

TABEL 3  
WISSELTRANSFUSIES WEGENS ICTERUS VAN ONBEKENDE OORZAAK

Plaats van geboorte	Bilirubinegehalte bij wisseltransfusie		Aantal kinderen
	< 340 $\mu\text{mol/l}$	$\geq$ 340 $\mu\text{mol/l}$	
Ziekenhuis	4	1	5
Thuis	2	11	13

zeker als het onderzoek enige dagen achtereen nodig is – een rompslomp betekent, die erg veel toewijding van huisarts of verloskundige en ouders eist. Indien alsnog lichttherapie nodig is, volgt een tijdelijke scheiding van moeder en kind; vervelend als het kind flesvoeding krijgt, ellendig als moeder borstvoeding geeft. Het toedekkend verwaarlozen van icterus neonatorum mag dan misschien wel begrijpelijk zijn, verantwoord is het zeker niet.

Een en ander betekent dat – willen we de kraamzorg en daarmee de mogelijkheid van een bevalling thuis in stand houden, dan moet gestreefd worden naar een goede en handzame oplossing voor diagnostiek van icterus neonatorum die thuis ontstaat, bijvoorbeeld een icterusdienst naar analogie van de trombosedienst of naar een concentratie van kraamvrouwen en hun kinderen (bijvoorbeeld in een kraamhotel).

Op grond van de bevindingen in dit onderzoek zou men bovendien de selectie van pasgeborenen kunnen intensiveren als icterus neonatorum kan worden verwacht: klinisch kraambed in geval van elk bloedgroepantagonisme, dus ook het ABO-antagonisme.

## CAPITA SELECTA

### *De klinische betekenis van tumormerkstoffen*

R. W. M. GIARD<sup>1</sup>, F. T. BOSMAN<sup>2</sup> EN A. C. NIEUWENHUIZEN KRUSEMAN<sup>3</sup>

Voor de diagnostiek van kwaadaardige gezwellen kan men zoeken naar de lokale effecten van tumorgroei, maar ook naar door een tumor veroorzaakte metabole veranderingen. De lokale gevolgen van gewelgroei, zoals ruimte-inneming met verdringing van omliggende structuren en infiltrerende groei zijn hiervoor van primair belang. Metabole veranderingen worden veelal veroorzaakt door in de tumor ge-

<sup>1</sup>Afdeling Oncologie/Radiotherapie, <sup>2</sup>Afdeling Pathologische Anatomie en <sup>3</sup>Afdeling Endocrinologie van het Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Dr. ir. H. VADER, klinisch chemicus in het St. Joseph Ziekenhuis te Eindhoven, verdient zeer veel dank voor zijn hulp bij de statistische bewerking van het cijfermateriaal.

## SUMMARY

*Icterus neonatorum, a neglected threat in the Netherlands?* – A study was carried out in the Southeast of the Dutch province of Noord-Brabant in the years 1976 and 1977 (16,219 births, 57% at home and 43% in a hospital) to determine how many neonates had been subjected to exchange transfusion for hyperbilirubinaemia in the 6 hospitals. Of the 42 children born at term who received this treatment, 26 had been born at home and 16 in a hospital. It was found that the children born at home had clearly been exposed to high bilirubin levels for longer periods of time than those born in hospitals. Children suffering from hyperbilirubinaemia without underlying blood group antagonism ran a statistically significantly higher risk of being treated by exchange transfusion only after the bilirubin level had exceeded the limit of 340  $\mu\text{mol/l}$ .

## LITERATUUR

- ALLEN Jr., F. H. en L. K. DIAMOND (1957) *Erythroblastosis fetalis*. Little, Brown, Boston.  
 BOGGS, T. R., J. B. HARDY en T. M. FRAZIER (1967) *J. Pediat.* 71, 553.  
 CRICHTON, J. U., H. G. DUNN, A. K. MCBURNEY e.a. (1972) *Pediatrics* 49, 656.  
 MOLLISON, P. L. en M. CUTBUSCH (1954) In: D. GAIRDNER, *Recent advances in pediatrics*, bl. 110. Blakistan, New York.  
 NAEYE, R. L. (1978) *Pediatrics* 62, 497.  
 SCHEIDT, P. C., E. D. MELLITS, J. B. HARDY e.a. (1977) *J. Pediat.* 91, 292.

Oktober 1979

produceerde stoffen en gaan soms gepaard met duidelijk waarneembare klinische verschijnselen, die worden samengevat onder de term paraneoplastische syndromen (33, 43). Bepaling van door tumoren geproduceerde stoffen zou mede van diagnostische betekenis kunnen zijn, vooral voor het in een vroeg stadium opsporen van primaire gezwellen, van recidieven of van metastasen (26). Indien deze stoffen min of meer specifiek zijn voor een bepaalde tumor of een groep van tumoren, spreekt men van „tumormarkers” of tumormerkstoffen.

In dit overzicht worden van de verschillende soor-

ten tumormerkstoffen de bepalingsmethoden, de relatie tot klinische symptomen en de betekenis voor diagnostiek en behandeling van maligne gezwellen besproken.

#### Omschrijving van tumormerkstoffen

Gezien het grote aantal stoffen, dat al dan niet exclusief in bepaalde gezwellen geproduceerd wordt, is een duidelijke omschrijving van het begrip tumormerkstof gewenst. Een ideale merkstof zou aan de volgende voorwaarden moeten voldoen (22):

- De tumormerkstof moet alleen in tumorweefsel geproduceerd worden.
- De serumconcentratie moet alleen verhoogd zijn als een maligne proces bestaat.
- Er moet een direct verband bestaan tussen de serumconcentratie en de hoeveelheid tumorweefsel.

Aan deze voorwaarden wordt zelden voldaan. Hormonale merkstoffen worden ook door normale cellen geproduceerd, terwijl niet-hormonale merk-

stoffen vaak gevonden worden bij reactieve aandoeningen, zoals ontstekingsprocessen. Dat een normaal in de circulatie voorkomende stof ook door een gezwel wordt geproduceerd, kan men desondanks aannemen als na verwijdering van de primaire tumor een hoge bloedspiegel tot normale waarde daalt, of als er een verschil bestaat tussen de bloedspiegel in de arteriële toevoer en de veneuze afvoer van het gezwel (31, 32). Tenslotte blijkt er lang niet altijd een lineair verband te zijn tussen de hoeveelheid tumorweefsel en de serumconcentratie van de tumormerkstof.

#### Indeling

De meeste tumormerkstoffen zijn eiwitten of glycoproteïnen, al dan niet met hormonale eigenschappen (11, 15, 22, 26, 43). Men kan ze onderscheiden in hormonale tumormerkstoffen en niet-hormonale merkstoffen; van de verdere indeling geeft tabel 1 een overzicht.

*Hormonale merkstoffen.* Hormonale tumormerk-

TABEL I  
INDELING VAN TUMORMERKSTOFFEN

Indeling	Voorbeeld	Tumoren
<b>HORMONALE MERKSTOFFEN</b>		
<i>Ectopisch geproduceerd</i> Peptidehormonen	ACTH HCG  calcitonine	vele (o.a. van de long) testisteratomen en vele andere vele (o.a. van long en mamma)
<i>Eutopisch geproduceerd</i> Peptidehormonen	HCG calcitonine	choriocarcinoom medullair schildklier- carcinoom
Steroïdhormonen	insuline  corticosteroiden	$\beta$ -celtumoren van het pancreas bijnierschors
<b>NIET-HORMONALE MERKSTOFFEN</b>		
<i>Oncofoetale antigenen</i> Placentaire	placenta-alkali- sche fosfatase HCG	vele (o.a. pancreas, seminoom) vele
Foetale	carcino-embryonaal antigeen (CEA) $\alpha$ -foetoproteïne (AFP) pancreas-oncofoetaal antigeen $\beta$ -oncofoetaal an- tigeen	vele (vooral van trac- tus digestivus) lever, testistera- tomen en vele andere pancreas  vele
<i>Niet-oncofoetale antigenen</i> Exocriene celprodukten	$\alpha$ -caseïne $\alpha$ -lactalbumine lactoferrine	van de mamma
Enzymen Immunoglobulinen	prostaatzure fosfatase monoklonale immunoglobuline	prostaat ziekte van Kahler

stoffen kunnen eutopisch of ectopisch worden geproduceerd. Onder eutopische produktie wordt verstaan de aanmaak van het „eigen” hormoon door een gezwell van een endocrien orgaan. Voorbeelden van eutope hormoonproduktie zijn calcitonine door medullaire schildklier carcinomen, insuline door  $\beta$ -cel-tumoren van het pancreas en catecholaminen door feochromocytomen van het bijniermerg. Indien tumoren van niet-endocriene organen hormonaal actief zijn of tumoren van endocriene oorsprong naast hun „eigen” hormoon ook andere produceren, spreekt men van ectopische produktie (7, 32, 42).

De produktie van hormonen kan leiden tot klinische verschijnselen, die gerekend worden tot de eerder genoemde paraneoplastische syndromen (21, 33). Voorbeelden hiervan zijn het Cushing-syndroom door ACTH-produktie, gynaecomastie door HCG-produktie en hypercalciëmie door produktie van parathormoonachtige stoffen. Niet zelden zijn deze syndromen de eerste tekenen dat tumor bestaat. Vrijwel alle bekende peptidehormonen, hun prohormonen en ook hormoonfragmenten kunnen ectopisch worden geproduceerd. Ectopische produktie van steroïdhormonen is niet bekend (42).

*Niet-hormonale tumormerkstoffen.* Deze groep omvat oncofoetale en niet-oncofoetale eiwitten. Oncofoetale eiwitten zijn glycoproteïnen, die behalve bij diverse maligne gezwellen ook aantoonbaar zijn gedurende de foetale periode. Deze eiwitten worden vóór de geboorte in de placenta of in de foetus geproduceerd. Een voorbeeld van een placentair oncofoetaal antigeen is placenta-alkalische fosfatase. De eveneens placentaire stoffen, menselijke choriongonadotrofine (HCG) en menselijk placenta-lactogeen (HPL) hebben hormonale eigenschappen. Voorbeelden van foetale eiwitten zijn  $\alpha$ -foetoproteïne (AFP), dat vooral geassocieerd is met primair levercelcarcinoom en bepaalde typen maligne teratoom en het carcino-embryonale antigeen (CEA), dat afhankelijk specifiek werd geacht voor coloncarcinoom (13), doch bij vele andere aandoeningen eveneens aantoonbaar bleek te zijn (14, 15).

Sommige merkstoffen kunnen noch tot de oncofoetale eiwitten, noch tot de hormonen gerekend worden. Hieronder vallen normale celprodukten als  $\kappa$ -caseïne, lactalbumine en lactoferrine bij mammacarcinoom (8, 11, 49) en verder prostaat-zure fosfatase bij prostaatcarcinomen (10) en monoklonale immunoglobuline bij de ziekte van Kahler.

#### *Bepalingsmethoden*

Tumormerkstoffen zijn zowel in serum als in weefsel aantoonbaar (tabel 2).

*Serumbepalingen.* Vooral de ontwikkeling van immunochemische methoden heeft het mogelijk gemaakt zelfs zeer geringe serumconcentraties van tumormerkstoffen nauwkeurig te bepalen (45). Vooral de radioimmuno-assay wordt hiervoor gebruikt. Deze bepalingen zijn doorgaans specifiek en zeer gevoelig. Standaardisering op grote schaal is echter moeilijk

TABEL 2  
METHODEN VOOR HET AANTONEN VAN MERKSTOFFEN

#### *In serum*

- Immunoassay: radioimmunoassay  
enzymimmunoassay
- Radioreceptorassay
- Bioassay

#### *In weefsel*

- Immunohistochemie: immunofluorescentie  
immunoperoxydase
- Immunochemische analyse van weefselextract
- Weefselkweek

omdat vele merkstoffen opmerkelijke moleculaire heterogeniteit tonen. Een voorbeeld hiervan is de variatie tussen de diverse CEA-preparaten (1). Immunisatie van proefdieren met verschillende antigenen zal antisera opleveren met verschillen in specificiteit en aviditeit waardoor de op basis van verschillende antisera opgezette immunoassays niet geheel vergelijkbaar zijn.

Een ander nadeel is dat men met een immunoassay immunoreactiviteit van het te bepalen antigeen meet en niet biologische activiteit. ACTH bijvoorbeeld komt voor in verschillende moleculaire vormen die een vergelijkbare affiniteit voor een antiserum kunnen tonen, doch sterk kunnen verschillen in biologische activiteit (48). Men kan een indruk krijgen van de biologische activiteit door toepassing van een radioreceptorassay of een bioassay.

*Weefselbepalingen.* Tumormerkstoffen zijn aantoonbaar in tumorweefsel door immunochemische analyse van weefselextract, door immunochemische of radiochemische analyse van medium van een weefselkweek en met behulp van immunohistochemische methoden.

– Als een stof in een tumor wordt geproduceerd, moet ze ook in een weefselextract aantoonbaar zijn. Verschillende factoren kunnen een dergelijke bepaling beïnvloeden. Veel tumoren zijn inhomogeen van samenstelling met betrekking tot de differentiatiegraad van de tumorcellen en de hoeveelheid reactief bindweefsel. Men zal derhalve moeten nagaan of het te onderzoeken weefsel representatief is voor de tumor.

– Hormoonproduktie door tumorcellen in weefselkweek kan worden aangetoond door aan het kweekmedium radioactief gemerkte aminozuren toe te voegen. Het vóórkomen van radioactief gemerkte hormonen in het medium is dan het bewijs voor de hormoonsynthese door de gekweekte cellen (32, 42). Ook kan de produktie van stoffen in het kweekmedium met immunochemische methoden worden aangetoond.

– Door immunohistochemische methoden worden antigenen in weefselcoups gevisualiseerd door incuberen met specifieke antistoffen, die gemerkt zijn met een microscopisch zichtbaar te maken stof. Bij

immunofluorescentie maakt men gebruik van een fluorochroom als label. Bij de immuno-enzymmethode wordt een enzym gekoppeld aan de antistof, die met een enzymhistochemische reactie kan worden gevisualiseerd (5, 34). Deze methoden kunnen worden toegepast op voor histologisch onderzoek gefixeerd en ingebed materiaal (27). Het aldus aantonen van merkstoffen in tumorweefsel is een nuttige aanvulling van het meer gebruikelijke histologische onderzoek. Deze methoden zijn echter nog niet goed gestandaardiseerd (20). Welke betekenis de enzymmethode uiteindelijk zal krijgen voor de diagnostiek en daarmee voor de behandeling van tumoren, is niet goed te voorspellen. Wel lijkt bijvoorbeeld voor de classificatie van metastatische tumoren van onbekende origine de methode zeer bruikbaar (6, 30).

#### *Klinisch gebruik van tumormerkstoffen*

De meeste tumormerkstoffen worden niet alleen door een tumor geproduceerd en komen derhalve niet exclusief voor in aanwezigheid van een kwaadaardige nieuwvorming. Voorbeelden hiervan zijn het voorkomen van verhoogd CEA-gehalte bij een aanzienlijk percentage van patiënten met colitis ulcerosa, alcoholische levercirrose en longemfyseem (15, 26) en van verhoogd AFP-gehalte bij leveraandoeningen welke gepaard gaan met regeneratie van levercellen (15, 39). Niettemin vindt bepaling van deze stoffen een breed klinisch toepassingsgebied, hetgeen thans verder zal worden besproken.

*Bevolkingsonderzoek.* Opsporing door middel van bloedonderzoek van primaire tumoren, vóór ze klinisch manifest zijn, lijkt op dit moment nog niet tot de mogelijkheden te behoren omdat er (nog) geen algemene kankermerkstoffen zijn ontdekt. De substanties, die geassocieerd worden met bepaalde kwaadaardige aandoeningen, hebben te weinig specificiteit en geven derhalve een te hoog percentage fout-positieve bevindingen. Een voorbeeld hiervan geeft het onderzoek van WILLIAMS e.a. (46), waarbij gebruik werd gemaakt van serummonsters van een epidemiologisch onderzoek naar hart- en vaatziekten (Framingham-onderzoek). Bepaling van CEA-, HCG- en AFP-waarden toonde aan dat deze stoffen 10-26 maanden vóór het zich openbaren van tumoren al in verhoogde mate in het serum aantoonbaar waren. Bij de controlegroep was het percentage fout-positieve bevindingen echter 20%! Fout-negatieve bevindingen moeten ook verwacht worden: kleine hoeveelheden tumorweefsel zullen wellicht geen merkbare verandering in de concentratie geven. Bij hormonale merkstoffen kunnen fout-negatieve bevindingen bovendien verklaard worden door terugkoppelingsmechanismen, waardoor bij stijgende ectopische hormoonproductie door een tumor het eigenlijke endocriene orgaan steeds minder gaat produceren. Detectie van de tumor is dan in principe pas mogelijk, wanneer de bovengrens van de normale waarde wordt overschreden.

*Het volgen van het klinische ziektebeloop.* Het re-

sultaat van een behandeling kan men trachten te beoordelen op geleide van het verloop van de concentraties van de tumormerkstof in het serum. Daartoe zou in principe moeten worden voldaan aan de voorwaarde dat iedere tumorcel gemiddeld eenzelfde hoeveelheid merkstof in de circulatie brengt en de verdwijning uit het bloed op bekende wijze verloopt. Door middel van immunohistochemisch onderzoek is echter gebleken dat in het bijzonder in tumoren, die morfologisch uit verschillende elementen zijn opgebouwd, zoals bijvoorbeeld maligne teratomen van testis of ovarium, slechts bepaalde elementen de merkstoffen produceren (4, 18). Verschillende lokalisaties van eenzelfde tumor produceren vaak ook niet evenveel merkstof (3). In biochemisch opzicht vormen tumorcellen derhalve blijkbaar een inhomogene populatie. Bovendien zijn er aanwijzingen dat binnen één cel de productie van een merkstof afhankelijk van de celcyclus kan zijn (47). Ook is het mogelijk dat in het cytoplasma aangemaakte substanties niet even snel de cel verlaten. Hormonen kunnen bijvoorbeeld intracellulair al weer worden afgebroken (31). Van veel met een tumor geassocieerde antigenen is het uitscheidingsproces niet of onvoldoende bekend. Ook over het verdwijnen van merkstoffen uit de circulatie is nog weinig bekend; lever en nieren hebben waarschijnlijk daarbij een belangrijk aandeel. Uit dierproeven is gebleken dat de lever CEA afbreekt, zodat de leverfunctie mede de eliminatiesnelheid zou bepalen (12). Men kan samenvattend stellen, dat er in veel gevallen geen goede correlatie bestaat tussen de concentratie van een merkstof in het serum en de hoeveelheid tumorweefsel.

*Beoordeling van het resultaat van primaire behandeling.* Bij operatieve behandeling van de primaire tumor kan men eventueel op geleide van het al of niet verdwijnen van de merkstof(fen) beoordelen of het gezwel radicaal is verwijderd. Bij kiemceltumoren van de testis betekent het vinden van verhoogde concentraties van HCG en (of) AFP, in verscheidene monsters afgenomen ten minste 1 maand na de orchidectomie, veelal de aanwezigheid van lymfogene of hematogene metastasen (17).

Een consistent verhoogd CEA-gehalte na primaire chirurgische behandeling van een mammacarcinoom zou duiden op achtergebleven tumorweefsel met verhoogde kans op lokaal recidief of metastasen (25). Ook bij patiënten met coloncarcinoom is het vóór en na de operatie bepaalde CEA-gehalte in het serum van prognostische betekenis gebleken (9, 44). Men kan zich afvragen of merkstoffen behulpzaam kunnen zijn bij de indicatiestelling voor het toedienen van cytostatica in aansluiting aan de operatie. Dit is echter nog nauwelijks onderzocht.

*Vroegtijdig opsporen van recidieven en (of) metastasen.* Merkstoffbepalingen kunnen voorts worden toegepast voor het vroegtijdig opsporen van lokale recidieven en (of) metastasen, zeker op plaatsen die zich aanvankelijk aan klinische waarneming onttrekken.

Vooral de waarde van het bepalen van het CEA-gehalte bij patiënten met colorectale tumoren heeft veel aandacht gekregen (9, 23). Het stijgen van de CEA-concentratie na een in opzet curatieve resectie kan wijzen op een lokaal recidief of metastasering. Na uitsluiting van dit laatste vormt dit volgens sommigen een indicatie voor het verrichten van een zg. „second look“-operatie. Gebleken is echter dat de CEA-bepaling een weinig gevoelige test is voor de vroege opsporing. Van een groep patiënten met een histologisch bewezen recidief van colorectale tumoren, was het CEA-gehalte slechts bij 44% verhoogd (24). Bij de „second look“-operatie wordt in 5-15% van de gevallen geen recidief gevonden (23). Het staat tenslotte bij dit agressieve beleid niet vast welke tijdswinst men boekt en welk percentage van de patiënten in tweede instantie alsnog curatief kan worden behandeld.

*Beoordeling van het resultaat van de behandeling van metastasen en (of) recidieven.* Ook bij de behandeling van gemetastaseerde tumoren zou de serumconcentratie van een merkstof gebruikt kunnen worden voor het volgen van het ziektebeloop. Al lang bekende voorbeelden hiervan zijn het HCG bij de behandeling van choriocarcinoom, zure fosfatase bij prostaatacarcinoom, calcitonine bij medullair schildklier carcinoom en verder monoklonale immunoglobulinen bij patiënten met de ziekte van Kahler. Bij de behandeling van gemetastaseerde kiemceltumoren van de testis kunnen voor dit doel de serumconcentraties van AFP en HCG worden gebruikt (2, 17, 19). Van een groep patiënten van WALDMANN bleek bij 46% echter geen goede relatie te bestaan tussen het verloop van de merkstofconcentratie en de klinische verschijnselen (2). Bij 6% daalden de merkstoffen tot normale waarden, terwijl er geen teruggang van de tumor was en bij 40% bestond er „discordant gedrag“, waarbij na initiële daling van beide merkstoffen, één van beide normaal werd en bleef, terwijl de andere weer opliep. Heterogene tumorcelgroepen binnen de teratoïde testistumoren, waarbij slechts bepaalde elementen van het gezwel de stoffen produceren met een verschillende gevoeligheid voor de toegediende cytostatica, vormen de waarschijnlijke verklaring voor dit fenomeen. Sommigen beschouwen het bepalen van beide merkstoffen bij de niet-seminomateuze testistumoren derhalve als minder waardevol (40). Bij medullaire schildklier carcinomen is er meestal een gelijkmatige verdeling van calcitonine bevattende cellen. Toch kan ook bij dit type tumor een discrepantie ontstaan tussen de calcitoninespiegel en de hoeveelheid tumorweefsel als gevolg van een ongelijkmatige productie van deze stof (36). Hoewel derhalve in een aantal gevallen een correlatie tussen tumorgroei of -teruggang en veranderingen in de merkstofconcentratie gevonden zal worden, dient men zich ervan bewust te zijn dat er lang niet altijd een ondubbelzinnige relatie tussen klinische, anatomische en chemische kenmerken zal worden gevonden.

*Lokalisatie van metastasen.* De lokalisatie van metastasen door scintigrafisch onderzoek, waarbij men gebruik maakt van radioactief gelabelde antistoffen, gericht tegen bepaalde tumorantigenen, vormt een interessante ontwikkeling (16). Dit onderzoek is echter nog in het experimentele stadium.

*Differentiatie van exsudaten.* Voor de differentiatie van benigne en maligne exsudaten heeft men de waarde van de CEA-bepaling onderzocht (41). Weliswaar bleek de bepaling weinig fout-positieve resultaten te geven, het aantal fout-negatieve bevindingen was echter hoog, namelijk ruim 40%. Het cytologische onderzoek is voor dit doel aanzienlijk betrouwbaarder.

*Tumorclassificatie.* Immunohistochemische bepaling van in een tumor voorkomende antigenen kan een belangrijk hulpmiddel zijn bij de classificatie van tumoren. Dit geldt bijvoorbeeld voor tumoren van het diffuse neuro-endocriene systeem, ook bekend onder de naam APUD-tumoren (37, 38). Tot deze groep behoren onder andere eilandceltumoren van het pancreas en gezwellen van endocriene cellen van de tractus digestivus, die door toepassing van bijvoorbeeld de immuno-enzymmethode functioneel geclassificeerd kunnen worden (29). In sommige ongedifferentieerde schildklier carcinomen kan calcitonine worden aangetoond. Deze tumoren kunnen aldus misschien worden geclassificeerd als medullaire schildklier carcinomen (28). Ook voor het herkennen van weefseltypen in ovarium- en testistumoren kan immunohistochemische bepaling van merkstoffen van belang zijn (4, 18, 35).

Een andere belangrijke toepassingsmogelijkheid is het determineren van ongedifferentieerde tumoren met onbekende primaire lokalisatie. De aanwezigheid van monoklonale immunoglobuline is kenmerkend voor sommige typen maligne lymfoom (34), die histologisch moeilijk te onderscheiden kunnen zijn van ongedifferentieerd carcinoom. Door het aantonen van kenmerkende antigenen kan men soms de oorsprong van een ongedifferentieerd carcinoom vaststellen of ten minste het aantal verschillende mogelijkheden aanzienlijk verkleinen (6).

### *Conclusie*

De naam „tumormerkstof“ roept meer verwachtingen op dan op dit moment kunnen worden waargemaakt. Strikte toepassingen van de genoemde voorwaarden van LOKICH zou betekenen, dat verreweg de meeste merkstoffen deze naam niet zouden mogen dragen. De term tumor-geassocieerde antigenen is daarom wellicht beter. Dit betekent echter niet, dat stoffen die op een of andere wijze met tumorgroei verband houden, geen enkele waarde voor de kliniek hebben. In vele gevallen echter zullen de gegevens, die men heeft verkregen uit anamnese, lichamelijk onderzoek en het routinematige laboratoriumonderzoek, voldoende informatie verschaffen, die sneller beschikbaar kan zijn en bovendien vaak minder kostbaar is. De wenselijkheid over bepaling

van aan tumor geassocieerde antigenen te kunnen beschikken, blijft echter aanwezig, zodat onderzoek daarnaar noodzakelijk blijft.

De ontwikkeling van immunohistochemische methoden, met name van de enzymmethode, moet als een belangrijke vooruitgang worden gezien. Hoewel deze methode het tevens mogelijk maakt in ieder individueel geval vast te stellen welke serummerkstofbepalingen zinvol zouden kunnen zijn, is de betekenis hiervan voor de kliniek echter nog niet goed aan te geven.

De hoogleraren A. SCHABERG en P. THOMAS hebben de auteurs met hun opbouwende kritiek bijgestaan bij het schrijven van dit artikel.

#### LITERATUUR

1. ALPERT, E. (1978) *Cancer (Philad.)* 42, 1585.
2. ANDERSON, T., T. A. WALDMAN, N. JAVADPOUR e.a. (1979) *Ann. intern. Med.* 90, 373.
3. BAYLIN, S. B., W. R. WEISBURGER, J. EGGLESTON e.a. (1978) *New Engl. J. Med.* 299, 105.
4. BOSMAN, F. T., R. W. M. GIARD, A. C. NIEUWENHUIZEN KRUSEMAN e.a. (1980) *Histopathology*. Ter perse.
5. BOSMAN, F. T. en A. C. NIEUWENHUIZEN KRUSEMAN (1979) *J. Histochem. Cytochem.* 27, 1140.
6. BOSMAN, F. T. en S. G. SILVERBERG (1980) In: S. SILVERBERG, *Principles and practice of surgical pathology*. Wiley, New York. Ter perse.
7. COX, R. P. en N. GHOSH (1978) *Amer. J. med. Sci.* 275, 233.
8. Editorial (1979) *Brit. med. J.* 1, 1036.
9. EVANS, J. T., A. MITTELMAN, M. CHU e.a. (1978) *Cancer (Philad.)* 42, 1419.
10. FOTI, A. G., J. F. COOPER, H. HERSCHMAN e.a. (1977) *New Engl. J. Med.* 297, 1357.
11. FRANCHIMONT, P. en P. F. ZANGERLE (1977) *Europ. J. Cancer* 13, 637.
12. FREEDMAN, S. O. (1976) In: *Scientific foundations of oncology*, bl. 505. Heinemann, Londen.
13. GOLD, P. en S. O. FREEDMAN (1965) *J. exp. Med.* 121, 439.
14. GOLD, P., J. SHUSTER en S. O. FREEDMAN (1978) *Cancer (Philad.)* 42, 1399.
15. GOLDENBERG, D. M. (1976) *Curr. Top. Path.* 63, 290.
16. GOLDENBERG, D. M., F. DELAND, E. KIM e.a. (1978) *New Engl. J. Med.* 298, 1384.
17. JAVADPOUR, N. (1979) *Semin. Oncol.* 6, 37.
18. KURMAN, R. J., P. T. SCARDINO, R. MCINTIRE e.a. (1977) *Cancer (Philad.)* 40, 2136.
19. LANGE, P. H. en E. FRALEY (1977) *Urol. Clin. N. Amer.* 14, 393.
20. LELLIS, R. A. DE, L. A. STERNBERGER, R. B. MAN e.a. (1979) *Amer. J. clin. Path.* 71, 483.
21. LIDDLE, G. W., W. E. NICHOLSON en D. P. ISLAND (1969) *Recent Progr. Hormone Res.* 25, 283.
22. LOKICH, J. J. (1978) *Oncology* 35, 54.
23. MINTON, J. P. en E. W. MARTIN (1978) *Cancer (Philad.)* 42, 1422.
24. MOERTEL, C. G., A. J. SCHUTT en V. L. W. GO (1978) *J. Amer. med. Ass.* 239, 1065.
25. MYERS, R. E., D. J. SUTHERLAND, J. W. MEAKIN e.a. (1978) *Cancer (Philad.)* 42, 1520.
26. NEVILLE, A. M. en E. H. COOPER (1976) *Ann. clin. Biochem.* 13, 283.

27. NIEUWENHUIZEN KRUSEMAN, A. C. (1976) *The immunolocalization of pituitary hormones*. Proefschrift Leiden.
28. NIEUWENHUIZEN KRUSEMAN, A. C., F. T. BOSMAN en J. VAN BERGEN HENEGOUW (1980). Wordt gepubliceerd.
29. NIEUWENHUIZEN KRUSEMAN, A. C., G. KNIJNENBURG, G. BRUTEL DE LA RIVIÈRE e.a. (1978) *Histopathology* 2, 389.
30. NIEUWENHUIZEN KRUSEMAN, A. C., M. VAN LENT, A. BLOM e.a. (1977) *Amer. J. clin. Path.* 67, 279.
31. REES, L. H. (1976) *Clin. Endocr.* 5, 363S.
32. REES, L. H. en J. G. RATCLIFFE (1974) *Clin. Endocr.* 3, 263.
33. SHNIDER, B. S. en H. MANALO (1979) *Disease Month* 25, nr. 5.
34. TAYLOR, C. R. (1978) *Arch. Path. Lab. Med.* 102, 113.
35. TAYLOR, C. R., R. J. KURMAN en N. E. WARNER (1978) *Hum. Path.* 9, 417.
36. TRUMP, D. L., G. MENDELSON en S. D. BAYLIN (1979) *New Engl. J. Med.* 301, 253.
37. TISCHLER, A. S. (1978) *Semin. Oncol.* 5, 244.
38. TISCHLER, A. S., M. A. DICHTER, B. BIALES e.a. (1977) *New Engl. J. Med.* 296, 919.
39. TSUNG, S. H. (1977) *Arch. Path. Lab. Med.* 101, 572.
40. VAITUKAITIS, J. L. (1979) *New Engl. J. Med.* 301, 324.
41. VLADUTIU, A. O., R. H. ADLER en F. W. BRASON (1979) *Amer. J. clin. Path.* 71, 210.
42. WALDENSTRÖM, J. (1978) In: *Paraneoplasia*. Wiley, New York.
43. WALDENSTRÖM, J. (1979) *Amer. J. Med.* 66, 720.
44. WANEBO, H. J., B. RAO, C. M. PINSKY e.a. (1978) *New Engl. J. Med.* 299, 448.
45. WARD, H. A. (1979) *Pathology* 11, 341.
46. WILLIAMS, R., K. R. MCINTIRE, R. WALDMANN e.a. (1977) *J. nat. Cancer Inst.* 58, 1547.
47. WOLFE, H. J. (1978) *New Engl. J. Med.* 299, 146.
48. WOLFSEN, A. R. en W. D. ODELL (1979) *Amer. J. Med.* 66, 765.
49. WOODS, K. L., D. H. COVE, J. M. MORRISON (1979) *Europ. J. Cancer* 15, 47.

Februari 1980

### Bladvulling

#### Verleiding tot ontucht

„Charlottenburg – De redacteur en de uitgever van een gezien geneeskundig tijdschrift hebben terechtgestaan wegens verleiding tot ontucht. Het tijdschrift had als bijlage aan zijn lezers toegezonden een prospectus van een nieuw-Malthusiaans middel, welk geschrift op streng wetenschappelijke wijze door een arts gesteld, alleen in de geneeskundige pers en als bijlage in de beste geneeskundige bladen verschijnt. De professoren Schwalbe en Blaschko getuigden, dat het geschrift alleen voor artsen verstaanbaar was, maar het openbaar ministerie vorderde, dat het toch in leekhanden kon komen, omdat niet alle geabonneerden op het tijdschrift artsen zijn, en daardoor aanleiding kon ontstaan tot buitenechtelijk gebruik van het middel. De rechter oordeelde echter, dat met het oog op de persoonlijkheid der beklagden en den aard van het tijdschrift, de mogelijkheid moest worden erkend, dat de beklagden niet bewust waren in strijd te handelen met het strafwetboek, en sprak hen vrij, den staat in de kosten veroordeelende.”

(Berichten. Buitenland (1912) *Ned. T. Geneesk.* 56 I, 950.)