

Bij opname worden anamnestic, behalve een verblijf in een sanatorium in 1945 wegens een vermoedelijk tuberculeus longproces en een kaakoperatie in 1960, geen verdere bijzonderheden gevonden; evenmin bij het algemene onderzoek. Bij het oogheekundige onderzoek worden links aan de conjunctiva, de sclera, de cornea, de voorste oogkamer en de iris geen bijzonderheden gezien. Het linker oog staat wat naar beneden gekeerd, de pupil is rond, doch ook wat naar beneden gericht. De visus is links 0, de fundus is zonder bijzonderheden. Patiënt klaagt over paraesthesieën in het gebied van de linker wang, dat bij onderzoek duidelijk hypaesthetisch blijkt te zijn. Alle laboratoriumonderzoekingen vallen normaal uit. Bij linkszijdige carotisarteriografie blijkt zich in het voorste gedeelte van de middelste schedelgroeve een vaatarm, klein, ruimtebeperkend proces te bevinden. Op de röntgenfoto wordt een aanmerkelijke vergroting van het linker foramen rotundum, een te wijde linker fissura orbitalis superior, een wat rafelige linker processus clinoideus anterior en een vergroting en onregelmatige begrenzing van het linker foramen opticum gezien.

Op vermoeden van een ruimte-innemend proces, dat de linker N. opticus en de linker N. infraorbitalis aangetast heeft, wordt patiënt voor exploratie van dit proces overgeplaatst naar de neurochirurgische afdeling. Bij operatie komt aan de basis van de middelste schedelgroeve een tumor à vue met het aspect van een meningeoom, dat lijkt uit te gaan van de dura ter plaatse van de linker fissura orbitalis superior en mediaal vergroeid is met de sinus cavernosus en waarschijnlijk ook tegen de linker A. carotis interna is aangelegd. De tumor is inoperabel en er wordt volstaan met een proefexcisie uit de tumormassa. Het postoperatieve herstel is zonder complicaties. Als therapie wordt rotatiebestraling aanbevolen. Patiënt wordt hiervoor opnieuw in de Oogheekundige Kliniek opgenomen. In vergelijking met de prae-operatieve foto's tonen nieuwe schedelfoto's weinig veranderingen. Eén jaar na de operatie vindt de oogarts bij con-

trole enige passieve beperking van de oogbewegingen naar links, een visus links van 0, en een duidelijke exophthalmus links; het linker oog staat lager dan het rechter. De röntgenfoto's tonen wederom een verwijding van het linker foramen opticum, van de fissura orbitalis superior links en van het linker foramen rotundum. De achterste begrenzing van de linker orbita is iets atrofisch, de achterste ethmoïdcellen tonen links een minder goede vulling. Een foto van de schedelbasis toont een progressieve destructie van de punt van het linker os petrosum.

Er is dus een duidelijke progressie in dit proces. Met de bestraling wordt voortgegaan. Patiënt voelt zich inmiddels uitstekend; alleen zijn linker oog is geheel blind.

Medio 1962 is onder invloed van de bestraling de zwelling achter het linker oog sterk teruggedaan. Patiënt is weer volledig aan het werk en heeft weinig klachten. De aetiologie van dit klinisch duistere, doch kennelijk sterk radiosensibele proces binnen de schedelbasis wordt duidelijk bij het histologische onderzoek van de proefbiopsie uit het door de neurochirurg aangetroffen „meningeoom”.

Microscopie: TA. 24305.

De praeparaten tonen een celrijk weefsel, dat voor het merendeel bestaat uit kleine, op lymphocyten gelijkende cellen. Te midden hiervan gelegen zijn conglomeraten van grotere cellen, die nu eens alveolair, dan weer trabeculair gerangschikt zijn. Deze celsoort heeft grote, nogal eens ovale, meest zeer bleke kernen, die veelal één of twee grote nucleoli laten zien. Zij tonen een duidelijke polymorfie. Het protoplasma van deze in conglomeraten bijeen gelegen cellen is zeer licht eosinofiel; afzonderlijke celgrenzen kunnen wij ook hier bijna niet vaststellen, zodat het bestaan van een syncytiaal celverband aannemelijk wordt. Dit syncytium met zijn grote bleke kernen toont duidelijk een reticulair afkomst.

Het is tumorweefsel, dat infiltratief en destructief in de omgeving groeit. Tussen en ook te midden van de tumorconglomeraten zien wij de reeds boven vermelde kleinere, op lymphocyten gelijkende cellen. De tumor-alveolen en strengen zijn in het algemeen vrij scherp ten opzichte van de omgeving begrensd, nogal eens door stroken, bestaande uit vezelig bindweefsel (fig. 6).

Mitosen zien wij hier slechts bij uitzondering; ook worden nergens regressieve veranderingen in het parenchym van de tumor gezien.

Er worden nog andere structuren in de praeparaten waargenomen: op enkele plaatsen zijn duidelijk tuberkels te zien, opgebouwd uit epitheloïde

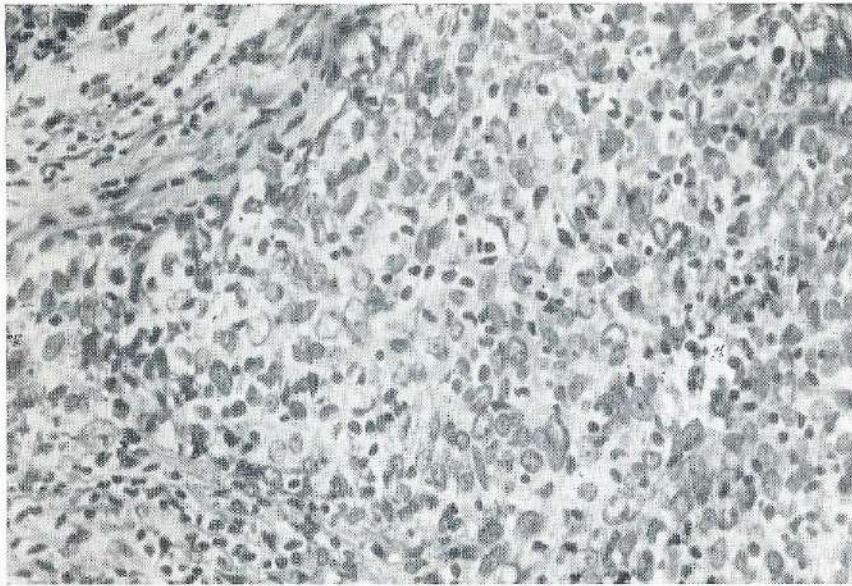


Fig. 6. Geval VI (TA. 24305). Een grote ophoping van reticulaire cellen met fraaie nucleoli; de celgrenzen zijn plaatselijk zwak te zien. In de linker bovenhoek van de figuur een partij mesenchym.

cellen met soms enkele reuscellen van het type LANGHANS er bij gelegen. Centraal in deze tuberkels is plaatselijk necrose opgetreden.

Beschrijving van fig. 6: zie het onderschrift.

Conclusie:

Er is hier sprake van twee gelijktijdig voorkomende pathologische processen: een organoïd gebouwd reticulosarcoom (het reticulosarcoom type FOSSEN) en tuberculose.

GEVALLEN VAN OORSPRONKELIJK ALS LYMPHO-EPITHELIOM IN DE NASOPHARYNX, DE TONSILLEN EN DE THYMUS GEDIAGNOSTISEERDE TUMOREN

Geval VII

Klinische gegevens:

Van patiënte K., een 78-jarige vrouw, weten wij slechts dat zij lijdende is aan een tumor in de nasopharynx, die tot een matige bloeding aanleiding

heeft gegeven. De eerste maal dat een proefexcisie uit dit gezwel naar de patholoog-anatoom voor microscopisch onderzoek wordt opgestuurd, kan deze niet tot een zekere diagnose komen, het lijkt granulomateus weefsel te zijn. Op enkele dagen later ingezonden materiaal, afkomstig van het rhinopharynxgezwel, wordt de voorlopige diagnose lympho-epitheliale tumor gesteld. Bij het bestuderen van de histologische praeparaten van het tumorweefsel van deze patiënte merken wij het volgende op:

Microscopie: biopsieën T. 63070 en T. 63151.

Te midden van veel lymphoïd weefsel liggen ten opzichte van de omgeving vrij slecht begrensde, onregelmatig gevormde, soliede strengen, velden en vooral nesten tumorcellen met alle karakteristika van reticulumcellen, n.l. grote cellen met vrij weinig, licht eosinofiel gekleurd protoplasma en grote, hoekige, polymorfe, bleke kernen met een ijl chromatinenetwerk en een duidelijk zichtbare, grote, donker gekleurde nucleolus. Plaatselijk hebben deze cellen van het reticulo-type nogal geleden door schrompeling. Nu eens zijn de afzonderlijke celgrenzen nog juist zichtbaar, dan weer liggen de cellen kennelijk in syncytiaal verband. De tumorstrengen treden

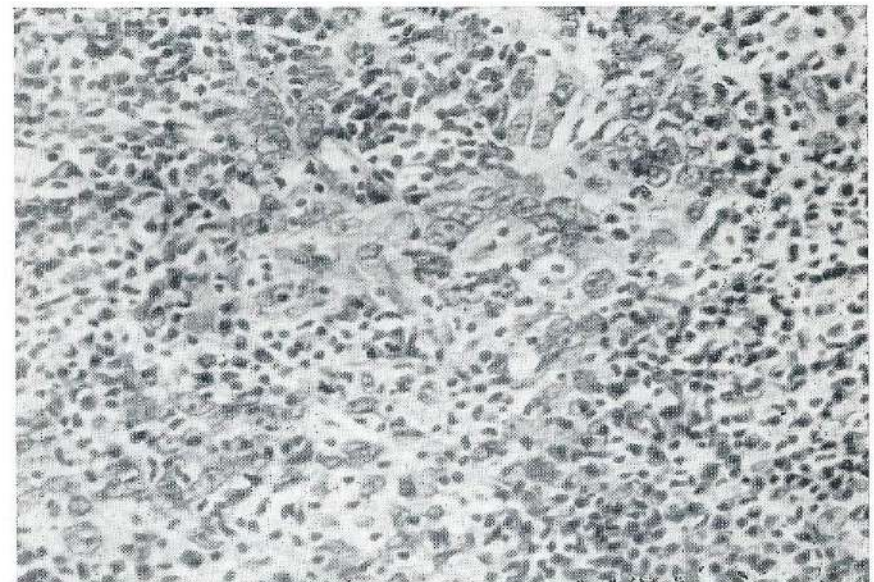


Fig. 7. Geval VII (T. 63070). De tumor was oorspronkelijk gediagnostiseerd als een lympho-epitheliom. Deze zienswijze hebben wij verlaten, omdat in de structuur duidelijk een wat grillige woekering van reticulumcellen te herkennen valt.

met elkaar in verbinding en groeien duidelijk infiltratief in het praeëxistente lymphoïde weefsel van de rhinopharynx. Enkele mitosen worden waargenomen. Er is weinig tot geen necrose in deze tumor. Bepaalde differentiaties zijn er niet. Het is geen metastatische tumor, want een dergelijk proces groeit niet op deze wijze in het lymphatische weefsel. Na kleuring op reticulinevezels blijken zich in de gezwellformaties dergelijke fibrillen praktisch niet voor te doen, zodat van een afibrillaire tumor gesproken mag worden, hetgeen past in het kader van de door ons eerder besproken FOSSEN-tumoren.

Beschrijving van fig. 7: zie het onderschrift.

Conclusie:

De tumor is een reticulair gezwel, zoals deze voorkomen in het rijkelijk voorhanden zijnde lymphatische weefsel van de rhinopharynx. De diagnose lympho-epitheliaal gezwel moeten wij op grond van bovenstaande histologische bevindingen afwijzen, aangezien de cellen, die het parenchym van de tumor uitmaken, geen anaplastische epitheelcellen zijn, doch duidelijk als reticulo-elementen zijn te herkennen. Het aanwezige lymphatische weefsel behoort dan ook niet tot het parenchym van het gezwel, doch is het praeëxistente weefsel van de „ring van WALDEYER”. Wij hebben hier te doen met een alveolair groeiend reticulosarcoom type FOSSEN.

Geval VIII

Klinische gegevens:

Patiënt L. is een 82-jarige man, die met pijn beiderzijds in de hals en met steken in het gehele hoofd in het ziekenhuis wordt opgenomen. Bij onderzoek wordt een nog vitale man aangetroffen met beiderzijds achter de M. sternocleidomastoideus ter hoogte van de kaakhoecken een pruingrote, vast aanvoelende lymphklier, die niet met de huid vergroeid, beweeglijk en iets drukpijnlijk is. Verder worden nergens lymphomen of andere afwijkingen gevonden, met name zijn in de pharynx geen tumoren aantoonbaar. Van de laboratoriumgegevens vermelden wij de volgende: de BSE bedraagt 25 mm in het eerste uur; het ureumgehalte in het bloed is 650 mg/L. Overigens is het onderzoek van bloed en urine zonder bijzonderheden. Bij gefractioneerd maagonderzoek worden normale zuurwaarden gevonden. De röntgenfoto's van maag en duodenum tonen geen afwijkingen. De röntgenfoto van de thorax laat een verbreding van de

vaatschaduw zien. Er is geen aanwijzing voor een mediastinaal tumorproces. Het ECG toont een matige linksoverweging.

Nadere gegevens omtrent het verdere ziekteverloop van deze patiënt ontbreken. Er wordt twee maal materiaal, verkregen door proefbiopsieën van de vergrote halsklieren, naar de patholoog-anatoom opgestuurd voor histologisch onderzoek. De eerste maal kon geen zekere diagnose worden gesteld, de uitslag luidde reticulosarcoom, M. HODGKIN of thymoma. De tweede maal, 2 maanden later, wordt de diagnose gesteld op lympho-epitheliale tumor.

Wanneer wij de praeparaten opnieuw bekijken, dan luidt ons microscopische verslag:

Microscopie: biopsieën T. 90318 en T. 91378.

Er is in deze lymphklier sprake van een kwaadaardig tumorproces dat groeit in de vorm van grote nesten en strengen, die zich opvallend scherp ten opzichte van de omgeving afgrenzen. Deze strengen, die plaatselijk

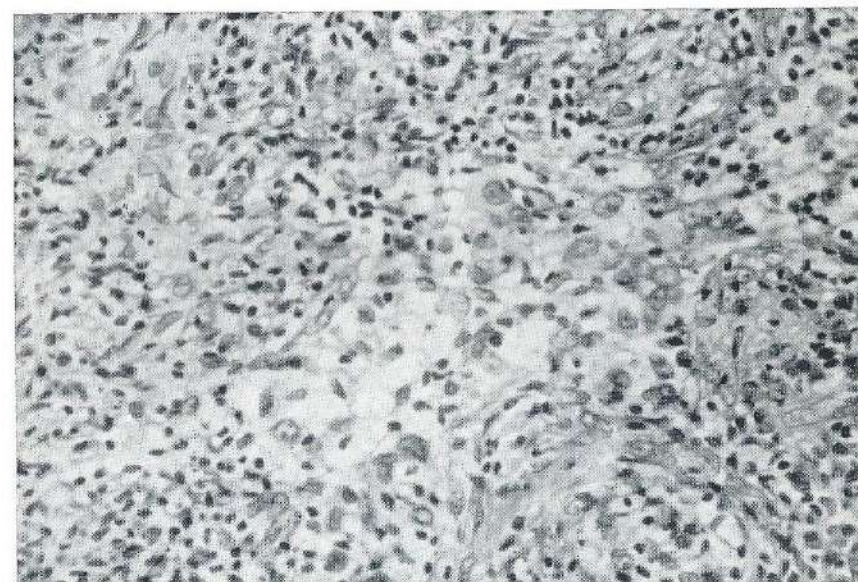


Fig. 8. Geval VIII (T. 90318). In het centrum van de figuur een haard met een grillige uitbreiding, opgebouwd uit reticulumcellen. De reticulaire structuur met zijn protoplasmatische uitlopers is hier bijzonder duidelijk te zien. Ook dit geval was oorspronkelijk als lympho-epitheliaal gezwel gediagnostiseerd. Er komen in dit gezwel ook partijen voor, waar het reticulaire verband minder duidelijk is.

anastomoserende, en de nesten zijn opgebouwd uit een grote massa cellen met een wisselende hoeveelheid protoplasma; de celgrenzen zijn niet waarneembaar, zodat hier gesproken mag worden van een zeer kernrijk syncytium. De kernen zijn bleek, de vorm is rond, ovaal tot polygonaal, er is veel polymorfie. Er is een ijl, doch nog goed zichtbaar chromatinenetwerk in de kern en een grote nucleolus. Het zijn als zodanig herkenbare reticulaire elementen.

In het centrum van de tumornesten en -velden is plaatselijk necrotisch verval opgetreden. Het gezwelparenchym wordt plaatselijk door fibreus stroma begeleid. Wij zien nogal wat mitosen. Plaatselijk zijn nog resten van het lymphatische weefsel met secundaire follikels, elders zijn de praexistente structuren geheel verdwenen door de nest- en bandvormige uitbreiding van de tumor. Bij de kleuring op reticulinevezels blijkt zich plaatselijk in de tumorformaties een fijnvezelig netwerk te bevinden, doch in het algemeen is dit een tumor, die slechts weinig fibrillen vormt.

Beschrijving van fig. 8: zie het onderschrift.

Conclusie:

Wij menen dat hier sprake is van een kwaadaardig woekeringsproces van reticulaire elementen, zodat voor de oorspronkelijk gestelde diagnose lympho-epitheliale tumor geen plaats meer is.

De tumor toont een histologisch beeld dat identiek is aan de eerder door ons beschreven FOSSEN-tumor.

Geval IX

Klinische gegevens:

Patiënte M. is een 53-jarige vrouw met beiderzijds vergrote, vast aanvoelende lymphklieren in de hals. Een proefexcisie uit één van deze klieren wordt ter beoordeling aan de patholoog-anatoom voorgelegd, die aanvankelijk de diagnose stelt op carcinoom, dus op een metastatisch tumorproces. Drie weken later wordt bij patiënte een gezwel in de rhinopharynx gediagnostiseerd. Een hieruit genomen proefbiopsie levert de pathologisch-anatomische diagnose endothelioma solidum op. Bij ons onderzoek van de praeparaten van deze patiënte vinden wij:

Microscopie: eerste biopsie: T. 68602.

In de lymphklier is een kwaadaardig woekeringsproces opgetreden, nu

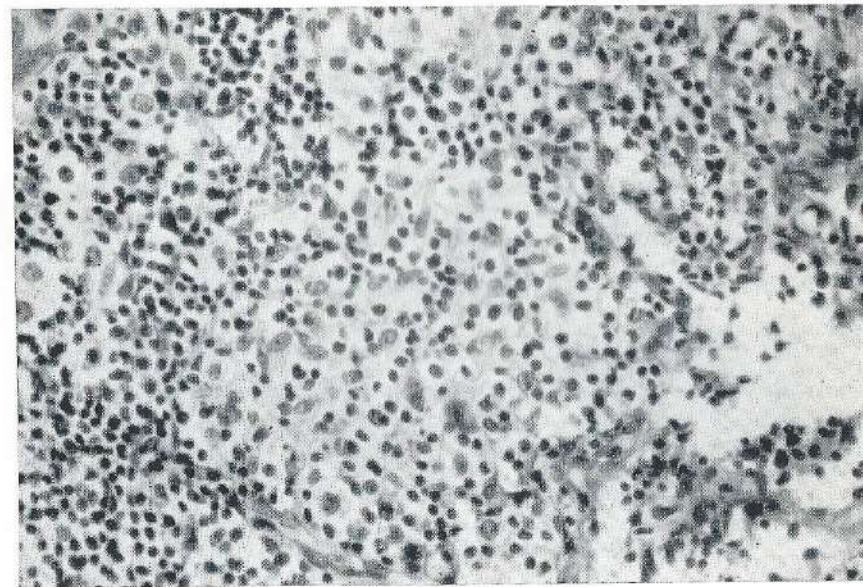


Fig. 9. Geval IX (T. 68602). In de figuur is een haardvormig gebied, waarin zich een vrij klein aantal reticulumcellen bevindt, waartussen een min of meer dichte uitzaaiing van lymphocyten wordt aangetroffen.

eens groeiend in grote velden, soms met necrotische centra, dan weer duidelijk in strengvorm en op weer andere plaatsen in alveolair verband. Het is een zeer polymorfcellige tumor, opgebouwd uit grote cellen met weinig protoplasma en grote, vrij bleke kernen met grote, duidelijk zichtbare nucleolen. Het zijn als reticulaire elementen herkenbare cellen. Nadere differentiatie ontbreekt. De tumorvelden en -strengen bestaan uit cellen, die in syncytiaal verband gelegen zijn, want onderlinge celgrenzen zijn er niet in herkenbaar. Op de meeste plaatsen is de begrenzing van het tumorparenchym zowel ten opzichte van de necrose, als ten opzichte van het lymphatische weefsel scherp. In enkele tumornesten bevinden zich lymphocyten tussen de reticulumcellen.

tweede biopsie: T. 68907.

Onder het slijmvlies van de rhinopharynx liggen eveneens grote nesten van meer of minder gezwollen reticulaire cellen. Dit gezwel groeit ook hier plaatselijk – vooral in de randgebieden – strengsgewijs en vormt dan grote complexen met weinig stroma. Dit tumorproces, dat een sterke gelijkenis toont met het bovenbeschreven lymphkliergezwel, is opgebouwd uit spoel-

vormige cellen met grote, onregelmatige, wat meer hyperchromatische kernen. Deze wat epitheloïde cellen zijn niettemin van reticulair afkomst. De in syncytiaal verband gelegen tumorconglomeraten worden omgeven door weinig lymfoïd weefsel, waarin enkele ontstekingscellen liggen. Op de grens van tumor en necrose tonen de cellen een palissaderangschikking. Bij de kleuring op reticulinevezels blijken wij in beide gevallen te maken te hebben met een praktisch afbrillair tumorproces.

Beschrijving van fig. 9: zie het onderschrift.

Conclusie:

Er is hier sprake van een in nestvorm, alsook strengsgewijs groeiende, soms op een carcinoom gelijkende tumor van reticulair oorsprong, die wij hebben leren kennen als de FOSSEN-tumor. Een lymfo-epitheliaal gezwel noemen wij dit niet.

Geval X

Klinische gegevens:

Patiënte N. is een 21-jarige Chinese vrouw, die onder de klinische diagnose chronische tonsillitis en granuloom (?) in een ziekenhuis in het toenmalige Batavia wordt opgenomen. De anamnese van deze patiënte hebben wij niet kunnen achterhalen.

Bij onderzoek wordt achter de rechter achterste pharynxboog, op de zijwand van de pharynx dus, een granulatie-achtige massa gevonden, die zich uitstrekt van de naso- tot en met de oropharynx, en die bij het verwijderen aanleiding geeft tot een geringe bloeding. De klinische gegevens vermelden verder nog dat beide tonsillen vrij los in hun „mazen” zitten. Er zijn geen aanwijzingen voor tuberculose of lues; de WaR is negatief en de röntgenfoto van de longen toont geen bijzonderheden. Het histologische onderzoek van het ingezonden granulomateuze weefsel uit de pharynx brengt het volgende aan het licht:

Microscopie: biopsie T. 63052.

In de tonsil vinden wij gezwelgroei, uitgaande van het oppervlakkige epitheel. Deze infiltratieve en destructieve groei in het eronder liggende lymfoïde weefsel is nu eens duidelijk papilliform, dan weer in de vorm van nesten en strengen van atypische epitheliale cellen. Het oppervlakte-epitheel is ondanks de dieptegroei veelal nog intact gebleven.

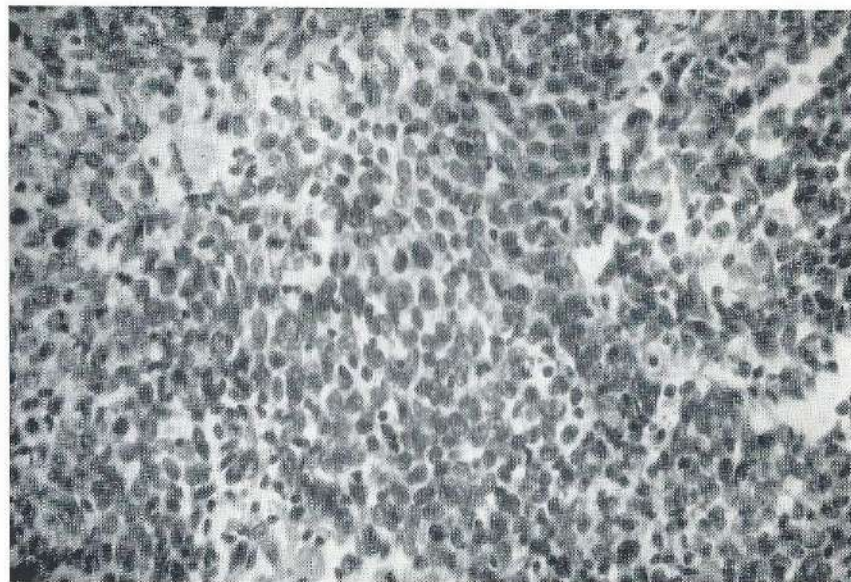


Fig. 10. Geval X (T. 63052). Dit is een geval van een „transitional cell” carcinoom. De cellen van deze tumor worden beschreven als epitheliale elementen, hetgeen in de figuur niet bijzonder duidelijk uitkomt; een reticulair afkomst van dit gezwel kunnen wij echter niet aanvaarden.

Op enkele plaatsen doet de structuur sterk aan een reticulo-proces denken, doch op de meeste plaatsen zeker niet. Het is ongetwijfeld een maligne tumor, uitgaande van epitheelcellen, die door anaplasie geleid heeft tot bovengenoemde structuren. Er is verhoorning noch parelvorming, ook worden geen intercellulaire bruggetjes in het tumorparenchym waargenomen. Hoewel de epitheliale genese duidelijk is, is hier toch geen sprake van een gewoon carcinoom. Plaatselijk anastomoserende tumorstrengen en omgrijpen aldus gedeelten van het praeëxistente lymfatische weefsel, die dan als eilandjes te midden van het tumorparenchym komen te liggen. De tumornesten en -velden scheiden zich zeer scherp van de omgeving af; aan de rand nemen de kernen een palissadestand aan. Ook perivascularair rangschikken de tumorcellen zich op deze wijze.

Het tumorparenchym is opgebouwd uit een zeer kernrijk, protoplasma-arm syncytium. De ongelijk grote kernen zijn rond of ovaal, soms langgerekt. Zij zijn hyperchromatischer en in het algemeen kleiner dan wij bij de FOSSEN-tumoren zien. De nucleoli in de kern springen hier ook minder in het oog. Toch worden ook partijen gevonden met blekere kernen,

gelijkend op het histologische beeld van de FOSSEN-tumor. Er zijn zeer veel mitosen, waaronder enkele atypische. Er is vrij weinig, doch goed gevasculariseerd stroma. Op sommige plaatsen zien wij enige regressie in de tumor, tot necrotisch verval toe. Bij kleuring op reticulinevezels blijken wij hier met een afibrillair gezwel te maken te hebben.

Beschrijving van fig. 10: zie het onderschrift.

Conclusie:

Het histologische beeld van dit tumorproces beantwoordt aan de beschrijving, zoals die van het „transitional cell carcinoma” gegeven wordt.

Geval XI

Klinische gegevens:

Patiënte T. is een 28-jarige vrouw, die aan myasthenia gravis lijdt. Zij wordt behandeld met prostigmine. Röntgenologisch wordt een thymus-tumor vastgesteld, waarin zich kalkschaduwen bevinden.

Bij operatie blijkt het gezwel met de linker pleura (?) vergroeid te zijn. Patiënte overlijdt durante operationem.

De tumor wordt voor histologisch onderzoek naar de patholoog-anatoom opgestuurd.

Macroscopie: T. 23818.

Het operatiepraeparaat bestaat uit een 9,5 x 6 x 3 cm groot weefselstuk, met aan één uiteinde een klein thymusrestje. Het gewicht bedraagt 70 g. Het oppervlak is wat hobbelig. De kleur is bleekgrijs, met enkele gele vlekken. De consistentie is wisselend slap tot vast elastisch. Op sneevlak is de kleur eveneens bleekgrijs; de tumor is door bindweefselschotten in haarden verdeeld. Er is geen bepaalde tekening. Naast de gele partijen worden enkele cysten gezien.

Microscopie:

De tumor blijkt uit ongeveer ronde, door bindweefsel van elkaar gescheiden haarden te bestaan; deze zijn opgebouwd uit twee soorten cellen: in de eerste plaats vrij grote, bleke, epitheliale cellen met onduidelijk begrensde protoplasma en bleke, ronde of wat meer langgerekte kernen met duidelijke nucleoli. Daarnaast zien wij kleine, ronde cellen met donkere kernen, die sterk op lymphocyten lijken. Mitosen zijn er niet.

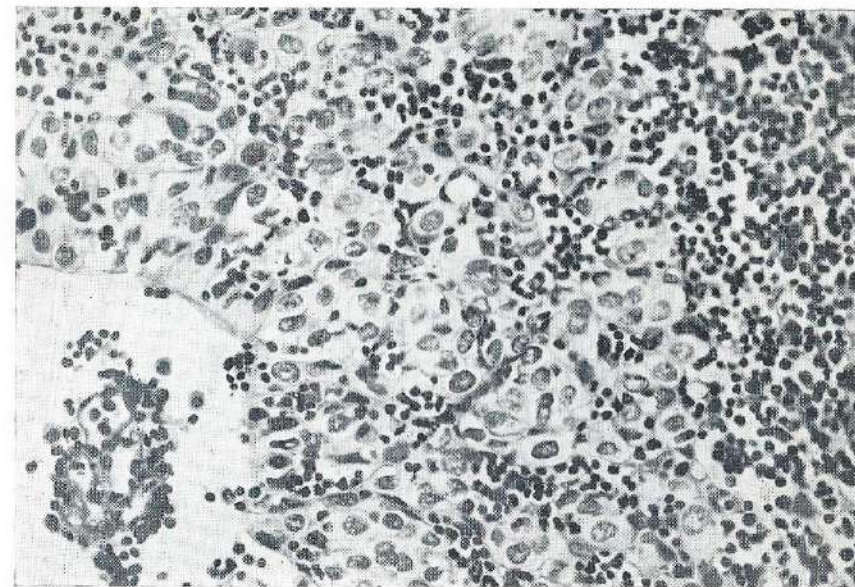


Fig. 11. Geval XI (T. 23818). Hier ziet men in connex met een cyste, links onder in de figuur, fraaie epitheelcellen met scherpe celgrenzen en een palissadestand tegenover het lumen van de cyste.

Op de meeste plaatsen liggen beide celsoorten innig vermengd, doch er zijn ook haarden waar de bleke epitheliale cellen sterk domineren; toch blijven zij altijd nog met lymphocyten vermengd. In de haarden zijn hier en daar capillairen. Op enkele plaatsen rangschikken de epitheliale cellen zich tot zuilen, soms ook omgeven zij in palissadestand grotere of kleinere holten, worden dan meer cylindrisch van vorm en zijn scherper van elkaar afgegrensd. In de holten bevindt zich wat vocht naast enkele lymphocyten. Soms tonen de epitheliale cellen een neiging tot concentrische rangschikking in een poging lichaampjes van HASSALL te vormen. Een enkele maal zien wij inderdaad een dergelijk lichaampje, maar mogelijk is dit een restant van de praeëxistente structuur. In een enkele haard bevinden zich kleine groepjes schuimcellen (degeneratie?); soms zijn aan de randen nog resten van geïnvolueerd thymusweefsel terug te vinden. De reeds macroscopisch zichtbare gele partijen tonen uitgebreide necrose; in de dikkere bindweefselschotten zien wij hyaliene degeneratie met hier en daar verkalking. De in de praeparaten aanwezige cysten zijn deels bekleed met één- tot drielagig epitheel, deels met een laag platte cellen, soms ook met in het lumen uitpuilende lymphocyten.

Bij kleuring op reticulinevezels blijken zich in de tumor slechts perivascularair enkele van dergelijke vezels te bevinden, het tumorparenchym zelf vormt geen vezels.

Beschrijving van fig. 11: zie het onderschrift.

Conclusie:

Er is hier sprake van een in de thymus ontstane tumor (thymoma), opgebouwd uit twee innig vermengde celsoorten, een epitheliale en een mesenchymale. Het is een door SCHMINCKE en REGAUD beschreven lympho-epitheliaal gezwel, waarvan de histologie vele overeenkomsten toont met die van het type REGAUD.

SLOTCONCLUSIE

Wanneer wij, aan het slot van het histologische onderzoek betreffende de in de hoofdstukken I en II vermelde tumoren, de resultaten overzien en wanneer wij ons de in hoofdstuk I besproken indeling van de lympho-epitheliale tumoren in het type SCHMINCKE, het type REGAUD en het „transitional cell” carcinoom herinneren, dan komen wij tot de volgende conclusie:

Bij een nauwkeurige vergelijking van de SCHMINCKE-tumoren met de FOSSEN-tumoren kan het verschil tussen deze beide wat betreft het histologische beeld, *niet* worden gehandhaafd. Wij menen integendeel, dat wat men tot dusver een SCHMINCKE-tumor noemde, voortaan met de FOSSEN-tumor als één identieke groep gezien moet worden. Hierbij doet zich het belangrijke feit voor, dat de syncytiaal samenhangende cellen met hun kernstructuren, zoals die in het type SCHMINCKE voorkomen, niet langer als van epitheel uitgaande kunnen worden beschouwd. Het zijn inderdaad cellen van reticulaire herkomst – dus *reticulumcellen*. Aan het SCHMINCKE-type moet derhalve een andere – in casu een mesenchymale – genese ten grondslag liggen dan oorspronkelijk door SCHMINCKE en REGAUD e.a. werd verondersteld. Zo blijkt het door AHLSTRÖM in hoofdstuk I (blz. 24) geuite vermoeden juist te zijn dat de meeste in de nasopharynx voorkomende lympho-epitheliomen in werkelijkheid tumoren zijn van mesenchymale, en wel van reticulaire, oorsprong, waarbij wij thans kunnen opmerken dat zij histologisch identiek zijn aan de door FOSSEN beschreven tumoren. Aanvaardt men dit feit en weet men bovendien dat zowel in het lymphatische weefsel van de „ring van WALDEYER”, alsook in dat van de halslymphklieren tumoren, uitgaande van het reticulaire apparaat, kunnen ontstaan (blz. 34), dan mag men stellen dat de SCHMINCKE-tumor en de FOSSEN-tumor in afkomst dezelfde zijn. Hiermee verlaten wij het inzicht dat de SCHMINCKE-tumoren een epitheliale afkomst zouden hebben.

Het type REGAUD van het lympho-epitheliale gezwel, dat ongetwijfeld veel minder voorkomt dan het SCHMINCKE-type dat wij thans identiek aan de FOSSEN-tumor beschouwen, kan daarentegen als epitheliale tumor gehandhaafd blijven. Er werd aan de hand van een geval (geval XI) op gewezen dat er thymomen, uitgaande van het reticulo-epitheel, voorkomen, die een grote gelijkenis tonen met het type REGAUD; van deze laatste tumoren weten wij dat zij inderdaad epitheliale gezwellen zijn (zie boven). In histogenetisch opzicht dienen wij derhalve het SCHMINCKE-type

en het type REGAUD duidelijk van elkaar te scheiden.

Ook bij het derde type van het lympho-epitheliale gezwel – het „transitional cell” carcinoom – twijfelt men niet aan het epitheliale karakter ervan. De tumor van REGAUD en de „transitional cell” tumor verschillen slechts gradueel. Beide zijn anaplastische carcinomen en hebben niet van doen met de SCHMINCKE-tumor en het reticulosarcoom type FOSSEN.

De door SCHMINCKE en REGAUD als een afzonderlijke groep van tumoren geclassificeerde lympho-epitheliomen blijken thans een verzameling te zijn van gezwellen van een verschillende genese. Voor de meerderheid van deze gezwellen (de reticulo-tumoren van SCHMINCKE) is de betiteling lympho-epitheliom niet meer passend, zoals boven is uiteengezet; de andere twee typen – het type REGAUD en de „transitional cell” tumor – behoren onder de carcinomen ondergebracht te worden.

Het organoïd gebouwde gezwel type FOSSEN kan samen met de eveneens organoïd gebouwde – en vroeger als anaplastisch carcinoom beschouwde – tumor van SCHMINCKE als een vorm van reticulosarcoom geclassificeerd worden. Wij zouden menen dat de naam *reticulosarcoom type FOSSEN-SCHMINCKE* het beste bevredigt. De tumor vindt zijn oorsprong in het lymphatische weefsel van de hals en van de nasopharynx. In het histologische beeld, n.l. de strengvormige groei van de endotheloïde sinus-bekledende cellen, verloochent de tumor zijn reticulo-endotheliale afkomst niet.

Het is de bedoeling van deze dissertatie speciale aandacht te vestigen op de tumor van FOSSEN-SCHMINCKE. Wanneer men zich, op grond van de inzichten verkregen bij het lezen van dit proefschrift, bij de diagnostiek rekenschap geeft van deze tumor, dan zal het door BONNE geuite vermoeden juist blijken te zijn, n.l. dat de tumor van FOSSEN-SCHMINCKE in Europa niet zo zelden voorkomt als velen wel menen.

Dit proefschrift werd geschreven naar aanleiding van een aantal patiënten, bij wie zich, al of niet in samenhang met halslymphklierzwellingen, tumoren in de nasopharynx hadden ontwikkeld en van wie materiaal ter onderzoek werd gezonden.

Over deze tumoren is reeds lang veel te doen geweest. Men kan de problemen, die zich hierbij voordoen, het beste benaderen door allereerst kennis te nemen van de ontwikkeling van wat men heeft genoemd de lympho-epitheliale organen, waarvan de thymus de belangrijkste vertegenwoordiger is, en voorts van het lympho-epitheel. De thymus is inderdaad een typisch lympho-epitheliaal orgaan. Er is een lymphatische component en een epitheliale component. De naam lympho-epitheliaal orgaan is dus bevredigend en verantwoord. Lympho-epitheel is een minder bevredigende naam. De bedoeling heeft hierbij voorgezeten in één naam te verenigen: een epitheelcel met een attractieve invloed op lymphocyten, zoals men dat b.v. geëffectueerd ziet in de tonsil. Als men deze afleiding aanvaardt, zijn er geen moeilijkheden met het gebruik van de naam lympho-epitheel. Hoofdstuk I houdt zich met deze problemen bezig.

Bij de thymus komt de ontwikkeling van het lymphocytenarme merg en de lymphocytenrijke schors ter sprake. De herkomst en de ontwikkeling van het in afkomst zuiver epitheliale reticulum zijn in het merg duidelijk aan te tonen. De reticuloepitheelcellen en hun differentiatieproducten (de HASSALL'se lichaampjes) zijn gemakkelijk te herkennen.

SCHMINCKE e.a. hebben steeds volgehouden dat tumoren, voortkomend uit het lympho-epitheel, hun herkomst zouden vinden in de epitheelcomponent, die een aspect krijgt dat bijzonder veel lijkt op dat van in reticulair verband woekerende reticulumcellen. Intussen bevat het lymphatische weefsel, behoudens de lymphatische pulpa, typische reticulumcellen, waarvan men moet aannemen dat zij tot tumoren aanleiding kunnen geven. Wij doelen hier op de in hoofdstuk II besproken FOSSEN-tumoren. Men kan dus vaststellen dat er in de literatuur rekening wordt gehouden met 2 typen van tumoren. Bij het ene type kan men van lympho-epitheliale gezwellen spreken, bij het andere type moet men spreken van lympho-reticulaire gezwellen. Het zijn dus deze reticulaire cellen, die bij de ontwikkeling van gezwellen, zoals deze b.v. voorkomen in de „ring van WALDEYER”, een rol spelen. — De lymphoreticulaire cellen leveren bij de differentiële diagnostiek grote moeilijkheden op, daar de vervormde

epitheliale cellen bij de lympho-epitheliale gezwellen wel bijzonder veel op de reticulumcellen gelijken, zodat het zelfs de vraag is of lympho-epitheliale gezwellen in het gebied van lymphatisch weefsel wel voorkomen! Hierover is in hoofdstuk I uitvoerig sprake.

In dit hoofdstuk komt ook de histologische beschrijving van de lympho-epitheliale tumoren ter sprake, zoals die door SCHMINCKE, REGAUD en CAPPELL gegeven wordt. De lympho-epitheliomen worden door CAPPELL in drie groepen ingedeeld:

1. het SCHMINCKE-type, waarbij de tumorcellen niet of nauwelijks als van epitheel afgeleide cellen zijn te herkennen en waar slechts de plaatselijk organoïde structuur aan een epitheliaal gezwel herinnert.
2. het type REGAUD, waarbij de tumorcellen duidelijker als epitheelcellen zijn te herkennen.
3. het door QUICK en CUTLER beschreven „transitional cell” carcinoom, waarbij een minder nauw contact tussen lymphocyten en tumorparenchym een gemakkelijker herkenning van de tumorcellen als epitheelcellen mogelijk maakt.

Wat betreft de herkomst van de door SCHMINCKE en REGAUD als een afzonderlijke tumorsoort geclassificeerde lympho-epitheliale gezwellen, worden in de literatuur sterk uiteenlopende meningen verkondigd. SCHMINCKE, SIIRALA e.a. beschouwden de lympho-epitheliomen dus als branchiogene, epitheliale (in afkomst entodermale) tumoren op dysontogenetische basis. Volgens JOVIN, DELBET en DERIGS zijn de lympho-epitheliomen carcinomen, die een attractieve werking op de lymphocyten uitoefenen. VON ZALKA, WILLIS, PAGANI e.a. beschouwen de onderhavige tumoren als anaplastische carcinomen. Andere auteurs, onder wie AHLSTRÖM, VAN DER MEER en ZELDENRUST, en FOSSEN, zijn echter van mening dat veel lympho-epitheliomen, in het bijzonder die van het SCHMINCKE-type, tot de mesenchymale – in casu de reticulaire – gezwellen behoren en hun oorsprong zouden vinden in het reticulaire apparaat in het lymphatische weefsel van de nasopharynx.

In hoofdstuk II wordt een studie gemaakt van het door BONNE en FOSSEN beschreven organoïd gebouwde reticulosarcoom, veelal kortweg de FOSSEN-tumor genoemd. In de inleiding wordt geconstateerd dat deze tumor veelvuldig in Azië wordt gediagnostiseerd. In Europa en Amerika, waar men sceptisch tegenover het voorkomen ervan staat, meent men echter met een metastatisch tumorproces te maken te hebben. Dat in onze streken wel degelijk FOSSEN-tumoren voorkomen, blijkt aan de hand van de door ons in hoofdstuk III beschreven gevallen.

Na een bespreking van de klinische symptomen van deze tumor wordt een

korte uiteenzetting gegeven van het reticulohistocytair systeem (RHS) en wordt de plaats, die de reticulo-endothelcellen – de reticulaire oevercellen – in het RHS innemen, belicht. Daarbij komt ter sprake dat vaat-endothelcellen geen deel uitmaken van het RHS en derhalve niet betrokken zijn bij tumoren, uitgaande van het RHS.

Hierna volgt de histologische beschrijving van de FOSSEN-tumor, waarbij blijkt dat de cellen, die het tumorparenchym uitmaken, reticulumcellen zijn en waarbij als het meest typische kenmerk de organoïde bouw naar voren treedt. Aan de FOSSEN-tumor moet, gezien de histologische structuur, een reticulo-endotheliale afkomst ten grondslag liggen. Tevens wordt vermeld dat het reticulosarcoom type FOSSEN weinig tot geen reticulinevezels produceert. Mogelijke oorzaken hiervoor worden besproken.

Vervolgens komt in hoofdstuk II de primaire localisatie van de FOSSEN-tumoren ter sprake. Er zijn twee mogelijkheden: zij ontstaan óf in het lymphoreticulaire weefsel van de nasopharynx, óf in de halslymphklieren. Wij achten de problematiek betreffende de primaire localisatie van het reticulosarcoom type FOSSEN van secundair belang. De beweegredenen, die tot deze conclusie leiden, worden uiteengezet. In de tweede helft van hoofdstuk II bespreken wij een 5-tal tumoren, die in de differentiële diagnostiek van de FOSSEN-tumor betrokken dienen te worden.

In hoofdstuk III – de eigen gevallen – worden eerst 6 gevallen van FOSSEN-tumoren besproken. Het microscopische onderzoek van deze gevallen toont een organoïd gebouwde gezwel van reticulaire herkomst. In geval I is de tumorgroei enigszins histioid. De 5 andere gevallen van deze reeks van 6 tonen echter het typische beeld, zoals wij dat in hoofdstuk II van het reticulosarcoom type FOSSEN hebben gegeven.

Het tweede gedeelte van hoofdstuk III handelt over de oorspronkelijk als lympho-epitheliomen gediagnostiseerde gezwellen. De gevallen VII, VIII en IX – SCHMINCKE-typen van het lympho-epitheliom – blijken ook organoïd gebouwde tumoren te zijn, aan het celtipe duidelijk te herkennen als reticulaire gezwellen. Zo is de histologische en genetische identiteit van de SCHMINCKE-tumor en de FOSSEN-tumor aanvaardbaar geworden. Naar aanleiding daarvan stellen wij voor de beide gezweltypen voortaan te betitelen als het *reticulosarcoom type FOSSEN-SCHMINCKE*. Geval X betreft een „transitional cell” carcinoom van de tonsil, waarbij wij aan de epitheliale afkomst niet twijfelen. Geval XI is een lympho-epitheliaal gezwel van de thymus van het type REGAUD; ook in dit geval bestaat geen twijfel over de epitheliale afkomst. Het „transitional cell” carcinoom en het type REGAUD van het lympho-epitheliale gezwel zijn min of meer anaplastische tumoren en dienen bij de carcinomen ondergebracht

te worden. Het SCHMINCKE-type — thans niet langer te beschouwen als een lympho-epithelium — wordt overgebracht naar de groep der reticulo-tumoren, waar het als de tumor van FOSSEN-SCHMINCKE een plaats vindt. Derhalve is het samenbrengen van bovengenoemde drie typen in één, afzonderlijk te classificeren tumorgroep — de lympho-epitheliale gezwellen — niet langer acceptabel.

SUMMARY

This thesis was written with reference to a number of patients in whom nasopharyngeal tumours had developed, sometimes associated with swelling of the cervical lymph nodes, and from whom biopsy material was received.

These tumours have long been a subject of discussion. The problems in this field are best approached by studying the evolution of what has been called the lymphoepithelial organs, of which the thymus is the most important representative, and also the evolution of the lymphoepithelium itself. The thymus is, indeed, a typical lymphoepithelial organ. There is a lymphatic, and also an epithelial component. When used for an organ such as the thymus, the term is suitable. But the expression lympho-epithelium is less satisfactory. It is an attempt to combine into one word the notion of an epithelial cell and that of its attractive influence on lymphocytes as well. However, provided this is understood to be its meaning, there is no objection to its use. Chapter I deals with these problems.

With reference to the thymus the development of the low-lymphocyte medulla and the high-lymphocyte cortex is discussed. The origin and development of the originally purely epithelial reticulum are clearly demonstrable in the medulla. The reticuloepithelial cells and their products of differentiation (the HASSALL bodies) are readily recognizable.

SCHMINCKE et al. have always maintained that tumours arising from the lymphoepithelium originate from the epithelial component, which assumes an aspect closely resembling that of reticulum cells proliferating in a reticular setting. The lymphatic tissue, meanwhile, comprises besides the lymphatic pulpa typical reticulum cells, which, it must be presumed, can give rise to tumours. We are referring to the FOSSEN tumours discussed in Chapter II. In literature two types of tumours are considered. The first type concerns the lymphoepithelial tumours, whereas the second type should be called lymphoreticular tumours. Therefore the above mentioned reticulum cells play an important part in the development of tumours, such as occur for instance in the „ring of WALDEYER”. — The lymphoreticular cells cause great difficulties in the differential diagnosis, because the deformed epithelial cells in the lymphoepithelial tumours closely resemble the reticulum cells, so that the question arises whether lympho-epithelial tumours do indeed occur in the region of lymphatic tissue!

Chapter I also discusses the histological description of the lympho-epithelial tumours as given by SCHMINCKE, REGAUD and CAPPELL.

CAPPELL divides the lymphoepitheliomata into three groups, viz.:

1. the SCHMINCKE type, in which the tumour cells are hardly recognizable as epithelial derivatives, if at all, and in which only the local organoid structure is reminiscent of an epithelial neoplasm.
2. the REGAUD type, in which the tumour cells are more clearly recognizable as epithelial cells.
3. the transitional cell carcinoma described by QUICK & CUTLER, in which recognition of the tumour cells as epithelial cells is facilitated by a less close contact between lymphocytes and tumour parenchyma.

The literature indicates a diversity of opinions regarding the origin of the lymphoepithelial neoplasms classified by SCHMINCKE and REGAUD as a separate tumour type. SCHMINCKE, SIIRALA and others regarded the lymphoepitheliomata as branchiogenic, epithelial (in origin entodermal) tumours on a dysontogenetic basis. According to JOVIN, DELBET and DERIGS, the lymphoepitheliomata are carcinomata attracting lymphocytes. VON ZALKA, WILLIS, PAGANI and others regard these tumours as anaplastic carcinomata. Other authors such as AHLSTRÖM, VAN DER MEER & ZELDENRUST and FOSSEN, however, believe that many lymphoepitheliomata, and particularly those of the SCHMINCKE type, must be included among the mesenchymal (reticular) neoplasms and that they arise from the reticular apparatus in the lymphatic tissue of the nasopharynx. In Chapter II, a study is presented of the reticulosarcoma of organoid structure described by BONNE & FOSSEN and often referred to simply as FOSSEN tumour. In the introduction it is observed that this tumour is frequently diagnosed in Asia. In Europe and America, where investigators are sceptical about its existence as a tumour type, it is believed that this is a metastatic tumour process. The cases we describe in Chapter III demonstrate that FOSSEN tumours do, indeed, occur in our regions.

A discussion of the clinical symptoms of this tumour is followed by a brief description of the reticulohistiocytic system (RHS), and the position of the reticuloendothelial cells (the reticular littoral cells) in the RHS is elucidated. In this respect it is pointed out that the vascular endothelial cells are not members of the RHS and, therefore, are not involved in tumours arising from the RHS.

Next comes a histological description of the FOSSEN tumour, which shows that the cells which constitute the tumour parenchyma, are reticulum cells, and which reveals the organoid structure as the most characteristic feature. In view of the histological structure, the FOSSEN tumour must be of

reticuloendothelial origin. It is also pointed out that the FOSSEN reticulosarcoma produces few reticulin fibres, if any, and possible explanations of this fact are discussed.

The next subject discussed in Chapter II is the primary localization of the FOSSEN tumours. There are two possibilities. They arise either in the lymphoreticular tissue of the nasopharynx, or in the cervical lymph nodes. We consider the problem of the primary localization of the FOSSEN reticulosarcoma to be of secondary importance. The reasons for reaching this conclusion are explained. In the second part of Chapter II we discuss five tumours which must be considered in the differential diagnosis from FOSSEN tumours.

In Chapter III (personal observations), six cases of FOSSEN tumour are first discussed. The microscopic findings in these cases show a neoplasm of organoid structure and reticular origin. The tumour growth is slightly histoid in case 1; the five other cases, however, show the typical features of the FOSSEN reticulosarcoma as described in Chapter II.

The second part of Chapter III deals with the cases originally diagnosed as lymphoepitheliomata. Cases VII, VIII and IX (SCHMINCKE types of lymphoepithelioma) also show tumours of organoid structure and clearly identifiable, by the cell type, as reticular neoplasms. In this manner, the histological and genetic identity of the SCHMINCKE tumour and the FOSSEN tumour has been made acceptable. In this respect it is suggested that both tumour types be henceforth referred to as FOSSEN-SCHMINCKE *reticulosarcoma*.

Case X concerns a transitional cell carcinoma of the tonsil, the epithelial origin of which is beyond doubt. Case XI shows a lymphoepithelial thymus tumour of the REGAUD type; in this case, too, there is no doubt about the epithelial origin. The transitional cell carcinoma and the REGAUD type of lymphoepithelial neoplasm are more or less anaplastic tumours, and should be classified as carcinomata. The SCHMINCKE type – no longer to be regarded as lymphoepithelioma – should be transferred to the group of reticulo-tumours, with the designation FOSSEN-SCHMINCKE tumour. Consequently, the inclusion of the above three types in one tumour group, to be separately classified as lymphoepithelial neoplasms, is no longer acceptable.

LITERATUURLIJST

- AHLSTRÖM, C. G.: Über Geschwülste der Retikuloendothelien der Lymphknoten. *Acta path. et microbiol. scandinav.* 10: 241, 1933.
- AHLSTRÖM, C. G.: Gleichzeitiges Vorkommen eines Retikelzellsarkoms und einer lymphatischen Leukämie. *Virchows Arch. path. Anat.* 301: 49, 1938.
- AHLSTRÖM, C. G.: Vom Retikelzellsarkom zur Retikuloze. *Beitr. path. Anat.* 106: 541, 1941/42.
- AHLSTRÖM, C. G.: Zur Kenntnis der extralymphoglandulären Reticulumzellensarkome und ihrer Differentialdiagnostik. *Beitr. path. Anat.* 108: 169, 1943.
- BABÈS, A.: Über eine lymphoepitheliale Geschwulst der Schilddrüse (Thymom der Schilddrüse). *Virchows Arch. path. Anat.* 266: 321, 1927.
- BABÈS, A.: Les tumeurs lympho-épithéliales. *Ann. d'anat. path.* 6: 1105, 1929.
- BAUER, E.: Das retikuloendotheliale Stützgewebe des Rachenringes als Ausgangspunkt von Systemerkrankungen und malignen Tumoren. *Arch. Ohren- Nasen- u. Kehlkopfh.* 159: 309, 1951.
- BAUER, E.: Die Tumoren des retikuloendothelialen Stützgewebes des Rachenringes. *Krebsarzt* 6: 297, 1951.
- BAUER, E.: Differentialdiagnose der Halslymphknotenschwellung. *Wien. klin. Wchnschr.* 69: 481, 1957.
- BAUER, E.: Normal and pathological histology of the maxillary sinus mucosa. *Monatsschr. Ohrenh.* 94: 43, 1960.
- BONNE, C.: Cancer in Java and Sumatra. *Am. J. Cancer* 25: 811, 1935.
- BONNE, C.: Cancer and Human Races. *Am. J. Cancer* 30: 435, 1937.
- BONNE, C.: Het primaire halsklierreticulo-endotheloom. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 81: 5509, 1937.
- BORST, M.: Die Lehre von den Geschwülsten. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1902.
- BORST, M.: Einteilung der Sarkome. *Beitr. path. Anat.* 39: 507, 1906.
- BUCHER, O.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 2e Aufl. H. Huber, Bern-Stuttgart 1956.
- CAPPELL, D. F.: On lymphoepithelioma of the nasopharynx and tonsils. *J. Path. & Bact.* 39: 49, 1934.
- CAPPELL, D. F.: The Pathology of nasopharyngeal Tumours. *J. Laryng. & Otol.* 53: 558, 1938.
- CAZAL, P.: Les réticulopathies et le système réticulohistiocytaire. Thèse, Lyon 1942.

CAZAL, P.: La Réticulose histiomonocytaire. Masson, Paris 1946.

- DEELMAN, H. T.: Leerboek der Pathologische Anatomie. 4e dr. De Erven Bohn, Haarlem 1956.
- DELBET, P.: Sur les épithéliomes secondaires des os. *Bull. de l'Assoc. franç. p. l'étude du cancer* 14: 10, 1925.
- DELBET, P.: Tumeurs de la parotide. *Rev. gén. de clin. et de thérap.* 46: 469, 1932.
- DERIGS, Paula: Lymphoepitheliales Karzinom des Rachens mit Metastasen. *Virchows Arch. path. Anat.* 244: 1, 1923.
- EDLING, L.: Retikelzellsarkom. *Nord. med.* 15: 872, 1938.
- EDLING, L.: Contribution to pathology and clinical picture of reticulum cell sarcoma. *Radiology* 30: 19, 1938.
- EFSKIND, L.: Ein Beitrag zur Pathologie der Halslymphdrüsen. *Acta path. et microbiol. scandinav.* 15: 16, 1938.
- EWING, J.: Endothelioma of lymph nodes. *J. Med. Res.* 28: 1, 1913/14.
- EWING, J.: Lymphoepithelioma. *Am. J. Path.* 5: 99, 1929.
- EWING, J.: Neoplastic Diseases. 4th ed. W. B. Saunders Comp., Philadelphia-London 1946.
- FOSSEN, A.: Tumoren van de halslymphklieren. *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië* 75: 1391, 1935.
- FOSSEN, A.: Over maligne halslymphkliergezwollen. Diss. 1936, Batavia.
- FRESEN, O.: Die Histomorphologie retikulogener leukämischer Veränderungen. *Sang* 21: 348, 1950.
- FRESEN, O.: Die Beziehungen der Hämoblastosen zum retothelialen Systems. *Acta haemat.* 7: 172, 1952.
- FRESEN, O.: Die retothelialen Hämoblastosen. *Virchows Arch. path. Anat.* 323: 312, 1953.
- FRESEN, O.: Die Pathomorphologie des retothelialen Systems. *Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Path.* 37: 26, 1954.
- GERLACH, J.: Handboek van de Algemeene en Bijzondere Weefselleer van het Menschelijk Ligchaam. C. G. van der Post, Amsterdam 1850.
- GERLINGS, P. en D. DEN HOED: Nasopharynx tumoren, diagnose en therapie. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 81: 581, 1937.
- GIUNTI, G.: Contributo alla conoscenza degli istiocitomi della tonsilla palatina - sui cosiddetti linfoepitheliomi di Schmincke. *Tumori* 11: 201, 1937.
- GODTFREDSEN, E.: Early diagnosis of malignant tumors of nasopharynx. *Nord. med.* 18: 685, 1943.
- GODTFREDSEN, E.: Ophthalmologic and neurologic symptoms at malignant nasopharyngeal tumors; special reference to histopathology. *Acta psychiat. et neurol. supp.* 34: 1, 1944.

GÖMÖRI, G.: Silver Impregnation of Reticulum in Paraffin Sections. *Am. J. Path.* 13: 993, 1937.

GOORMAGHTIGH, N.: Sur la prolifération maligne de tissu réticulo-endothélial des ganglions lymphatiques. *Compt. rend. Soc. de biol.* 92: 457, 1925.

GOORMAGHTIGH, N.: Les réticulo-endothéliomes cervicaux. *Rev. belge sc. méd.* 10: 147, 1938.

HAMILTON, W. J. en J. D. BOYD: *Human Embryology*. 2nd ed. W. Heffer & Sons Ltd., Cambridge 1952.

HAMMAR, J. A.: Fünfzig Jahre Thymusforschung. *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* 19: 1, 1910.

HAMMAR, J. A.: Der Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit. Teil I. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.* Leipzig 1926; Teil II ibidem 1929.

HAMMAR, J. A.: Asserted non-existence of age involution of thymus gland. *Endocrinology* 11: 18, 1927.

HARVEY, W. F., E. K. DAWSON en J. R. M. INNES: Debatable tumours in human and animal pathology; lymphoepithelioma. *Edinburgh M.J.* 44: 549, 1937.

HASSALL, A. H.: *Mikroskopische Anatomie des menschlichen Körpers im gesunden und kranken Zustande*. E. Schäfer, Leipzig 1852.

HIRAYAMA, J.: Über einen Fall von lymphoepithelialer Geschwulst der Nasenrachendachs. *Gann.* 31: 363, 1937.

JACKSON, H. en F. PARKER: Primary Reticulum Cell Sarcoma of Bone. *Surg. Gynec. & Obst.* 68: 45, 1939.

JACKSON, H. en F. PARKER: *Hodgkin's disease and allied disorders*. Oxford University Press, New York 1947.

JACKSON, H. en F. PARKER: Reticulum Cell Sarcoma. *Oxford Syst. Med.* 4: 67, 1944.

JOLLY, J. C.: La bourse de Fabricius et les organes lympho-épithéliaux. *Compt. rend. Ass. anat.* 13: 164, 1911.

JOLLY, J. C.: Les organes lympho-épithéliaux. *Sang* 10: 125, 1936.

JOVIN, J.: Les lympho-épithéliomes du pharynx. *Ann. d. mal. de l'oreille, du larynx* 45: 729, 1926.

KAUFMANN, E.: *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*. W. de Gruyter, Berlin 1955.

LÜDIN, M.: Primitive maligne Geschwülste der Nasen- und Rachengegend. *Pract. oto-rhino-laryng.* 9: 148, 1947.

MATHIES, W.: Über den Entwicklungsgang des Waldeyerschen Rachenringes. *Beitr. path. Anat.* 94: 389, 1934/35.

MAXIMOW, A.: Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. *Arch. f. mikr. Anat.* 73: 44, 1909.

MAXIMOW, A.: Über die Histogenese der Thymus bei Säugetiere. *Arch. f. mikr. Anat.* 74: 525, 1909.

MAXIMOW, A.: Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. *Arch. f. mikr. Anat.* 97: 283, 1923.

MAXIMOW, A. en W. BLOOM: *A textbook of Histology*. 6th ed. W. B. Saunders Comp., Philadelphia-London 1952.

MEER, P. VAN DER en J. ZELDENRUST: *Reticulosis and reticulosarcomatosis*. Universitaire pers, Leiden 1948.

NATHANSSON, G.: Ein Fall von Schmincke's Sarkom im Nasopharynx. *Hygiea* 92: 363, 1930.

PAGANI, A.: Radiotherapeutische Erfahrungen bei bösartige Geschwülste des Nasopharynx mit regionären Lymphknotenmetastasen; Radiotherapie. *Strahlentherapie* 59: 575, 1937.

PIZZETTI, F. en G. B. LEONARDELLI: I tumori connettivali della tonsilla palatina con particolare riguardo al problema del reticolosarcoma. *Arch. ital. otol.* 62: 7, supp., 1951.

QUICK, D. en M. CUTLER: Radiation reaction of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes. *Am. J. Roentgenol.* 14: 529, 1925.

QUICK, D. en M. CUTLER: Transitional Cell Epidermoid Carcinoma. *Surg. Gynec. & Obst.* 45: 320, 1927.

RANVIER, L.: *Technisches Lehrbuch der Histologie*. F. C. W. Vogel, Leipzig 1877.

REGAUD, C.: Évolution des corpuscules de Hassall dans le thymus röntgenisé du chat. *Compt. rend. Soc. de biol.* 71: 325, 1911.

REGAUD, C.: Sur un cas d'épithélioma épidermoïde développé dans le massif maxillaire supérieur etc. *Rev. de laryngol.* 42: 369, 1921.

ROHR, K.: Die Tumorlehre der Leukämien. *Schweiz. med. Wchnschr.* 73: 1125, 1943.

ROHR, K.: Das retikulohistiozytäre System und seine Erkrankungen vom klinischen Standpunkt. *Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Path.* 37: 127, 1953.

ROHR, K.: *Das menschliche Knochenmark*. 3e Aufl. G. Thieme, Stuttgart 1960.

ROULET, F. C.: Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten. *Virchows Arch. path. Anat.* 277: 15, 1930.

ROULET, F. C.: Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms der Lymphknoten und anderer Lymphoide-organe. *Virchows Arch. path. Anat.* 286: 702, 1932.

ROULET, F. C.: Ein Fall vom Retikuloma des Magens. Bemerkungen zum Aufsatz von W. Komocki. *Zentralblatt allg. Path.* 78: 124, 1941.

ROULET, F. C.: Das Verhalten der Milz beim Retothelsarkom der Lymphknoten. Schweiz. Ztschr. allg. Path. 9: 666, 1946.

ROULET, F. C.: Die ausgesprochen blastomatösen Retikulosen. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Path. 37: 105, 1953/54.

ROUSLACROIX, PAOLI en R. IMBERT: Sur une forme de lympho-épithéliome avec métastase péritonéale à évolution aiguë après radiumthérapie. Bull. de l'Assoc. franç. p. l'étude du cancer 18: 378, 1929.

SALINGER, S. en S. J. PEARLMAN: Malignant Tumors of the Epipharynx. A.M.A. Arch. Otolaryng. 23: 149, 1936.

SCHMINCKE, A.: Über lymphoepitheliale Geschwülste. Beitr. path. Anat. 68: 161, 1921.

SCHMINCKE, A.: Die Pathologie des Thymus. Handb. spez. path. Anat. u. Hist. 8: 760, 1926.

SERDARUSIC, J.: Beiträge zur Gruppe lymphoepithelialer Geschwülste. Frankfurt. Ztschr. Path. 57: 285, 1943.

SIIRALA, U.: Über die wenig differenzierten Tumoren des Nasenrachens und des Schlundes. Acta oto-laryng. 32: 307, 1944.

SINGER, L.: Zur pathologischen Anatomie der malignen Geschwülste im Nasenrachenraum. Ztschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenh. 17: 368, 1927.

STEINER en KAUFMANN: gecit. naar Quick en Cutler.

TEDESCHI, C. G.: Sui reticulomi delle tonsille. Boll. d. mal. d. orecchio, d. gola e d. naso 53: 561, 1935.

TEDESCHI, C. G.: Diagnosis of tumors of nodes, originating in lymph sinuses. Case of reticuloendothelioma and case of lymphangioendothelioma. Pathologica 28: 201, 1936.

TEDESCHI, C. G.: Manifold manifestations of reticuloendothelial disease. A.M.A. Arch. Path. 45: 171, 1948.

THOMPSON, E. A.: Lymphoepithelioma of the nasopharynx. A.M.A. Arch. Otolaryng. 54: 390, 1951.

TROTTER, W.: On certain clinically obscure tumours of the nasopharynx. Brit. M.J. II: 1057, 1911.

WALDEYER, W.: Über Bindegewebszellen. Arch. f. mikr. Anat. 11: 176, 1875.

WALDEYER, W.: Die lymphatischen Apparate des Pharynx. Deutsche med. Wchnschr., 1884.

WILLIS, R. A.: The spread of tumours in the human body. Butterworths, London 1952.

WILLIS, R. A.: Pathology of tumours. 3rd ed. Butterworths, London 1960.

WOHLBACH, S. B.: Body length and organ weights of infants and children. Am. J. Path. 9: 56, 1933.

ZALKA, E. von: Über Lymphoepitheliom und Retikulosarkom. Ztschr. Krebsforsch. 41: 139, 1935.

ZELDENRUST, J.: Die Pathologie der Retikulosen. Acta haemat. 7: 161, 1952.

ZOLTAN, S. I.: Über papilläre Hyperplasie des lymphatischen Rachenringes. Arch. Ohren- Nasen- u. Kehlkopfh. 144: 345, 1938.

ZOLTAN, S. I.: Lymphoepitheliome und Retothelsarkome der oberen Luftwege. Arch. Ohren- Nasen- u. Kehlkopfh. 145: 267, 1938.

STELLINGEN

I

De z.g. lympho-epitheliale gezwellen zijn een verzameling van tumoren met een verschillende genese.

II

Het in het Verre Oosten zo veelvuldig gediagnostiseerde organoïd gebouwde reticulosarcoom, blijkt ook in het Westen geenszins een rariteit te zijn.

III

De diagnose primair halslymfkliergezwel kan pas gesteld worden na uitsluiting van een tumor in de nasopharynx.

IV

Genetisch onderzoek bij tweelingen met multipele sclerose maakt waarschijnlijk, dat exogene factoren bij deze ziekte belangrijker zijn dan endogene.

Lit.: Bammer, H. e.a.: Deutsche Ztschr. f. Nervenhe. 181: 261, 1960.

V

Bij spontane oesophagusruptuur dient onverwijld thoracotomie te geschieden, ongeacht de slechte algemene toestand van de patiënt.

Lit.: Derbes, V.J. e.a.: Surgery 39: 688 en 865, 1956.

VI

De toevallige vondst van een aneurysma aortae abdominalis is geen operatie-indicatie.

Lit.: Schatz, I.J. e.a.: Circulation 26: 200, 1962.

VII

De spoelvormige verwijding van het lumen van de embryonale achterdarm, de z.g. bulbus analis, ontwikkelt zich tot de pars columnaris recti en niet tot de gehele ampulla recti.

VIII

Bij de pernicioze anaemie, bekend als een ziekte veroorzaakt door een vitamine B₁₂-resorptiestoornis, speelt een erfelijke factor bij de pathogenese een belangrijke rol.

Lit.: McIntyre, P.A. e.a.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 104: 309, 1959.

IX

Bij het verrichten van een prostatectomie verdient het aanbeveling ϵ -aminocapronzuur toe te dienen ter vermindering van het postoperatieve bloedverlies.

X

In de obstetrie is de vacuüm-extractor van Malmström meer een diagnostische dan een therapeutische aanwinst.

XI

De ontwikkeling van de in aanleg aanwezige intelligentie kan beïnvloed worden door milieu-factoren.

XII

Johann Sebastian Bach's laatste werk, „Die Kunst der Fuge”, is geschreven voor het clavecimbel.