

- ¹⁰ Dippel DW, Breda EJ van, Gemert HM van, Worp HB van der, Meijer RJ, Kappelle LJ, et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. *Stroke* 2001;32:1607-12.
- ¹¹ Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. *Stroke* 2002;33:862-75.
- ¹² Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 1999;56:748-54.
- ¹³ PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- ¹⁴ Gijn J van. The PROGRESS Trial: preventing strokes by lowering blood pressure in patients with cerebral ischemia. Emerging therapies: critique of an important advance. *Stroke* 2002;33:319-20.
- ¹⁵ Sacco RL. Newer risk factors for stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S31-4.
- ¹⁶ Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- ¹⁷ Algra A, Gijn J van. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:255.
- ¹⁸ The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-65.
- ¹⁹ Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
- ²⁰ EAFT (European Atrial Fibrillation Trials) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1995;333:5-10.
- ²¹ Kappelle LJ. Symptomatic carotid artery stenosis. *J Neurol* 2002;249:254-9.
- ²² Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, Meldrum H, Barnett HJM. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Lancet* 2001;357:1154-60.
- ²³ Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-37.

Anvaard op 27 juni 2002

Voor de praktijk

Metastase van een onbekende primaire tumor; beleid afstemmen op histopathologie

R. W. M. GIARD

Het klinische beloop van een kwaadaardig gezwel biedt doorgaans een geïkt patroon: eerst openbaart zich de maligne tumor, dan pas de uitzaaiingen. Bij 5-10% van de kankerpatiënten komt echter het omgekeerde voor en is een metastase de eerste uiting van het ziekteproces. Het probleem van patiënten met een metastase van een onbekende primaire tumor (MOPT) is dus allesbehalve zeldzaam en wordt jaarlijks bijvoorbeeld frequenter gezien dan het rectumcarcinoom.^{1,2} Er dienen zich bij deze heterogene groep met MOPT twee achtereenvolgende vragen aan: om wat voor type tumor gaat het? Van welke primaire tumor is deze metastase afkomstig? Hoever men bij het zoeken naar een antwoord op deze vragen moet gaan, wordt steeds begrensd door de therapeutische mogelijkheden.³ Alhoewel bij deze speciale groep steeds vaker palliatieve chemotherapie wordt toegediend, zijn de behandelmogelijkheden bij MOPT vrij beperkt en is de overlevingsduur gemiddeld slechts enkele maanden. Het is dus goed bij deze groep te waken voor overdiagnostiek en -behandeling.

Er zijn binnen de MOPT-groep echter speciale tumortypen te onderscheiden waarbij de behandelmoge-

SAMENVATTING

- Bij 5-10% van alle kankerpatiënten is een metastase de eerste uiting van het ziekteproces.
- Er zijn in die situatie 2 belangrijke vragen te beantwoorden: wat voor soort tumor is het en waar bevindt zich dan de primaire tumor? Bij beantwoording van die vragen gaat het om een goed samenspel tussen clinicus en patholoog.
- Overdiagnostiek en overbehandeling moeten worden voorkomen bij deze groep patiënten, van wie 85% binnen 1 jaar zal zijn overleden.
- Door de standaarddiagnostiek (cytologie, histologie) te combineren met immunohistochemie kunnen het type tumor en soms de herkomst ervan worden achterhaald en kunnen die tumortypen worden herkend, waarbij behandeling zinvol kan zijn.
- Hoe eerder dit pathologisch onderzoek wordt ingezet, des te geringer de behoefte aan radiologisch of endoscopisch onderzoek.

lijkheden, en daarmee de prognose, naar verhouding beter zijn. Welke patiënten met name voor palliatieve – en sporadisch zelfs curatieve – chemo- of combinatietherapie in aanmerking komen, wordt vooral bepaald door de uitkomsten van cytologisch en histologisch onderzoek aangevuld met speciale immunohistochemische technieken. In dit artikel bespreek ik de werkwijze van de patholoog na eerst het specifieke MOPT-probleem vanuit klinisch-oncologisch perspectief te hebben behandeld.

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, afd. Klinische Pathologie, Postbus 9119, 3007 AC Rotterdam.

Dr. R.W.M. Giard, patholoog en klinisch epidemioloog (giardr@mcrz.nl).

HET KLINISCH-ONCOLOGISCH PERSPECTIEF

Wanneer spreken wij nu van een metastase van een onbekende primaire tumor? De definitie van dit syndroom is primair klinisch en wisselt in verschillende publicaties, afhankelijk van de samenstelling van de patiëntenpopulaties en de hoeveelheid reeds verrichte diagnostiek. Als pragmatische omschrijving zullen wij hanteren dat het gaat om die groep van patiënten bij wie een metastase cytologisch of histologisch is vastgesteld en bij wie na anamnese, lichamelijk onderzoek en eerste oriënterend paraklinisch onderzoek (waaronder een thoraxfoto) nog geen duidelijke primaire tumor kon worden vastgesteld.²

De meest voorkomende klinische presentaties zijn in tabel 1 aangegeven. Bij ruwweg tweederde van de patiënten blijken er op het moment van diagnose al lokaliteiten van metastasen in meerdere organen te bestaan; bij eenderde is uitzaaïing beperkt tot één orgaan.

Categorieën patiënten met relatief gunstig behandelingsprospectief. De volgende klinische subgroepen zijn belangrijk om te onderkennen, omdat hierbij de mogelijkheden voor behandeling gunstiger kunnen zijn:

– Vrouwen met adenocarcinoom in een okselklier blijken vaak een occult mammacarcinoom te hebben en kunnen als zodanig verder worden behandeld.⁴

– Mannen met een gedissemineerd adenocarcinoom en een sterk verhoogde concentratie prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het serum moeten worden behandeld alsof zij een prostaatacarcinoom hadden.

– Vrouwen met ascites op basis van peritonitis carcinomatosa ten gevolge van een adenocarcinoom en een duidelijk verhoogde concentratie carcino-embryonaal antigeen (CA-125) kunnen worden behandeld alsof zij een ovariumcarcinoom hadden.

– Patiënten met een of meer halskliermetastasen met plaveiselcelcarcinoom herbergen vaak een occulte tumor in het hoofd-halsgebied en zijn vaak met gecombineerde therapie te behandelen.⁵

– Patiënten met in een liesklier een metastase van een plaveiselcelcarcinoom hebben veelal een primaire perianale tumor in het perineum of bij vrouwen van de vul-

va en kunnen door middel van lokale excisie, in combinatie met aanvullende radiotherapie, nog goed worden behandeld.

– Bij patiënten onder de 50 jaar met een snelgroeiend ongedifferentieerd grootcellig carcinoom, gelokaliseerd in het mediastinum of retroperitoneum, is er vaak een gunstige reactie op een chemotherapeutische behandeling met cisplatine en etoposide.

Slechts een klein deel van de patiënten met MOPT valt binnen één van de genoemde speciale klinische categorieën. Bij de meesten zal daarom het verdere beleid vooral afhangen van de uitkomsten van het cel- of weefselonderzoek van de patholoog.

Patiënten met carcinoommetastasen, die niet tot een van deze groepen behoren, hebben over het algemeen een slechte prognose met een levensverwachting in de orde van slechts enkele maanden; chemotherapie brengt daarin maar weinig of geen verandering.

HET PATHOLOGISCH PERSPECTIEF

De rol van de patholoog bij MOPT is tweërlei. De eerste en belangrijkste taak is die van de diagnostiek: wat voor soort tumor is het en waar komt deze vandaan? De tweede is de obductie: wat leren we van obducties bij groepen patiënten met dit klinische probleem?

Diagnostisch onderzoek van cel- en weefselmonsters. Dat het met zekerheid om een al dan niet gemetastaseerde maligne tumor gaat, blijkt altijd pas na cytologisch of histologisch onderzoek van de afwijking, dus met morfologische diagnostiek. Wanneer het zich laat aanzien dat het gaat om MOPT, rijst vervolgens de vraag of de patholoog iets kan zeggen over de bron ervan, over de behandelbaarheid en over de prognose. Het antwoord op deze vragen kan worden verkregen door een combinatie van morfologische en functionele typering van tumorweefsel. Met functionele typering wordt bedoeld dat met behulp van immuunenzymmethoden de aan- of afwezigheid van weefsel- of van orgaanspecifieke biomoleculen in coupes zichtbaar gemaakt kan worden (figuur).

Het vaststellen van de aard van het tumorproces. De eerste stap voor de beantwoording is morfologisch: gaat het om een gedifferentieerde of een ongedifferentieerde tumor? Bij een ongedifferentieerde maligniteit – het weefseltype is dan niet te herkennen – moet vervolgens de vraag beantwoord worden om welk tumortype het gaat: melanoom, lymfoom, sarcoom, kiemceltumor, carcinoom? De daartoe gebruikte antilichamen staan in tabel 2. In dit artikel beperk ik mij tot carcinoommetastasen. Verreweg het grootste gedeelte van de patiënten met een carcinoommetastase van een onbekende primaire tumor heeft een adenocarcinoom (ongeveer 50-60%), gevolgd door ongedifferentieerd carcinoom (30-40%) of plaveiselcelcarcinoom (5-8%). Bij een ongedifferentieerde epitheliale maligniteit gaat het vervolgens om de vraag: groot- of kleincellig? Verreweg de meeste metastasen van een kleincellig ongedifferentieerd carcinoom zijn afkomstig van een primaire longtumor en kunnen als zodanig chemotherapeutisch worden behandeld.

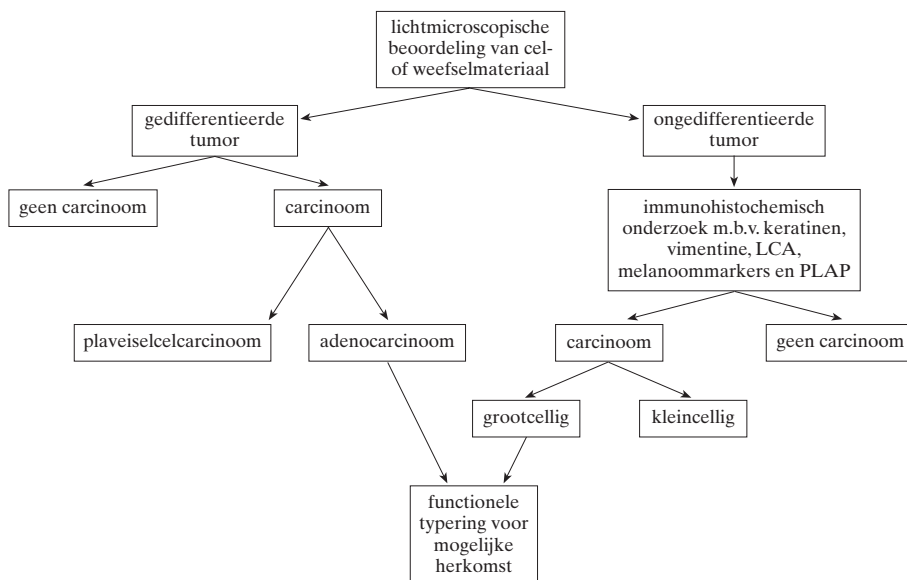
TABEL 1. Lokalisaties van de histologisch bewezen metastasen zonder bekende primaire tumor in 2 recente grote patiëntengroepen^{1,3}

lokalisatie	aantal patiënten (%)	
	Hess et al. ^{3*} (n = 1000)	Van de Wouw et al. ^{1†} (n = 1024)
lever	331 (33)	244 (24)
long/pleura	375 (37)	127 (12)
lymfeklieren	418 (42)	114 (11)
skelet	289 (29)	82 (8)
peritoneum	90 (9)	92 (9)
hersenen	64 (6)	18 (2)
andere	13 (1)	81 (8)
gedissemineerd	‡	266 (26)

*Tweederde van de patiënten had meer dan één lokalisatie.

†Alleen de dominante lokalisatie werd aangegeven indien er meerdere lokalisaties waren.

‡Niet separaat vermeld.



Schema van het verloop van onderzoek van cel- of weefselmateriaal bij een metastase van een onbekende primaire tumor; LCA = 'leukocyte common antigen'; PLAP = placentair-lactogeen alkalische fosfatase.

Zoeken naar de herkomst van de metastasen langs directe en indirecte weg. Bij een grootcellige ongedifferentieerde carcinoommetastase of een adenocarcinoom volgt nader immunohistochemisch speurwerk naar de mogelijke bron en de behandelbaarheid.⁶ Daarbij kunnen twee wegen worden bewandeld: een directe methode, waarbij de aan- of afwezigheid van min of meer orgaanspecifieke biomoleculen wordt vastgesteld, en een indirecte, waarbij op grond van een keratineprofiel de waarschijnlijkste lokalisatie van de primaire tumor kan worden aangegeven.

Bij een beperkt aantal carcinomen kunnen specifieke antigenen helpen, alhoewel geen van deze biomoleculen volledig gevoelig én specifiek zijn. Een okselkliermetastase bij een vrouw kan worden onderzocht op de aanwezigheid van oestrogeen- en progesteronreceptoren; bij positieve bevindingen kan dat een argument voor een primair mammacarcinoom zijn. De oestrogeenreceptor komt echter ook in andere adenocarcinomen voor, zoals endometrium-, ovarium- en coloncarcinoom, en is dus niet 100% specifiek voor borstkanker. PSA en prostaat-zure fosfatase kunnen eveneens immunohistochemisch worden vastgesteld, waarbij PSA het specifiekst is, alhoewel kruisreacties met zweetklieradenocarcinomen zijn beschreven. Ook CA-125 is niet absoluut kenmerkend voor primaire ovariumcarcinomen. Regelmatig worden nieuwe monoklonale antilichamen ontwikkeld, die soms enige orgaan- of weefseltype-specificiteit tonen.

Differentiaaldiagnostische afwegingen. De patholoog kent een aantal specifieke differentiaaldiagnostische probleemsituaties, waarbij orgaangerelateerde antigenen wederom hun dienst kunnen bewijzen.

– Adenocarcinoom in de long: is dit een primaire long-tumor of een metastase? Daarbij kan gebruikgemaakt worden van antilichamen tegen thyreoïdtranscriptiefac-

tor-1, die zowel in schildkliertumoren (met uitzondering van het medullaire carcinoom) als in longtumoren wordt gezien. De aanwezigheid ervan is, als een – morfologisch meestal goed herkenbaar – schildklieradenocarcinoom is uitgesloten, in hoge mate specifiek voor een primair carcinoom van de long.⁷

– Pleuritis carcinomatosa: gaat het om een metastase in de pleura of om een maligne mesotheliom? Bij dit frequente probleem gebruikt men meestal een panel van antilichamen.⁸

– Maligne tumor in de lever, in het bijzonder een slecht

TABEL 2. Weefseltype- en orgaangerelateerde antigenen die men kan opsporen met specifieke antilichamen* bij het onderzoek van een metastase van een onbekende primaire tumor

antigeen	aanwezig in
weefsel-specifiek	
cytokeratinen, Ber-EP4, EMA	carcinoom
placentair-lactogeen alkalische fosfatase (PLAP)	kiemceltumor
vimentine	sarcoom
HMB-45, S-100, Melan-A	melanoom
LCA, pan-B- en pan-T-celmarkers	maligne lymfoom
orgaangerelateerd	
prostaatspecifiek antigeen (PSA)	prostaatcarcinoom
oestrogeen-/progesteronreceptor	mammacarcinoom
thyreoglobuline	schildklieradenocarcinoom
thyreoïdtranscriptiefactor-1 (TTF-1)	longcarcinoom, schildkliertumor
Hep par-1	levercancer
calretinine	mesotheliom

EMA = epitheliale-membraanantigeen; HMB = 'human melanin black'; LCA = 'leukocyte common antigen'.

*Nota bene: geen van deze antilichamen heeft een absolute specificiteit voor het omschreven weefseltype of orgaan; er bestaan kruisreacties met andere weefseltypen of organen.⁶

gedifferentieerde: is het een primair levercelcarcinoom, een cholangiocellulair carcinoom of een metastase? Het hepatocellulaire carcinoom toont veelal expressie van de antigenen α_1 -antitrypsine, α -foetoproteïne (AFP) en van Hep par-1; cholangiocellulaire carcinomen tonen meestal expressie van cytokeratine CK7 en antilichamen tegen deze antigenen kunnen daardoor helpen bij het onderscheid.

– Peritonitis carcinomatosa: is die bij een vrouw het gevolg van een ovariumcarcinoom of bijvoorbeeld een gemetastaseerde gastro-intestinale maligniteit? De aanwezigheid van psammoomlichaampjes, CA-125 en de afwezigheid van carcino-embryonaal antigeen (CEA) kunnen pleiten voor primair ovariumcarcinoom en dus helpen bij deze differentiaaldiagnose.

Bij de indirecte methode wordt gelijktijdig immunohistochemisch onderzoek met 2 verschillende typen keratinen, CK7 en CK20, verricht. Elk van deze kan wel of geen expressie tonen, waardoor er uiteindelijk 4 verschillende combinatiemogelijkheden zijn. Zoals uit tabel 3 blijkt, is daarmee een waarschijnlijkheid van de herkomst van het tumorproces aan te geven. Met de combinatie van deze 2 benaderingen, dus zowel de directe als de indirecte, lukt het meestal die tumortypen te herkennen waarbij de oncoloog nog mogelijkheden heeft voor behandeling.

Nog geen prognostische subtypen. Een vraag is nog of er binnen de groep MOPT op grond van functionele typering nog subtypen zijn te onderscheiden met een relatief gunstiger prognose. Ongedifferentieerde carcinomen met neuro-endocriene kenmerken zouden een iets gunstiger prognose hebben ten opzichte van de overige.^{9,10} Bij het toepassen van een breed panel van antilichamen op zoek naar een immunohistochemisch profiel met prognostische betekenis bleek het identificeren van zo'n groep niet mogelijk.¹¹

Obductieonderzoek. Als er bij MOPT klinisch intensief wordt gezocht, kan bij ongeveer 30% van de patiënten toch geen primaire tumor worden gevonden. Lukt dat met obductieonderzoek dan wel? Zelfs bij nauwge-

zet uitgevoerde obducties komt de primaire tumor soms niet aan het licht. In de medische literatuur zijn er maar weinig grote en ongeselecteerde groepen van geobduceerde patiënten met MOPT te vinden. Bij 302 in 1988 beschreven MOPT-patiënten bleef de primaire tumor bij 16% onvindbaar.¹² Klinisch was de tumorbron al vastgesteld bij 27%. Bij de overige 57% bleek pas bij obductie dat pancreas, long, nier en colorectum het vaakst de zetel van de primaire tumor waren. Door het beschikbaar komen van radiologische technieken (onder andere spiraal-CT) en het frequenter gebruik van echografie zouden dergelijke percentages nu anders kunnen liggen. Deze diagnostische vooruitgang ten spijt onttrekt zich de tumorbron dus zowel klinisch als bij obductie regelmatig aan waarneming – en bovendien heeft men kennis van de plaats van de primaire tumor in de meeste gevallen niet strikt nodig voor de behandeling.

WAT TE DOEN BIJ EEN PATIËNT MET METASTASEN VAN EEN ONBEKENDE PRIMAIRE TUMOR?

Bij een metastase is de verleiding groot om uitputtend te zoeken naar de primaire tumor met bijvoorbeeld uitgebreid radiodiagnostisch onderzoek en endoscopieën. Echter, wanneer het vermoeden bestaat dat het ziektebeeld van een patiënt valt onder de categorie MOPT, volstaan de volgende stappen. Allereerst het afnemen van een zorgvuldige anamnese en het uitvoeren van een nauwgezet lichamelijk onderzoek. Vervolgens oriënterend laboratoriumonderzoek, inclusief bepaling van PSA bij mannen en CA-125 bij vrouwen. Serumbepalingen van andere tumormerkstoffen, behalve AFP en humaan choriongonadotrofine (β -HCG), blijken te weinig specifiek.² Een thoraxfoto is eveneens geïndiceerd.

De daaropvolgende diagnostische onderzoeken worden met name gedecteerd door de uitkomsten van cel- en weefselhistologie zoals omschreven; patholoog en behandelaar dienen daarvoor nauw samen te werken.¹³ Onderzoek dat niet bepalend is voor het verdere medische beleid, ook al zou de primaire tumor er toch mee kunnen worden opgespoord, kan men beter achterwege laten vanwege de belasting voor de patiënt en de onnodige kosten. Afhankelijk van het klinische beeld kan nog wel nader worden gekeken naar mogelijke dreigende complicaties, zoals fracturen bij skeletmetastasen. Gezien de slechte prognose – het merendeel van de patiënten (circa 85%) met MOPT is binnen 1 jaar overleden – is het gewenst bij deze groep patiënten te waken voor te veel diagnostiek en onnodige behandeling. Hoe eerder pathologisch onderzoek wordt ingezet, des te geringer de behoefte aan radiologisch of endoscopisch onderzoek.

Belangenconflict: geen gemeld.

TABEL 3. Het expressieprofiel van tumoren wat betreft de cytokeratinen CK7 en CK20

CK7	CK20	CK7*	CK20*
		blaas: overgangselcarcinoom	mamma: adenocarcinoom
		adenocarcinoom	lever: cholangiocarcinoom
		maag: adenocarcinoom	long: adenocarcinoom
			mesotheel: maligne mesothelioom
			ovarium: adenocarcinoom
			pancreas: adenocarcinoom
			uterus: adenocarcinoom
CK7-	colon: adenocarcinoom	oesofagus: plaveiselcelcarcinoom	
	huid: Merkel-celtumor	hoofd/hals: plaveiselcelcarcinoom	
	(soms: maag: adenocarcinoom)	nier: adenocarcinoom	
		lever: hepatocellulair carcinoom	
		long: plaveiselcelcarcinoom	
		prostaat: adenocarcinoom	
		gonade: kiemceltumor	

ABSTRACT

Metastasis of an unknown primary tumour: management attuned to histopathology

– Metastases from an unknown primary tumour are found as the first expression of a disease process in about 5-10% of all cancer patients.

- This situation triggers two subsequent questions: what kind of tumour is it and where does it come from? In the management of these patients close cooperation between the clinician and pathologist is essential.
- Overdiagnosis and overtreatment should be avoided in these patients, 85% of whom will not survive one year.
- By combining morphological examination of cell or tissue preparations with immunohistochemistry the pathologist is able to provide reliable information on the type and sometimes the origin of the tumour, as a result of which those malignancies worth treating can be identified.
- Applying pathological investigation at an early stage may reduce the need for diagnostic imaging and endoscopic investigations.

LITERATUUR

- 1 Wouw AJ van de, Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW, Hillen HFP. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. *Eur J Cancer* 2002;38:409-13.
- 2 Hillen HFP. Unknown primary tumours. *Postgrad Med J* 2000;76:690-3.
- 3 Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:3403-10.
- 4 Merson M, Andreola S, Galimberti V, Bufalino R, Marchini S, Veronesi U. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer* 1992;70:504-8.
- 5 Fernandez JA, Suarez C, Martinez JA, Llorente JL, Rodrigo JP, Alvarez JC. Metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary tumour: prognostic factors. *Clin Otolaryngol* 1998;23:158-63.
- 6 Dabbs JA. Carcinomatous differentiation and metastatic carcinoma of unknown primary. In: Dabbs JA, editor. *Diagnostic immunohistochemistry*. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 163-96.
- 7 Ng WK, Chow JC, Ng PK. Thyroid transcription factor-1 is highly sensitive and specific in differentiating metastatic pulmonary from extrapulmonary adenocarcinoma in effusion fluid cytology specimens. *Cancer* 2002;96:43-8.
- 8 Fetsch PA, Abati A. Immunocytochemistry in effusion cytology: a contemporary review. *Cancer* 2001;93:293-308.
- 9 Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. A newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988;109:364-71.
- 10 Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol* 1998;16:2105-12.
- 11 Gaast A van der, Verwij J, Planting AS, Stoter G, Henzen-Logmans SC. The value of immunohistochemistry in patients with poorly differentiated adenocarcinomas and undifferentiated carcinomas of unknown primary origin. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:181-5.
- 12 Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, Harvey J, Contesso G, Spielmann M, et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med* 1988;148:2035-9.
- 13 Brigden ML, Murray N. Improving survival in metastatic carcinoma of unknown origin. *Postgrad Med* 1999;105:63-4, 67-74.

Aanvaard op 27 juni 2002

Bladvulling

Over de fabricage van melk

Tot goed begrip zij hier nogmaals kortelijks de gang van het bedrijf geschilderd.

Door de zuivelfabrieken worden de veehouders in staat gesteld, beter dan zij dat ieder voor zich kunnen doen, de boter uit hun melk verkregen, te gelde te maken. Zij leveren daartoe de melk aan de fabriek, die hun naar het vetgehalte of naar een andere maatstaf betaalt, en krijgen, gelijk reeds is gezegd, het hun toekomende quantum van de afgeroomde melk weer terug. De afscheiding van den room, waaruit de boter wordt bereid, geschiedt in de fabrieken door centrifugeeren van den geheelen voorraad, telkens zooveel als het aanwezige reservoir kan bevatten, en het gevaar van de fabricage zit dus in de menging van verschillende melkleveranties, juist gelijk dat bij den gewonen melkhandel geschiedt. Vroeger, toen ieder zijn eigen boter maakte, bestond dat gevaar niet. De melk ging toen niet het huis uit en als zij, door ziekte van het vee of van de leden van het gezin, besmet was, kon, althans door haar, geen gevaar voor anderen ontstaan. Door de tegenwoordige wijze van handelen kan besmette melk van één boer den geheelen voorraad van een reservoir infecteeren en de ziekte, doordat al de leveranciers in het hun toegemeten quantum ondermelk een deel er van krijgen, in vele gezinnen verspreiden. Die reservoirs zijn in de handkrachtfabrieken klein, soms maar van 40 liters, maar in vele stoomfabrieken kunnen zij van 3 tot 4000 liters bevatten. De afgeroomde melk wordt wel meest aan de kalveren gevoerd, maar toch ook dikwijls door menschen gebruikt, en ook zonder dat zij genuttigd wordt kan zij natuurlijk, door bezoeiding van de handen, tot infectie aanleiding geven.

Er zijn middelen om aan dat gevaar te gemoet te komen. Door den Burgemeester kan, evenals dit aan de hoofden van

scholen geschiedt, aan de directies der fabrieken bericht worden gezonden van het voorkomen van besmettelijke ziekten bij haar leveranciers, aan wie dan, als zij veehouders zijn, tegelijk met de vraag waar de kinderen ter school gaan, de vraag kan gesteld worden aan welke fabriek zij hun melk leveren. De fabriek kan de melk weigeren, of liever, omdat dit ter verzwijging van ziektegevallen aanleiding geeft, ze afzonderlijk, na de verwerking van den overigen voorraad, behandelen. Een afdoend middel is dit echter niet, omdat de verspreiding der ziekte zeer waarschijnlijk reeds vóór zij bekend werd, tot stand zal zijn gekomen. De waarborg moet dus in een wijze van handelen worden gezocht, die altijd wordt toegepast, als ware de melk steeds besmet. Door het verhitten der melk, of van den room en de ondermelk afzonderlijk, tot een temperatuur waarbij ziektekiemen worden gedood, dat is dus door pasteuriseeren, kan die waarborg worden verkregen. Nu wil een gelukkige omstandigheid dat dit pasteuriseeren tevens aan het bedrijf ten goede komt. Op verzoek van den Geneeskundigen Raad voor Overijssel en Drenthe werd door den zuivelconsulent voor Overijssel, den Heer CROESEN, een rapport uitgebracht over de vraag of de hygiënische eischen van het bedrijf met de economische in overeenstemming te brengen waren. En toen bleek dat dit niet alleen zeer wel kon, maar dat een in acht nemen van de hygiënische eischen voor de productie en de hoedanigheid der boter niet anders dan nuttig kan zijn. De qualiteit werd door pasteuriseeren beter. Voor de ondermelk was pasteuriseeren gewenscht, omdat zij daardoor duurzamer wordt en niet zoo spoedig bederft, dus voor de kalveren niet meer schadelijk kan zijn.

(Ned Tijdschr Geneesk 1902;46I:1200-2.)