

University of Groningen

**Kanker op Curacao : a study of the relative frequency of malignant tumours in the negroid population of the island of curacao N.A., based on a series of 3487 unselected autopsies performed from january 1 1936 to january 1 1960.**

Eibergen, Rolf

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1961

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Eibergen, R. (1961). *Kanker op Curacao : a study of the relative frequency of malignant tumours in the negroid population of the island of curacao N.A., based on a series of 3487 unselected autopsies performed from january 1 1936 to january 1 1960.* [S.n.].

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

KANKER  
OP CURAÇÃO

R.EIBERGEN

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

---

# KANKER OP CURAÇAO

A STUDY OF THE RELATIVE FREQUENCY OF MALIGNANT TUMOURS  
IN THE NEGROID POPULATION OF THE ISLAND OF CURAÇAO N.A.,  
BASED ON A SERIES OF 3487 UNSELECTED AUTOPSIES PERFORMED  
FROM JANUARY 1 1936 TO JANUARY 1 1960

(WITH A SUMMARY IN ENGLISH)

## PROEFSCHRIFT

---

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. F. H. L. VAN OS,  
HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER WISKUNDE  
EN NATUURWETENSCHAPPEN,  
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE  
TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 20 DECEMBER 1961 DES  
NAMIDDAGS TE 3 UUR PRECIES

DOOR

ROLF EIBERGEN  
GEBOREN TE GRONINGEN

J. B. WOLTERS / GRONINGEN / 1961

## STELLINGEN.

### I.

Bij de mens is het ras niet rechtstreeks van invloed op het ontstaan van kanker in het algemeen en op de regionale kankerpatronen in het bijzonder.

### II.

Onder de armere negroïde bevolking van het eiland Curaçao komen carcinoma oesophagi en carcinoma hepatis opvallend veel, carcinoma coli et recti, carcinoma mammae, carcinoma glandulae prostatae en carcinoma vesicae urinariae daarentegen opmerkelijk weinig voor.

### III.

---

De uitzonderlijk hoge relatieve frequentie van slokdarmkanker onder de armere, mannelijke én vrouwelijke, negroïde bevolking van Curaçao is voornamelijk het gevolg van de op het eiland heersende gewoonte, het volksvoedsel — funchi — uitermate heet te eten, terwijl misbruik van alcohol en deficiënte voeding hierop mede van invloed zijn.

### IV.

Als maatregel ter preventie van carcinoma penis en carcinoma portionis uteri, dient circumcisie van de mannelijke neonatus te worden geadviseerd.

### V

De aanwezigheid van dwarsgestreepte spiervezels in vele mesodermale menggezwellen van de tractus urogenitalis is niet te verklaren met behulp van de „versprongen-kiem-theorie” van Cohnheim-Ribbert.

### VI.

Bij anemie gedurende de graviditeit dient hernia hiatus oesophagei als oorzaak te worden uitgesloten.

## VII.

De moderne behandeling met sulfonen maakt het bacterioloog én histopatholoog niet zelden onmogelijk, bij lijders aan de lepromateuze vorm van lepra met zekerheid tot inactiviteit van het proces te besluiten.

## VIII.

Op grond van histopathologisch onderzoek van geëxstirpeerde lymfeklieren, is toxoplasmosis niet doch filariasis wél met zekerheid te differentiëren van lymphogranuloma malignum, wanneer in de coupes geen parasieten aanwezig zijn.

## IX.

Bij aplastische anemie is toediening van een anabool steroid aange-  
wezen.

---

Promotor: Prof. Dr. H. N. Hadders

---

MATRIS MEAE CANCRO  
DEFUNCTAE MEMORIAE





Zonder de dagelijkse routinewerk van mijn  
beide voorgangers, Ph. H. Hartz en Dr. L. H.  
van der Hoeven, had dit onderzoek niet kunnen  
worden verricht.

---



## VOORWOORD

Bij het verschijnen van dit proefschrift denk ik met grote erkentelijkheid terug aan de opvoeding, welke ik van rectoren en leraren van het Stedelijk Gymnasium te Groningen heb mogen ontvangen. Voorts zeg ik dank voor het genoten onderwijs aan de hoogleraren en overige docenten van de faculteiten der wis- en natuurkunde en der geneeskunde van de Rijksuniversiteit te Groningen. Het is een voorrecht, lid te zijn geweest van het Groninger Studenten Corps „Vindicat atque Polit”.

Zeer dankbaar ben ik, van professor Vos mijn specialistische vorming te hebben mogen ontvangen. Niet alleen was deze opleiding zelf van hoog gehalte dank zij zijn grote belesenheid, uitgebreide praktische ervaring en wel bijzonder kritische wetenschappelijke instelling. Maar bovendien wist hij met zijn uiterst bescheiden, innemende persoonlijkheid, grote levenswijsheid en eruditie in zijn laboratorium een zeer aparte sfeer te scheppen. Ik stel het op hoge prijs, lange jaren te hebben mogen verkeren in een milieu, waar menselijke en culturele waarden in zo hoog aanzien werden gehouden. Diep betreur ik het, dat hij, die uit zijn Indische jaren een grote belangstelling voor de geografische pathologie had bewaard, de voltooiing van dit proefschrift juist niet meer heeft mogen beleven.

Hooggeleerde van Rijssel, Hadders en Arends, doordat professor Vos in groot vertrouwen zijn medewerkers in het laboratorium bijkans volledige vrijheid schonk en hun zoveel mogelijk delegerde, heb ik de praktijk van ons specialisme voor een niet onbelangrijk gedeelte van U — toenmalige prosectoren — geleerd. Zeer erkentelijk ben ik voor hetgeen Gij drieën — elk op eigen wijze — tot mijn specialistische vorming hebt bijgedragen. In U, Hooggeleerde van Rijssel, heb ik vooral Uw heldere en schematische wijze van denken, Uw nauwgezette formulering en Uw verantwoorde diagnostiek ten zeerste gewaardeerd. Zonder twijfel heeft Uw voorbeeld destijds mijn keuze van specialisme mede bepaald. Hooggeleerde Hadders, Uw nimmer aflatende werkkraft en Uw enthousiasme hebben steeds weer mijn bewondering afgedwongen. Hooggeleerde Arends, Uw hoogstaande persoonlijkheid alsmede ook Uw grote intellect en oorspronkelijke gedachten maken op een ieder diepe indruk. Door voortdurend verband leggen met fysiologie, kliniek en dierexperiment, hebt Gij tot de opbloei van de Nederlandse pathologie wezenlijk bijge-

dragen. Hooggeleerde van Rijssel, Hadders en Arends, zeer dankbaar ben ik, dat ik mij mede Uw leerling mag noemen.

Hooggeleerde Hadders, Hooggeschatte Promotor, toen ik U in juli 1959 vanuit Curaçao mededeling deed van mijn onderzoek en promotieplannen, ontving ik per kerende post Uw antwoord in positieve zin. Voor het vertrouwen, toen en ook later steeds in mij gesteld, ben ik U zeer erkentelijk. Nimmer gedurende deze twee jaren hebt Gij een klacht geuit over het toch zo tijdrovende en omslachtige, noodgedwongen schriftelijke contact. Wel bijzonder dankbaar ben ik, dat juist Gij mijn promotor hebt willen zijn. Dit proefschrift zie ik als de bezegeling van onze vriendschap.

Financiële en andere steun, van de Regering van de Nederlandse Antillen verkregen, hebben het verschijnen van dit proefschrift vergemakkelijkt. U, Excellentie Debrot, als Minister van Volksgezondheid, ben ik hiervoor wel in het bijzonder dank verschuldigd. U, Geleerde Waszink, ben ik zeer erkentelijk, dat Gij als Inspecteur van de Volksgezondheid bij het verwerven van deze steun mij bij de Regering tot voorspraak hebt willen zijn.

Allen, die mij bij de totstandkoming van dit proefschrift op enigerlei wijze behulpzaam zijn geweest, ben ik daarvoor ten zeerste erkentelijk. Zeer dankbaar ben ik U, Geleerde Moerman, dat Gij bij herhaling vrije tijd hebt willen offeren om mij op het terrein van de statistiek van advies te dienen en informatie te verschaffen. Inlichtingen, verstrekt door Curaçaose artsen, zijn verantwoord in tekst en literatuurlijst. Afzonderlijke vermelding verdient Gij, Zeergeleerde Kroon, voor Uw grote bereidheid, gegevens ten behoeve van mij te verzamelen. U, Weledelgestrengte Schiltkamp, ben ik zeer erkentelijk voor de correctie van bladzijde 7. De Heer en Mevrouw Eibergen-Holsheimer betuig ik mijn grote dank voor de talloze adviezen en inlichtingen op geografisch gebied, mij in vele brieven vanuit Nederland verstrekt. De Heer Hollander, Hoofd van het Bevolkingsregister van Curaçao, ben ik erkentelijk voor verscheidene informatie, door hem en door personeel van zijn dienst verschaft. De Heren Broesterhuizen en Crince le Roy, administrateur van respectievelijk het Sint Elisabeth Gasthuis en het Sanatorium „Het Groene Kruis”, dank ik voor de hulp, verleend bij het samenstellen van Tabel I.

Geleerde Meinsma, in samenwerking met U als Hoofd van de Centrale Kanker-Registratie in Nederland, hoop ik na mijn terugkeer op Curaçao ook daar een soortgelijke registratie te kunnen beginnen. Erkentelijk ben ik U voor de gezamenlijke bespreking van het manuscript en voor enkele technische adviezen, welke U mij daarbij nog op de valreep hebt kunnen verstrekken.

Mevrouw Fontein-Molenaar en Mejuffrouw Struik, zeker niet in de laatste plaats ben ik U beiden zeer grote dank verschuldigd voor het uiterst nauwkeurig typen van het manuscript met inbegrip van de veertien tabellen.

Tenslotte ben ik U, Mevrouw Lips-Willinge, zeer erkentelijk voor de wijze, waarop Gij de vertaling van de Samenvatting hebt verzorgd.

---

## INHOUD

Inleiding . . . . .	1
Hoofdstuk I Het eiland Curaçao . . . . .	7
Hoofdstuk II De uitvoering van het onderzoek . . . . .	17
Hoofdstuk III De resultaten van het onderzoek . . . . .	27
Hoofdstuk IV Carcinoma oesophagi . . . . .	38
Hoofdstuk V Carcinoma hepatis . . . . .	53
Hoofdstuk VI Carcinoma coli et recti . . . . .	69
Hoofdstuk VII Carcinoma mammae . . . . .	77
Hoofdstuk VIII Carcinoma glandulae prostatae. . . . .	90
Hoofdstuk IX Carcinoma vesicae urinariae . . . . .	99
Samenvatting . . . . .	111
Summary . . . . .	118
Verklaring van enkele termen . . . . .	124
Literatuur . . . . .	125

## INLEIDING

Lange jaren heeft men in de veronderstelling verkeerd, dat kwaadaardige gezwellen bij primitieve volkeren zeldzaam zouden zijn. In vele oudere geschriften staat dan ook vermeld, dat kanker een gevolg is van beschaving. En voorts heeft men gemeend, dat — vergeleken met carcinomen — sarcomen bij hen betrekkelijk veelvuldig zouden voorkomen <sup>35, 97, 157</sup>.

Slechts zeer geleidelijk is het inzicht gerijpt, dat deze voorstelling van zaken toch te simplistisch en in zekere zin zelfs beslist in strijd met de waarheid is. Wat is namelijk het geval?

Wanneer primitieve volkeren voor het eerst in contact komen met de westerse geneeskunde — voor grote gedeelten van Afrika en Azië geschiedde dit tegen het einde van de negentiende eeuw — dan is dit als regel met zendings- of missieartsen of gouvernementsgeneeskundigen, welke individueel en onder eenvoudige omstandigheden hun werk verrichten. Het is begrijpelijk, dat dergelijke artsen meer onder de indruk raken van de epidemische tropische ziekten dan van de afzonderlijke gevallen van kanker, waarmee zij worden geconfronteerd. Voorts is het wel zeker, dat door hen als gevolg van het ontbreken van voldoende diagnostische hulpmiddelen over het algemeen slechts de meer oppervlakkig en uitwendig gelegen maligne tumoren worden herkend. En bovendien speelt ook de samenstelling van de bevolking een belangrijke rol. Kanker, immers, is voornamelijk — voor ruim 80 % — een aandoening van het zesde, zevende en achtste decennium <sup>207</sup>, doch bij primitieve volkeren wordt een dergelijke hoge leeftijd slechts bij uitzondering bereikt: een 40-jarige wordt bij hen reeds een „oude man” genoemd <sup>36</sup>. Zo is het te verklaren, dat deze artsen — veelal op grond van zeer kleine getallen — berichten, dat in hun praktijk kwaadaardige gezwellen zelden voorkomen.

Wanneer nu in een dergelijk gebied het contact met de westerse beschaving inniger wordt, ziet men steeds het volgende gebeuren. In de eerste plaats worden als gevolg van betere onderzoeksmethoden en grotere aantallen operaties en obducties vooral de meer inwendig gelegen maligne tumoren in grotere getale gediagnostiseerd; deze toeneming is dus slechts schijnbaar. Overigens worden daarbij dan steeds de sarcomen en de embryonale tumoren en menggezwellen relatief zeldzamer, de carcinomen daarentegen aanzienlijk frequenter. In de tweede plaats wordt de be-

volking als gevolg van de minder ongunstige levensomstandigheden en de betere geneeskundige behandeling ouder, hetgeen onvermijdelijk resulteert in een groter aantal kankerpatiënten. Deze toeneming is reëel. En in de derde plaats komt de bevolking in aanraking met tal van nieuwe kankerverwekkende invloeden, terwijl andere carcinogene factoren verdwijnen. Dit zal niet nalaten, invloed uit te oefenen op de relatieve frequentie van de verschillende soorten kwaadaardige gezwellen: sommige typen zullen toenemen, andere daarentegen in aantal afnemen. Deze verandering van het „kankerpatroon” behoeft echter niet noodzakelijkerwijze tevens een werkelijke toeneming van het totale aantal gevallen in te houden.

Uit dit alles blijkt dus wel, dat de twee stellingen „onder primitieve volkeren is kanker zeldzaam” en „kanker is een gevolg van beschaving” in deze eenvoudige vorm niet houdbaar zijn. En tevens zal het duidelijk zijn, dat bij een juist uitgevoerd onderzoek naar het voorkomen van maligne tumoren onder primitieve en beschaafde volkeren slechts overeenkomstige leeftijdsgroepen — één bepaald decennium bij voorbeeld — met elkaar mogen worden vergeleken <sup>43</sup>.

Zoëven werd gezegd, dat uitwendige factoren invloed uitoefenen op het voorkomen van kanker en met name ook op de relatieve frequentie van de verschillende soorten kwaadaardige gezwellen, op het „kankerpatroon” dus. Recente onderzoekingen hebben het in hoge mate waarschijnlijk gemaakt, dat aan deze exogene factoren zelfs een zeer belangrijke zo niet overheersende rol moet worden toegekend naast de constitutionele invloeden <sup>89, 90, 93, 173</sup>. Deze uitwendige carcinogene factoren houden verband met atmosfeer, klimaat <sup>100</sup>, bodem, fauna, dieet <sup>7, 30, 174</sup>, gewoonten <sup>95</sup>, gebruiken <sup>95</sup>, sociaaleconomische status <sup>28, 61</sup>, urbanisatie, beroep <sup>126</sup>, industrialisatie <sup>92</sup>, geneeskundige behandeling (!), oorlogvoering (!) et cetera.

Uit deze recente onderzoekingen is echter tevens gebleken, dat het ras nauwelijks of niet van invloed is op het kankerpatroon <sup>125, 157, 158</sup>. Enerzijds is het namelijk reeds geruime tijd bekend, dat er onder de inwoners van landen ter grootte van bij voorbeeld Duitsland — alhoewel nagenoeg allen behorend tot hetzelfde ras — toch al duidelijke geografische verschillen in de relatieve frequentie van de onderscheiden maligne tumoren bestaan <sup>40</sup>. Anderzijds zijn er inderdaad tussen de rassen wel tal van verschillen in het kankerpatroon vastgesteld, doch het wordt



langzamerhand steeds waarschijnlijker, dat deze niet aan raciale maar aan uitwendige factoren moeten worden toegeschreven. De negers in de Verenigde Staten, bij voorbeeld, tonen in hun kankerpatroon meer overeenkomst met de in dit zelfde land wonende blanken dan met de Afrikaanse negers.

In de loop der jaren heeft massale emigratie van bevolkingsgroepen — blanken, joden, negers, Chinezen, Japanners, Hindustani, Mexicanen, Filippino's — naar andere landen en werelddelen plaatsgevonden. Door de Geschiedenis en de Natuur zelf zijn dus als het ware grootse experimenten verricht. Aan de hedendaagse cancerologen is nu de taak, de uitkomsten van deze experimenten na te gaan, vast te leggen en te interpreteren. Met andere woorden, eerst de kankerpatronen van zoveel mogelijk, scherp omschreven, niet en wel geëmigreerde bevolkingsgroepen vast te stellen, vervolgens deze onderling te vergelijken en tenslotte de oorzaken van de gevonden verschillen op te sporen. Deze tak van wetenschap wordt de geografische cancerologie genoemd.

Ter voorkoming van misverstanden mogen hier twee opmerkingen niet achterwege blijven. Kwaadaardige gezwellen manifesteren zich over het algemeen eerst na een symptoomloze periode van tien tot twintig jaren. Veranderingen in het kankerpatroon zijn dan ook slechts bij hoge uitzondering onder de eerste, iets minder zelden onder de tweede, maar als regel toch pas onder de derde en volgende generaties van emigranten te verwachten. Voorts zal het duidelijk zijn, dat in het bovenstaande het begrip „ras” uitsluitend in de engere, genetische zin is gebezigd. De geringe frequentie van peniscarcinoom onder de joden, bij voorbeeld, is het gevolg van vroegtijdige besnijdenis, dus van een cultureel-religieuze en niet van een genetische factor. En zelfs de geringe frequentie van huidkanker onder de negers, welke het gevolg is van de beschermende werking van het melaninepigment tegen het zonlicht, is slechts indirect — namelijk door het bepalen van de mate van pigmentatie — en niet direct afhankelijk van de genen.

Wat is nu het belang van de geografische cancerologie?

In de eerste plaats is het voor de plaatselijke artsen met het oog op diagnostiek en therapie nuttig, te weten, welke typen maligne tumoren respectievelijk frequent en zeldzaam zijn in de streek, waar zij hun praktijk uitoefenen. Dit is dus een direct en persoonlijk belang.

In de tweede plaats heeft de geografische cancerologie bijgedragen tot

het verkrijgen van een beter inzicht in het kankerprobleem in zijn geheel. Ik behoef hier slechts te verwijzen naar hetgeen boven reeds werd gezegd over het verband tussen kanker en beschaving en over de rol, welke enerzijds raciale en anderzijds uitwendige factoren spelen bij het ontstaan van kwaadaardige gezwellen.

En in de derde plaats biedt de geografische cancerologie de mogelijkheid, door vergelijking van de kankerpatronen van verschillende bevolkingsgroepen, eventueel een uitzonderlijk hoge relatieve frequentie van één bepaalde gezwelsoort onder een zekere bevolkingsgroep vast te stellen. Getracht kan dan worden, de oorzaak of oorzaken hiervan op te sporen en vervolgens te elimineren, teneinde een daling in de ziekte en sterfte aan dit type tumor te verkrijgen.

Het spreekt wel vanzelf, dat met deze laatste opmerkingen niet wordt gesuggereerd, dat het nu op deze wijze mogelijk zou zijn, een volledige preventie van alle verschillende soorten kwaadaardige gezwellen te bereiken. Het is — helaas — bij voorbeeld niet te verwachten, dat binnenkort één of meer oorzaken van maagkanker zullen worden gevonden. Maar wel mag de hoop worden gekoesterd, dat over afzienbare tijd bepaalde maligne tumoren bij bepaalde bevolkingsgroepen grotendeels tot verdwijnen zullen kunnen worden gebracht, doordat men hun oorzaken heeft leren kennen en leren vermijden.

De geografische cancerologie is lange jaren overwegend incidenteel en slechts op kleine schaal beoefend, doch heeft vooral gedurende het laatste decennium een grote vlucht genomen. Zeker niet in de laatste plaats is het te danken aan de Unio Internationalis Contra Cancrum, dat contacten zijn gelegd tussen onderzoekers uit verschillende landen en werelddelen, en dat lokaal het onderzoek is gestimuleerd en georganiseerd. Een reeks congressen, alle sinds 1951 gehouden en uitsluitend aan deze éne tak van wetenschap gewijd, is hiervan mede het gevolg geweest <sup>171, 186, 175, 176, 178.</sup>

Zeer fraai is geografisch cancerologisch onderzoek te verrichten onder de negers. Behalve in hun stamlanden in Afrika, wonen immers tevens ook miljoenen van hen reeds vele generaties in het gebied van de Caribische Zee en in de Verenigde Staten. En in elk van deze drie uitgestrekte gebieden leven zij plaatselijk onder zeer verschillende omstandigheden en zullen zij dus ook van streek tot streek aan geheel andere carcinogene

invloeden zijn onderworpen. Verwacht mocht derhalve worden, dat hun kankerpatronen duidelijke geografische verschillen zouden tonen en inderdaad blijkt deze verwachting momenteel bewaarheid te worden.

Uit de Verenigde Staten zijn reeds geruime tijd vele belangrijke gegevens bekend over de relatieve frequentie van de kwaadaardige gezwellen onder de negers in de verschillende staten en steden <sup>133, 157</sup>. Ook over het voorkomen van kanker onder de Afrikaanse negers zijn reeds tientallen jaren mededelingen verschenen, doch deze waren vrijwel zonder uitzondering gebaseerd op zeer kleine getallen en kunnen over het algemeen de toets van de moderne wetenschappelijke kritiek niet doorstaan <sup>35, 97</sup>. Juist de laatste tijd echter zijn uit verscheidene landen van dit werelddeel gedetailleerde, verantwoorde rapporten gepubliceerd <sup>36, 175, 176</sup>. Daarentegen zijn mij uit het gebied van de Caribische Zee over dit onderwerp nagenoeg geen grote, betrouwbare statistieken bekend <sup>188, 200</sup>. *Daarom leek het mij van belang, een onderzoek in te stellen naar de relatieve frequentie van de verschillende maligne tumoren onder de negroïde bevolking van het eiland Curaçao. Dat onderzoek nu vormt de inhoud van het onderhavige proefschrift.*

Een Centrale Kanker-Registratie is in de Nederlandse Antillen en met name dus ook op het eiland Curaçao niet aanwezig. Het vervaardigen van een jaarlijkse statistiek van de sterfte naar doodsoorzaken wordt door de Inspectie van de Volksgezondheid van de Nederlandse Antillen pas sinds 1958 wederom ernstig nagestreefd <sup>199</sup>. De gegevens van de voorgaande jaren zijn zeer onvolledig en derhalve onbruikbaar <sup>199</sup>. Mede om deze redenen, werd het onderhavige onderzoek verricht door bestudering van de sectieverslagen, aanwezig in het archief van de Pathologisch-Anatomische Afdeling van het Lands-Laboratorium voor de Volksgezondheid op Curaçao. Ter beschikking stond een nagenoeg ononderbroken reeks van 3937 niet-geselecteerde obducties, verricht van 1 januari 1936, toen de eerste patholoog-anatoom, Ph. H. Hartz, zijn werkzaamheden aanving, tot 1 januari 1960.

Door Hartz werden over het voorkomen van de onderscheiden soorten kwaadaardige gezwellen in het eerste gedeelte van deze serie secties drie korte artikeltjes geschreven <sup>67, 70, 71</sup> en één voordracht gehouden, welke laatste enkele jaren nadien is gepubliceerd <sup>72</sup>. Ofschoon deze vier mededelingen summier waren en betrekking hadden op een klein materiaal, hebben zij toch onder de beoefenaars van de geografische cancerologie de aandacht getrokken. Wel een bewijs van het belang van het Caribisch

gebied voor deze tak van wetenschap! Steiner, bij voorbeeld, zegt in zijn bekende boek naar aanleiding van één van deze artikelen van Hartz: „. . . these . . . data may be very important and additional studies are indicated”<sup>157</sup>. En ook J.N.P. Davies wijst er in 1959 in zijn overzicht „Cancer in Africa” nog weer eens op, dat het zin heeft, behalve de negers van de Verenigde Staten, ook de negers van de landen in en rondom de Caribische Zee te betrekken in de vergelijking met de Afrikaanse negers<sup>36</sup>. Mede ook deze uitspraken van twee autoriteiten op het gebied van de geografische cancerologie, hebben mij er toe gebracht, dit aanvankelijk op zeer veel kleinere schaal aangevangen onderzoek ruimer op te zetten en uit te werken op de wijze, als in de volgende hoofdstukken zal worden beschreven.

De indeling van dit proefschrift is als volgt.

In het eerste hoofdstuk wordt een kort overzicht gegeven van de politieke, fysische en sociaaleconomische aardrijkskunde van het eiland Curaçao, waarbij vooral de nadruk wordt gelegd op de samenstelling, de gezondheidstoestand en de geneeskundige verzorging van de bevolking. In het tweede hoofdstuk wordt de uitvoering van het onderzoek besproken, terwijl in het derde hoofdstuk de resultaten ervan worden medegedeeld.

Blijkens het onderhavige onderzoek, wijkt het kankerpatroon van de negroïde bevolking van Curaçao in zes opzichten af van hetgeen over het algemeen elders in de wereld wordt aangetroffen. Twee kwaadaardige gezwellen — slokdarm- en leverkanker — komen onder deze bevolking namelijk zeer veel voor, terwijl daarentegen de relatieve frequentie van vier andere maligne tumoren — colon-, mamma-, prostaat- en urineblaascarcinoom — opmerkelijk laag blijkt te zijn. Deze zes gezwellensoorten worden nu achtereenvolgens in het vierde tot en met negende hoofdstuk behandeld, waarbij steeds in drie paragrafen de eigen gevallen, de geografische pathologie, en de etiologie van de desbetreffende tumor worden besproken. Bovendien wordt aan het slot van elk van deze zes hoofdstukken nagegaan, of er enige verklaring is te geven voor de afwijkende frequentie van de betrokken gezwellensoort onder genoemde bevolking.

Een samenvatting, een lijst van definities van enkele termen, en een opgave van de geraadpleegde literatuur besluiten het proefschrift.

## HOOFDSTUK I

### HET EILAND CURAÇAO

Curaçao is het grootste en tevens ook het meest belangrijke van de acht eilanden, waaruit de Nederlandse Antillen bestaan. De Nederlandse Antillen vormen tezamen met Nederland, Suriname en Nederlands Nieuw-Guinea het Koninkrijk der Nederlanden.

Sinds de inwerkingtreding van het Statuut voor het Koninkrijk der Nederlanden op 29 december 1954, behartigen de Nederlandse Antillen zelfstandig hun eigen aangelegenheden, terwijl zij zich op voet van gelijkwaardigheid met Nederland en Suriname hebben verbonden, de gemeenschappelijke belangen te verzorgen en elkaar wederkerig bijstand te verlenen. Vóór die datum zijn de eilanden — overigens onder wisselende benamingen — gedurende meer dan drie eeuwen van Nederland afhankelijk geweest.

De Nederlandse Antillen bestaan uit de vijf Benedenwindse Eilanden, Curaçao, Klein Curaçao, Aruba, Bonaire en Klein Bonaire, en de ongeveer 900 km noordelijker gelegen drie Bovenwindse Eilanden, Sint Maarten, Saba en Sint Eustatius. Klein Curaçao en Klein Bonaire zijn onbewoond.

De Regering van de Nederlandse Antillen wordt gevormd door de Gouverneur — als Vertegenwoordiger van de Koningin — en de Raad van Ministers. De Ministers zijn voor hun beleid verantwoording verschuldigd aan de volksvertegenwoordiging: de Staten van de Nederlandse Antillen. De leden van de Staten, 22 in getal, worden sinds 1948 rechtstreeks gekozen op grond van algemeen mannen- en vrouwenkiesrecht.

Curaçao is dus, zoals reeds gezegd, het grootste en het belangrijkste eiland van de Nederlandse Antillen. Op Curaçao woont de Gouverneur, zetelt de Regering, zijn de Departementen en ook het Hof van Justitie gevestigd en komen de leden van de Staten in vergadering bijeen.

Het bestuur van het Eilandgebied Curaçao bestaat uit de eilandsraad, de gedeputeerden en de gezaghebber. Deze zijn in vele opzichten te vergelijken met respectievelijk de raad, de wethouders en de burgemeester van een Nederlandse gemeente.

Curaçao is gelegen in het zuiden van de Caribische Zee, ongeveer 62 km

verwijderd van de kust van Venezuela. De bergen van deze kust zijn een enkele keer, op een uitzonderlijk heldere dag, vanuit Curaçao met het blote oog te onderscheiden. Het eiland is 61 km lang en 4 tot 11 km breed; het oppervlak bedraagt 442 km<sup>2</sup>.

Het eiland bestaat uit vaste gesteenten: meest diabaas en kalk. Het is heuvelachtig, droog en tamelijk dor. De top van de hoogste heuvel, de Sint Christoffelberg, reikt tot 372 meter boven de zeespiegel.

Curaçao ligt op ruim 12° N.B., dat wil dus zeggen, in de tropische luchtstreek. Er heerst een steppeklimaat, hetwelk wordt gekenmerkt door hoge temperatuur en grote droogte. De temperatuur is gemiddeld 80° F, de relatieve vochtigheid 74%. Meestentijds brengt een betrekkelijk sterke noordoostpassaat echter enige afkoeling. Het gebrek aan water is uitermate groot. De jaarlijkse regenval bedraagt slechts 50 cm en deze is bovendien grotendeels geconcentreerd in de zogenaamde „regentijd”: de maanden november en december. Behalve het kostbare water brengt deze „regentijd” steeds ook enige koelte. In januari en februari is het verblijf op Curaçao dan ook het meest aangenaam. Daarna wordt het langzamerhand weer warmer, met een geleidelijke overgang naar de droge en windstille „hete tijd” in augustus, september en oktober. Temperaturen van 92° en 93° F zijn dan geen uitzondering. Omstreeks 1 november gaat deze „hete tijd” — niet zelden tamelijk abrupt — weer over in de nieuwe, lang verbeide „regentijd”.

De bevolking van Curaçao is in de loop van de laatste drie decennia steeds sneller in aantal toegenomen. 1 januari 1936, toen de reeks obducties, waarop het in dit proefschrift neergelegde onderzoek is gebaseerd, een aanvang nam, woonden er op het eiland namelijk nog slechts 55.463 personen. En 1 januari 1960, toen het onderzoek werd afgesloten, telde de bevolking reeds 127.840 zielen!

Deze sterke bevolkingsaanwas is voornamelijk het gevolg van het zeer grote aantal geboorten. Vergeleken hiermede, is immigratie als oorzaak te verwaarlozen. In 1936 werden er op Curaçao 1875 kinderen levend geboren en dit aantal is van jaar tot jaar — gelijke tred houdende met de voortdurende regelmatige groei van de bevolking — geleidelijk gestegen tot 4317 in 1959. In deze gehele periode is steeds het jaarlijkse geboortecijfer per 1000 inwoners hoger dan 28.0 en zelfs bijna steeds hoger dan 31.5 geweest!

Een tweede oorzaak voor de bevolkingsaanwas is voorts, dat het ab-

soluut aantal sterfgevallen gedurende deze 24 jaren over het geheel genomen constant is gebleven. Tabel I in Hoofdstuk II laat zien, dat het steeds ongeveer 600 heeft bedragen, met als maximum 762 in 1940 (een oorlogsjaar met vele gevallen van gewelddadige dood door verschillende oorzaken) en met 572 in 1956 als minimum. Het cijfer van de sterfte per 1000 inwoners is dientengevolge geleidelijk gedaald van 10.9 in 1936 tot 5.0 in 1959.

Het geboorteoverschot op Curaçao was in 1936 1239 en is sindsdien van jaar tot jaar gestegen tot 3673 in 1959. Per 1000 inwoners is het geboorteoverschot in deze periode steeds hoger dan 17.5 en zelfs vrijwel steeds hoger dan 24.3 geweest.

Als gevolg van dit alles, is ook de leeftijdsopbouw van de bevolking gedurende de 24 jaren, waarover dit onderzoek zich uitstrekt, gewijzigd. Niet alleen namelijk in de laagste, doch tevens ook in de hoogste leeftijdsklassen valt een sterke toeneming te constateren: gemiddeld werd er in 1959 — vergeleken met 1936 — een duidelijk hogere leeftijd bereikt.

Het ligt voor de hand, dat al deze veranderingen het gevolg zijn van grotere welvaart, minder ongunstige levensomstandigheden, sterk toenomen algemene en persoonlijke hygiëne en — niet in de laatste plaats — betere geneeskundige behandeling.

De samenstelling van de bevolking is zeer heterogeen. De uitdrukking „op Curaçao leven meer dan veertig nationaliteiten vreedzaam naast elkaar” wordt graag en veel gebezigd.

In het bevolkingsregister wordt van alle ingezetenen wel de geboorteplaats doch niet het ras genoteerd, hetgeen vanuit wetenschappelijk standpunt bezien te betreuren valt. Zeker is echter, dat de overgrote meerderheid — naar schatting ruim 70% — bestaat uit op het eiland zelf geboren negroïden. In het volgende hoofdstuk zal nader worden ingegaan op de betekenis van de term „negroïd” (zie blz. 23). Hier moge worden volstaan met de vermelding, dat met negroïden worden bedoeld de afstammelingen van de in vorige eeuwen vanuit Afrika aangevoerde negerslaven. Zelf noemen zij zich „kleurling”; het woord „neger” wordt vermeden. Zuivere negers zijn er onder hen ook inderdaad nog slechts weinig: vrijwel allen hebben in recent of ver verwijderd verleden wel een blanke voorvader gehad. Voorts heeft bij hen ook nog een geringe bijmenging van negroïd en indiaans bloed van andere eilanden in de Caribische Zee en van het vasteland van Midden- en Zuid-Amerika plaatsgevonden.

Een groep van slechts een paar duizend zielen wordt gevormd door de afstammelingen van reeds generaties op het eiland gevestigde blanke families, deels van Nederlandse en West-Europese en deels van Portugees-Israëlitische origine.

Een derde groep vormen zij, die — geboren op Bonaire, Sint Maarten, Saba en Sint Eustatius — tijdelijk of blijvend op Curaçao zijn komen wonen. Dit zijn overwegend negroiden, momenteel ruim vijfduizend in getal.

Tot zover de „landskinderen”, zoals de in de Nederlandse Antillen geborenen zich plegen te noemen.

Vervolgens de twee grote groepen Rijksgenoten: de Europese Nederlanders en de Surinamers. Er wonen momenteel op Curaçao ongeveer 10.000 Europese Nederlanders. De mannen zijn er voor kortere of langere tijd werkzaam als militair, als employé van Shell Curaçao N.V., als ambtenaar, in het bedrijfsleven of in het vrije beroep. Blijvende vestiging is bij hen echter hoge uitzondering. Van de Surinamers — vrijwel allen negroiden — blijven daarentegen niet weinigen op het eiland wonen en deze worden geleidelijk — hetzij reeds in de eerste hetzij in een volgende generatie — in de oorspronkelijke Curaçaose bevolking opgenomen. Deze groep is dan ook niet scherp af te grenzen; ongeveer drieduizend van hen zijn zelf nog in Suriname geboren.

Volledigheidshalve moet voorts melding worden gemaakt van het feit, dat — voornamelijk tijdens en na de tweede wereldoorlog — duizenden buitenlandse mannelijke arbeidskrachten gedurende kortere of langere tijd werkzaam zijn geweest bij Shell Curaçao N.V., de zeer grote olieraffinaderij, van welke het eiland economisch vrijwel geheel afhankelijk is. Aanvankelijk waren dit vooral Venezolanen en Colombianen, later overwegend Portugezen van Madeira en negroiden van de verschillende Engelse West-Indische eilanden. Deze vreemdelingen zijn inmiddels echter nagenoeg allen wederom van Curaçao vertrokken.

En tenslotte wonen er op het eiland talloze kleine groepen buitenlanders, afkomstig uit bijna alle landen van Europa en van de drie Amerika's en zelfs uit verscheidene landen van Azië. Het heeft geen zin, deze nationaliteiten hier alle op te sommen. Een enkele uitzondering mag echter wel worden gemaakt. Zo woont er op Curaçao bij voorbeeld een betrekkelijk grote Chinese kolonie. Ook zijn er talrijke Arabische winkeliers gevestigd, voornamelijk afkomstig uit Libanon en Syrië. Gering in aantal maar opvallend zijn de personen van India'se nationaliteit.



Voorts hebben zich sinds de eerste wereldoorlog Askenazische joden uit vele landen van Midden- en Oost-Europa op het eiland gevestigd. Merendeels met slechts zeer geringe middelen van bestaan bij aankomst, hebben zij zich vrijwel allen in verbluffend korte tijd tot welvarende zakenlieden weten op te werken. En tenslotte is het begrijpelijk, dat van alle landen van het Amerikaanse continent de Venezolaanse kolonie op Curaçao de grootste is. Deels zijn het blanken, maar overwegend personen van gemengd indiaans-caucasisch-negroïd ras.

Van oudsher heten de Benedenwindse Eilanden gezonde oorden te zijn, hetgeen wel zeer duidelijk tot uiting komt in de naam van het nabij Curaçao gelegen Bonaire. Nu moge deze traditionele voorstelling van zaken — vooral in vroeger jaren — wellicht niet geheel en al met de werkelijkheid in overeenstemming zijn geweest, zeker is wel, dat de situatie in vele andere tropische gebieden aanzienlijk minder gunstig was en is.

Uit de hierboven vermelde geboorte- en sterftecijfers blijkt, dat de gezondheidstoestand van de bevolking van het eiland Curaçao met name gedurende de laatste drie decennia aanzienlijk is verbeterd en momenteel relatief goed kan worden genoemd. Dat wil vanzelfsprekend echter niet zeggen, dat in deze toestand niet in verschillende opzichten nog verbetering zou zijn te brengen.

Hoewel Curaçao in de tropen is gelegen, komen verscheidene tropische epidemische ziekten er niet of nauwelijks voor. Malaria, framboesia, pokken, pest en cholera zijn er onbekend. Van de gevreesde gele koorts werden de laatste gevallen in het begin van deze eeuw gediagnostiseerd. Van tijd tot tijd wordt een geval van lepra herkend; in het Lands-Leprozengesticht „Zaquito” wordt echter slechts een twintigtal patiënten verpleegd, welke bovendien ten dele ook nog van de andere eilanden van de Nederlandse Antillen afkomstig zijn. Filariasis bancrofti komt voor, maar in betrekkelijk geringe mate.

Daarentegen zijn vooral bacillaire dysenterie en paratyfus en in mindere mate ook amoebendysenterie en tyfus wél frequent. Zelfs heden ten dage worden jaarlijks nog enkele duizenden ziekte- en enkele tientallen sterfgevallen door deze groep van aandoeningen veroorzaakt. Begrijpelijkwijze valt in de regentijd steeds een sterke stijging van het aantal patiënten waar te nemen.

Gedurende de laatste decennia is de ziekte en vooral de sterfte aan

tuberculose en lues op spectaculaire doch niet geheel verklaarde wijze afgenomen. Nog in de dertiger jaren eiste namelijk elk van deze beide aandoeningen jaarlijks enkele tientallen mensenlevens, terwijl momenteel slechts zelden meer een patiënt hieraan overlijdt. Tuberculose scheen de laatste tijd zelfs vrij weinig meer voor te komen: vanaf 1949 werden ieder jaar slechts ongeveer 10 tot 20 nieuwe gevallen gediagnostiseerd. De sinds eind maart 1959 op Curaçao gevestigde longarts Kroon heeft echter door systematisch onderzoek van voornamelijk schoolkinderen toch in 1959 en 1960 nog respectievelijk 50 en 34 nieuwe patiënten weten op te sporen. Deels waren dit gevallen van primaire tuberculose, deels van acute caverneuze ftise. Ook de frequentie van syfilis is in de genoemde periode duidelijk gedaald: zo zijn met name lues congenita, dementia paralytica, tabes dorsalis en zelfs ook aneurysma lueticum aortae reeds tamelijk zeldzame aandoeningen geworden. De nog betrekkelijk ongeregelde matrimoniële verhoudingen onder een deel van de bevolking en vooral ook het ononderbroken bezoek van de zeer vele vreemde zee-lieden bieden echter weinig hoop, dat het eiland binnen afzienbare tijd vrij van lues zal zijn.

Abnormale hemoglobinen worden onder de negroïde bevolking regelmatig — in 8 tot 10% — gevonden. Daarbij dient echter te worden bedacht, dat het bezit van één of meer abnormale hemoglobinen geen klinische verschijnselen behoeft te geven. Voor beschouwingen over het voorkomen van deze groep afwijkingen op Curaçao en over de vraagstukken, welke hiermede verband houden, moge worden verwezen naar de proefschriften van van der Sar <sup>217</sup> en van Zanen <sup>218</sup>.

Tenslotte nog een enkel woord over de voedingstoestand van de bevolking. Deze kan vergeleken met West-Europa matig, doch in vergelijking tot vele omliggende landen en eilanden zeer redelijk zo niet goed worden genoemd. Sinds de eerste wereldoorlog is met het stijgen van de welvaart en met de nieuwe verhoudingen en inzichten op velerlei gebied ook de voedingstoestand aanzienlijk verbeterd. Helaas zijn er aanwijzingen, dat deze als gevolg van de lokale economische recessie van de laatste paar jaren momenteel weer iets achteruitgaat <sup>191</sup>.

Speciaal van het armere en minder ontwikkelde deel van de bevolking laat de voedingstoestand heden ten dage nog te wensen over. Bovendien hebben hierop ook de zeer grote kinderrijkdom en de zojuist reeds vermelde ongeregelde gezinsverhoudingen een ongunstige invloed: in 1959, bij voorbeeld, waren 1162 van de 4317 levend geboren kinderen (26.9%)

onwettig. Meer gedetailleerde gegevens over dieet en voedingstoestand zijn te vinden in het in 1954 verschenen proefschrift „De megaloblastaire voedingsanaemie op Curaçao” van de internist Vinke<sup>192</sup>. Zowel van volwassenen als van kinderen schijnt het dieet meestal wel voldoende calorieën te bevatten, doch over het algemeen iets deficiënt aan eiwit en vitamines te zijn. Zeer ernstige gevallen van ondervoeding — onder andere kwashiorkor — komen nog slechts sporadisch voor, maar patiënten met lichte tot matig sterke deficiënties — met name avitaminosen — zijn bepaald niet zeldzaam.

Mondelinge en schriftelijke mededelingen geven de indruk, dat Curaçao in de dertiger jaren wat betreft de geneeskundige voorzieningen de vergelijking met bij voorbeeld een Nederlandse gemeente van hetzelfde inwonertal niet geheel kon doorstaan<sup>68, 69</sup>. In 1936 waren naast de Directeur van de Openbare Gezondheidsdienst en een tiental artsen slechts de volgende specialisten op het eiland werkzaam: een chirurg, twee oogartsen, een keel-, neus- en oorarts, een huidarts, een psychiater en een patholoog-anatoom. In 1937 arriveerde de eerste internist, in 1939 een bacterioloog-seroloog en een tweede chirurg.

Gedurende de jaren van en na de tweede wereldoorlog echter werd deze achterstand — ondanks de stormachtige ontwikkeling van de medische wetenschap in deze periode — geheel ingehaald en momenteel behoeft Curaçao niet onderdoen voor enige stad van dezelfde grootte in Nederland, zulks vanzelfsprekend afgezien van de universitaire centra. In 1959 waren er bijna tachtig artsen op het eiland werkzaam, onder wie ongeveer vijfentwintig huisartsen, ongeveer dertig specialisten, een negental artsen in overheidsdienst en veertien artsen van de Geneeskundige Dienst van Shell Curaçao N.V. Van deze tachtig artsen waren negen Surinaamse geneeskundigen, een Amerikaan, een Oostenrijker, een Tsjech en een Hongaar. De overigen waren Nederlanders en Antillianen, allen in het bezit van het Nederlandse artsdiploma. De specialisten waren allen ingeschreven in het Register van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst. In 1936 was er op het eiland gemiddeld 1 arts per 3000 inwoners, in 1959 daarentegen 1 per 1600!

Ook de beide ziekenhuizen, het Sint Elisabeth Gasthuis en het Sanatorium „Het Groene Kruis”, en voorts ook het Lands-Laboratorium voor de Volksgezondheid zijn in deze ontwikkeling bepaald niet achter-

gebleven. Het Sint Elisabeth Gasthuis is als gevolg van periodieke nieuwbouw uitgegroeid tot een zeer fraai, uitstekend ingericht en uitgerust ziekenhuis van 670 bedden. Het Sanatorium — de naam is misleidend — is kleiner gebleven, namelijk 170 bedden, maar is eveneens voortdurend gemoderniseerd. Beide zijn „open” ziekenhuizen. Ook het Laboratorium heeft vooral de laatste jaren een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt, waarbij het personeel is toegenomen van vier personen in 1936 tot ruim veertig in 1959. Het is een overheidsinstelling, welke diensten verleent aan de ziekenhuizen en aan de individuele artsen. Het Laboratorium bestaat uit drie geheel gescheiden afdelingen, een bacteriologisch-serologische, een pathologisch-anatomische en een klinisch-chemische, alle drie momenteel zeer goed geoutilleerd en elk onder leiding van een specialist. En tenslotte moet de Lands-Psychiatrische Inrichting „Rustoord” worden genoemd, welke door de zorgen van de toenmalige geneesheer-directeur, H. M. Waszink, van 1946 tot 1960 geleidelijk is gemaakt tot een moderne modelinrichting<sup>136</sup>, plaats biedend aan ongeveer 450 patiënten.

Wat betreft de geneeskundige behandeling, kan de bevolking worden ingedeeld in de volgende drie categorieën. De eerste categorie wordt gevormd door de employé's en de werknemers van Shell Curaçao N.V. met hun gezinsleden: momenteel tezamen ruim 30.000 zielen. Deze gehele „oliegemeenschap” ontvangt heden ten dage kosteloos volledige geneeskundige verzorging door de Geneeskundige Dienst van de Maatschappij; de gezinsleden van de werknemers ontvangen deze verzorging sinds 1943. Eventuele opneming geschiedt in het Sanatorium. De grootte van deze eerste categorie varieert vanzelfsprekend met het aantal arbeidskrachten, in dienst van de Maatschappij. Het maximum van ruim 40.000 werd bereikt in 1948; sindsdien is de omvang van de oliegemeenschap geleidelijk teruggelopen tot — zoals zojuist reeds werd vermeld — ruim 30.000 in 1959. De tweede categorie bestaat uit de on- en minvermogenden, aan wie van overheidswege op zeer ruime schaal gratis geneeskundige behandeling door de gouvernementshuisartsen en -specialisten wordt verstrekt. Volgens een zeer ruwe schatting van het toenmalige Waarnemend Hoofd van de Geneeskundige Dienst van het Eilandgebied Curaçao, J. J. Veenhuizen, zou in 1959 ongeveer de helft van de bevolking (afgezien van de ruim 30.000 zielen tellende oliegemeenschap) als on- en minvermogenden voor deze kosteloze verzorging in aanmerking komen: ruim 45.000 personen derhalve<sup>189</sup>. Eventuele opneming van deze tweede

categorie geschiedt uitsluitend in het Sint Elisabeth Gasthuis en vormt bijna 40% van het totale aantal in dit ziekenhuis opgenomen patiënten; van de verpleegdagen nemen zij echter ongeveer 60% in beslag <sup>164</sup>. De derde categorie tenslotte wordt gevormd door hen, die hetzij op eigen rekening, hetzij via een gesloten verzekering de particulier gevestigde huisartsen en specialisten consulteren. Deze derde categorie telt dus eveneens ruim 45.000 personen.

De economie van Curaçao is gedurende de laatste drie decennia vrijwel geheel gebaseerd geweest op de olieraffinaderij, welke door de N.V. Curaçaosche Petroleum Industrie Maatschappij in 1915 werd gevestigd aan het Schottegat, de zeer fraaie, natuurlijke binnenhaven van het eiland. De naam „N.V. C.P.I.M.” is overigens in 1959 gewijzigd in „Shell Curaçao N.V.”. In deze raffinaderij, welke vooral in en onmiddellijk na de tweede wereldoorlog is uitgegroeid tot één van de grootste ter wereld, wordt de voornamelijk uit Venezuela afkomstige ruwe olie verwerkt tot vele verschillende tussen- en eindprodukten. Het personeel is aanvankelijk steeds gestegen, totdat in 1948 het maximum — ruim 13.000 — werd bereikt; daarna is het als gevolg van automatisering, efficiëntie en bezuiniging wederom gedaald tot 7838 op 31 december 1959. De betekenis van deze raffinaderij voor de economie van het eiland Curaçao komt niet alleen tot uitdrukking in de aanzienlijke lokale betalingen — onder andere in de vorm van lonen, salarissen, belastingen, aankopen en contractwerken — en in het grote aantal personen, aan wie werkgelegenheid wordt verschaft, doch tevens ook in het zeer intensieve tankerverkeer met zijn waarlijk niet te verwaarlozen inkomsten aan loodsgelden en havenrechten. Door het volgende voorbeeld wordt de enorme betekenis van de raffinaderij fraai geïllustreerd: in 1957 werd door de „olie” ruim 83 miljoen Antilliaanse guldens op het eiland in omloop gebracht <sup>37</sup>, terwijl de Lands-Begroting van de gehele Nederlandse Antillen voor dit zelfde jaar zowel aan ontvangsten als aan uitgaven slechts 50 miljoen Antilliaanse guldens liet zien.

De overige, op het eiland aanwezige takken van industrie zijn evenals de landbouw, de veeteelt en de visserij slechts van geringe, lokale betekenis. Uitzonderingen hierop zijn de Mijnmaatschappij Curaçao N.V. en de Curaçaosche Dok Maatschappij N.V., welke beide verscheidene honderden arbeiders in dienst hebben. De Mijnmaatschappij houdt zich bezig met de winning van fosfaat en exporteert hiervan jaarlijks niet

onaanzienlijke hoeveelheden naar het buitenland en wel met name naar de Verenigde Staten.

Bronnen van inkomsten vormen voorts de scheepvaart, de handel, het bankwezen en het toerisme. Evenals destijds de vestiging van de N.V. C.P.I.M., zijn ook deze alle in belangrijke mate het gevolg van de aanwezigheid van het reeds genoemde Schottegat: de zeer fraaie en ruime, natuurlijke binnenhaven, welke via de Sint Annabaai gemakkelijk te bereiken is. Bovendien is ook de gunstige ligging van het eiland ten opzichte van Europa enerzijds en van de drie Amerika's anderzijds van groot belang geweest voor de ontwikkeling van Curaçao als wereldhaven en als knooppunt in het wereldluchtverkeer. Zo is, bij voorbeeld, het grote Caraïbisch Bedrijf van de K.L.M. op Curaçao gevestigd.

De handelsbalans — exclusief de aardolieverschepingen — van de Nederlandse Antillen toont jaarlijks een min of meer aanzienlijk invoeroverschot. Voor de voorziening in de behoefte aan consumptiegoederen is men namelijk vrijwel geheel aangewezen op import. Deze heeft voornamelijk plaats uit de U.S.A., hoewel de invoer uit Nederland de laatste jaren sterk is toegenomen. Het deficit op de handelsbalans wordt echter als regel meer dan gecompenseerd door de omvangrijke bedragen aan deviezen, welke de op Curaçao en Aruba gevestigde oliemaatschappijen uit het buitenland van hun hoofdkantoren ontvangen voor de betaling van lonen, salarissen, belastingen, havenrechten et cetera.

Tenslotte moet nogmaals worden opgemerkt, dat Curaçao — in de dertiger jaren nog slechts een kleine, eenvoudige gemeenschap — sindsdien in nagenoeg ieder opzicht een grote ontwikkeling heeft doorgemaakt. Zeer sterk is deze ontwikkeling tot uitdrukking gekomen in de staatkundige verhoudingen, de welvaart, de bebouwing, het wegennet, het inwonertal, de levensgewoonten, de kleding en de sociale verhoudingen.

## HOOFDSTUK II

### DE UITVOERING VAN HET ONDERZOEK

Zoals in de Inleiding werd uiteengezet, is het doel van het in dit proefschrift neergelegde onderzoek, de relatieve frequentie van de verschillende soorten kwaadaardige gezwellen onder de negroïde bevolking van het eiland Curaçao vast te stellen.

Een dergelijk onderzoek zou — in het algemeen gesproken — op diverse wijzen zijn uit te voeren. Het meest gunstig zou het zijn, indien in het te onderzoeken gebied een Centrale Kanker-Registratie zou functioneren<sup>106, 107</sup>. Het archief van deze instelling zou dan als uitgangspunt kunnen worden genomen, hetgeen de volgende drie voordelen zou bieden. In de eerste plaats zouden dan ook de genezen patiënten in het onderzoek kunnen worden betrokken, zodat een inzicht zou kunnen worden verkregen in de morbiditeit en niet slechts in de mortaliteit aan kanker. Immers, heden ten dage is de geneeskundige wetenschap er — gelukkig — reeds in geslaagd, voor enkele typen maligne tumoren, zoals carcinoma cutis, carcinoma mammae, carcinoma uteri en carcinoma coli, een duidelijk verschil tussen morbiditeit en mortaliteit te bereiken<sup>198</sup>. In de tweede plaats zouden dan bovendien ook de „incidence” en de „prevalence” bekend zijn. Met incidence wordt het aantal per jaar nieuw onder behandeling gekomen kankerpatiënten aangeduid, terwijl onder prevalence het totale aantal geregistreerde patiënten wordt verstaan. En in de derde plaats zouden — ook al worden er natuurlijk nog altijd kankerpatiënten niet als zodanig herkend — toch in ieder geval alle gediagnostiseerde gevallen zijn geregistreerd en dus bij het onderzoek zijn betrokken. Een dergelijke Centrale Kanker-Registratie functioneert momenteel echter nog niet op Curaçao.

Een tweede mogelijkheid zou zijn, gebruik te maken van de officiële statistiek van de sterfte naar doodsoorzaken. Inderdaad geschiedt dit algemeen, ofschoon even algemeen bekend is, dat deze statistieken om meer dan één reden uiterst onbetrouwbaar zijn. Ten eerste is hierbij immers de persoonlijke voorkeur en willekeur van de vele verschillende artsen niet te vermijden. Ten tweede wordt — klaarblijkelijk in tal van landen — door verscheidene medici op grond van bepaalde overwegingen nog steeds bewust een foutieve diagnose als bij voorbeeld „hartverlamming” op de desbetreffende officiële formulieren ingevuld. En in de

derde plaats tenslotte — en dit is wel de meest belangrijke reden — staat het vast, dat in een tamelijk hoog percentage van de gevallen klinisch de juiste diagnose niet wordt gesteld. Hiervan geeft Willis in zijn bekende boek „Pathology of Tumours” het volgende voorbeeld, dat — helaas — aan duidelijkheid niets te wensen overlaat<sup>207</sup>. Volgens een tevoren gemaakte afspraak, werd door de staf van het grote Alfred Hospital te Melbourne getracht, bij een reeks van 1000 veronderstelde kankerpatiënten de diagnose zo nauwkeurig mogelijk te stellen. De obducties brachten echter aan het licht, dat van deze 1000 patiënten er 57 in het geheel niet aan kanker hadden geleden, terwijl voorts bij 296 van de overige 943 — dus in 31 % — de plaats van de primaire tumor foutief was bepaald! In de loop van de jaren zijn verscheidene soortgelijke onderzoeken verricht, alle met overeenkomstig resultaat. Zo hebben Waaler en Grimstvedt in 1958 mededeling gedaan van een serie van 783 kankersecties, waarvan slechts 62% klinisch juist gediagnostiseerd bleek te zijn<sup>193</sup>. Hoe dikwijls moet dan niet — gezien deze voorbeelden — de gemiddelde huisarts of specialist geheel te goeder trouw een foutieve diagnose op zijn formulier invullen! Hoe dit alles ook zij, door verschillende oorzaken, zoals personeelsgebrek en reorganisatie, zijn de gegevens betreffende de sterfte naar doodsoorzaken in de Nederlandse Antillen over de jaren vóór 1958 zeer onvolledig en dus onbruikbaar<sup>199</sup>. Weliswaar wordt sinds 1958 door de Inspectie van de Volksgezondheid wederom ernst gemaakt met het opstellen van het jaarlijkse overzicht, doch het zal — gezien het zeer beperkte materiaal — nog wel enige tijd duren, voordat op deze wijze statistisch bruikbare gegevens zijn verzameld.

Een derde mogelijkheid zou zijn, het onderzoek te baseren op een lange reeks obducties. Inderdaad is ook dit herhaaldelijk gedaan, en het onderhavige onderzoek werd eveneens op deze wijze verricht.

Deze methode heeft één groot voordeel, doch ook een nadeel. Hieraan werd onder anderen door Willis<sup>207</sup> en door Steiner<sup>157</sup> een beschouwing gewijd. Het grote voordeel is, dat van alle patiënten — mits althans steeds ook aanvullend histologisch onderzoek werd verricht — de diagnose onomstotelijk vaststaat. Van hoe onschatbare waarde dit wel is, behoeft na het voorgaande geen nader betoog.

Het nadeel daarentegen is, dat een dergelijke serie secties steeds noodzakelijkerwijze een zekere selectie inhoudt, zodat terecht de vraag mag worden gesteld, of de uitkomsten van een daarop gebaseerd onderzoek



nu inderdaad wel als representatief voor de gehele bevolking mogen worden beschouwd. Het antwoord op deze vraag hangt vanzelfsprekend af van de factoren, welke van invloed zijn geweest op de samenstelling van de reeks. Zo zijn in de eerste plaats de absolute en relatieve omvang van groot belang. Er zijn, bij voorbeeld, in de loop van de jaren voornamelijk uit Afrika en Azië verscheidene artikelen gepubliceerd, welke waren gebaseerd op een reeks van enkele tientallen of een paar honderd obducties; onnodig te zeggen, dat dergelijke mededelingen weinig waarde bezitten. Maar naast deze absolute omvang, is bovendien ook de verhouding van het aantal secties tot het totale aantal sterfgevallen onder de desbetreffende bevolking — de relatieve omvang dus — van zeer groot belang, hetgeen gemakkelijk te begrijpen valt.

Geheel afgezien van de omvang echter, kunnen voorts ook verschillende factoren invloed uitoefenen op de samenstelling van de reeks obducties. Zo, onder andere, de persoonlijke belangstelling van een clinicus of van de patholoog-anatoom voor een bepaalde aandoening, een ongelijk aantal bedden voor mannen en vrouwen in de betrokken ziekenhuizen, de aanwezigheid van een bepaalde specialist (een bekend neurochirurgisch centrum zal zonder twijfel steeds een onevenredig groot aantal hersentumoren in de sectiestatistiek ten gevolge hebben), alsook het ontbreken van een kinderafdeling of van een afzonderlijk kinderziekenhuis.

Twee vormen van selectie echter zullen bij een dergelijke reeks wel nimmer zijn te vermijden. In de eerste plaats worden obducties in het algemeen verricht op patiënten, die in een ziekenhuis en niet in eigen huis zijn overleden. Op deze vorm van selectie kom ik aan het einde van dit hoofdstuk bij de bespreking van de eigen serie secties nader terug. En in de tweede plaats wordt — waarschijnlijk wel overal ter wereld — slechts bij uitzondering sectie verricht op een klassepatiënt. De geobduceerden zijn vrijwel allen zaalpatiënten en behoren dus in overgrote meerderheid tot de bevolkingsgroepen met lagere maatschappelijke welstand. Dat betekent derhalve inderdaad een zekere selectie, hetgeen nimmer uit het oog mag worden verloren, wanneer een serie secties onderwerp van bespreking vormt.

Hoe is nu de reeks obducties, waarop het onderhavige onderzoek is gebaseerd, tot stand gekomen?

Eind 1935 arriveerde de eerste patholoog-anatoom, Ph. H. Hartz, op

Curaçao en deze is 1 januari 1936 zijn geregelde werkzaamheden begonnen. Hartz vertrok in november 1950 en werd pas 4 augustus 1951 opgevolgd door dr. L. H. van der Hoeven. Deze verliet 11 mei 1955 het eiland en werd 31 juli 1955 opgevolgd door schrijver dezes. Afgezien nu van de beide zojuist genoemde vacatures en van twee langdurige ziekten van Hartz, is er op Curaçao van 1 januari 1936 tot 1 januari 1960 een continue reeks van 3937 secties verricht.

Tabel I laat de verdeling van deze 3937 secties over de 24 jaren zien. Daarbij valt het volgende op. Over het algemeen is in deze periode het jaarlijkse aantal obducties betrekkelijk constant gebleven: gemiddeld namelijk ongeveer 160. Er zijn echter enkele uitzonderingen geweest. Zo vallen enerzijds de jaren 1943, 1950 en 1951 met respectievelijk slechts 98, 85 en 104 secties op. In 1943 en 1950 is Hartz geruime tijd ziek geweest. Na zijn tweede ziekte verkreeg hij in november 1950 ontslag, waarop — zoals gezegd — het prosectoraat vacant bleef tot 4 augustus 1951. Anderzijds vallen 1940, 1941 en 1942 met respectievelijk 197, 235 en 213 obducties op. In deze drie eerste oorlogsjaren hebben zeer vele gevallen van gewelddadige dood door vele verschillende oorzaken plaatsgevonden; in al deze gevallen werd op verzoek van de justitie sectie verricht.

Voorts toont Tabel I, dat gedurende de laatste zeven jaren het aantal obducties duidelijk is toegenomen. De verklaring hiervoor is eveneens uit deze tabel af te lezen. Hoewel namelijk het jaarlijkse aantal sterfgevallen op Curaçao in deze periode van 24 jaren min of meer constant is gebleven — ongeveer 600 — is het aantal sterfgevallen in het Sint Elisabeth Gasthuis geleidelijk — en vooral de laatste paar jaren zeer sterk — toegenomen, terwijl steeds minder mensen thuis zijn overleden. Herhaalde aanzienlijke uitbreiding van genoemd ziekenhuis heeft dit mogelijk gemaakt. En met het aantal sterfgevallen in het Sint Elisabeth Gasthuis heeft het aantal secties steeds gelijke tred gehouden.

Zoals gezegd, zijn dus van 1 januari 1936 tot 1 januari 1960 op Curaçao 3937 secties verricht. In deze zelfde periode zijn op het eiland in totaal 15.429 personen overleden. Dit betekent dus, dat van hen 25.5% werd geobduceerd! Het is mij niet bekend, dat in enige staat, provincie, gemeente of stad ooit gedurende een zo lange reeks van jaren een dergelijk hoog obductie-percentages is bereikt!

Van deze secties is jaarlijks gemiddeld een vijftiental aangevraagd door de Officier van Justitie, terwijl eveneens ongeveer vijftien in het Sana-

torium zijn verricht op verzoek van de Geneeskundige Dienst van Shell Curaçao N.V. Voorts zijn gemiddeld nog twee of drie obducties per jaar aangevraagd door particulier gevestigde huisartsen of specialisten. De overige — dus ongeveer 80% van het totale aantal — zijn gedaan in het Sint Elisabeth Gasthuis op verzoek van de in dienst van het gouvernement in dit ziekenhuis werkzaam zijnde chirurg, internisten, neuroloog, kinderarts en longarts. Het streven van deze gouvernementsspecialisten is er over het algemeen op gericht geweest, het merendeel van hun overleden patiënten te laten seceren, zonder dat daarbij een selectie ten gunste van één of meer, bepaalde aandoeningen werd toegepast.

TABEL I.

Sterfgevallen en obducties  
Curaçao, 1936—1959

jaren	sterfgevallen in het St. Elisabeth Gasthuis	sterfgevallen in het Sanatorium	sterfgevallen elders	totaal aantal sterfgevallen	totaal aantal obducties	obducties op negroiden
1936	246		390	636	110	101
1937	249		407	656	149	138
1938	272		330	602	151	137
1939	256		398	654	140	125
1940	276		486	762	197	181
1941	305		396	701	235	211
1942	291		458	749	213	192
1943	253	38	317	608	98	88
1944	240	37	386	663	120	111
1945	233	41	347	621	187	171
1946	242	27	339	608	127	119
1947	250	28	367	645	166	146
1948	229	33	415	677	145	123
1949	227	39	415	681	178	165
1950	260	32	380	672	85	76
1951	243	47	301	591	104	88
1952	246	45	340	631	162	142
1953	262	51	281	594	176	147
1954	278	49	311	638	190	163
1955	284	63	251	598	183	154
1956	290	77	205	572	180	156
1957	352	62	214	628	223	184
1958	328	51	219	598	211	184
1959	364	40	240	644	207	185
Totaal	6476	—	—	15429	3937	3487

Dit over de samenstelling van de reeks van 3937 obducties, waarop het onderzoek is gebaseerd. Hoe werd nu het onderzoek zelf uitgevoerd?

Op grond van overwegingen, welke in de Inleiding werden uiteengezet, was als doel gesteld, de relatieve frequentie van de verschillende soorten kwaadaardige gezwellen onder de negroïde bevolking van Curaçao te bepalen. Daartoe werden alle 3937 sectieverslagen doorgelezen.

In de eerste plaats werd een verslag, dat naar vermelding van geslacht, leeftijd en ras van de patiënt en naar beschrijving van de gevonden afwijkingen onvolledig was, niet in het onderzoek opgenomen. En ook al zijn de sectieverslagen van Hartz en van van der Hoeven summier, de genoemde gegevens bleken — gelukkig — toch vrijwel steeds te zijn ingevuld. Bovendien kan bij maligne tumoren — in tegenstelling met vele andere aandoeningen — inderdaad met een enkele korte mededeling — type, plaats van oorsprong, wijze van metastasering — worden volstaan.

In de tweede plaats werd de studie strikt beperkt tot de negroïden. Alle blanken, Chinezen, Arabieren, Indianen en Hindustani en voorts ook alle personen, bij wie het ras niet duidelijk was vermeld, werden niet in het onderzoek betrokken. Aan het einde van dit hoofdstuk zullen overigens nog enkele opmerkingen worden gemaakt over problemen, welke verband houden met het begrip „negroïd”.

En in de derde plaats werden van alle kwaadaardige gezwellen bij negroïden de in het archief aanwezige coupes opnieuw bekeken, zulks ter bevestiging van de oorspronkelijke diagnose en ter vaststelling van het histologische type van de betrokken tumor.

Nadat op deze wijze de gehele serie was doorgewerkt, bleek, dat — hetzij omdat het sectieverslag onvolledig was ingevuld, hetzij omdat het een niet-negroïd persoon betrof — van de reeks van 3937 obducties er tenslotte 450 van het verdere onderzoek moesten worden uitgesloten.

Dit verdere onderzoek is dus uiteindelijk gebaseerd op een bijna ononderbroken serie van 3487 secties, verricht op negroïden, die van 1 januari 1936 tot 1 januari 1960 op het eiland Curaçao zijn overleden.

In de laatste kolom van Tabel I is vermeld, hoe dit aantal van 3487 is verdeeld over de 24 jaren, over welke het onderzoek zich uitstrekt. En in Tabel II is deze „obductie-populatie” van 3487 zielen verdeeld naar geslacht en leeftijd.

TABEL II.

De negroïde obductie-populatie, verdeeld naar geslacht en leeftijd  
Curaçao, 1936—1959.

jaren	0	1—9	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79	80—89	90—99	totaal
mannen	331	177	73	116	172	229	267	255	184	32	2	1838
% mannen	18.0	9.6	4.0	6.3	9.4	12.5	14.5	13.9	10.0	1.7	0.1	100.0
vrouwen	299	159	80	137	177	217	174	202	144	55	5	1649
% vrouwen	18.1	9.6	4.9	8.3	10.7	13.2	10.6	12.3	8.7	3.3	0.3	100.0
totaal	630	336	153	253	349	446	441	457	328	87	7	3487
% totaal	18.1	9.6	4.4	7.3	10.0	12.8	12.6	13.1	9.4	2.5	0.2	100.0

Tenslotte dient — zoals eerder in dit hoofdstuk reeds werd aangekondigd — op twee essentiële punten nog nader te worden ingegaan.

In de eerste plaats het begrip „negroid”: wat wordt met deze term nu eigenlijk precies bedoeld en is het inderdaad steeds mogelijk geweest, van ieder van de 3937 geobduceerden objectief en met volledige zekerheid het ras vast te stellen?

Met een negroïd wordt in dit proefschrift bedoeld een persoon, die in meer of minder duidelijke mate uiterlijke kenmerken van het negerras toont. Het zij toegegeven, dat deze definitie vaag is. Zuivere negers wonen er op Curaçao echter nog slechts zeer weinig: vrijwel allen hebben in recent of verder verwijderd verleden wel een blanke voorvader gehad, terwijl bovendien bij sommigen van hen ook nog een geringe bijmenging van indiaans bloed valt waar te nemen. Overigens mag niet uit het oog worden verloren, dat het woord „neger” ook slechts een verzamelbegrip is. De negers in Afrika worden verdeeld in twee grote groepen: enerzijds de Soedannegers ten noorden van de evenaar en anderzijds de Bantonegers of Bantoes, die merendeels ten zuiden van de equator wonen. Deze indeling is echter niet gebaseerd op somatische kenmerken, doch op de taal. Beide groepen bestaan uit vele, ten dele sterk uiteenlopende volkeren. Zo vormen, bij voorbeeld, de Zoeloes één van de vele stammen van de Bantoes. De Hottentotten, de Bosjesmannen en de pygmeeën daarentegen zijn zogenaamde restvolkjes, welke reeds eerder in Afrika waren

gevestigd dan de negers, waartoe zij dan ook niet worden gerekend.

Hoe dit alles ook zij, beseft wordt, dat een anthropogeneticus niet gelukkig zal zijn met het gebruik van de term „negroid”, zoals — onder andere — in dit proefschrift geschiedt. Er zij hier echter uitdrukkelijk op gewezen, dat „negroid” hier niet wordt gebezigd in strenge, anthropogenetisch-wetenschappelijke zin, doch slechts in praktische zin, namelijk, om er een bepaalde, toch wel duidelijk omschreven bevolkingsgroep mee aan te duiden. Zoals Steiner <sup>157</sup> het zo fraai uitdrukt: „the newsboy on the corner has no difficulty in distinguishing between the main racial stocks and neither shall we”.

Is het nu inderdaad steeds mogelijk geweest, van ieder van deze 3937 geobduceerde personen het ras vast te stellen? Deze vraag kan zonder enige aarzeling in positieve zin worden beantwoord. Het is voor de gemiddelde Nederlander, die nimmer in een dergelijke tropen-gemeenschap heeft vertoefd, eenvoudig niet voorstelbaar, hoe het de oplettende toeschouwer mogelijk is, ieder lid van deze gemeenschap niet alleen op grond van zijn uiterlijk, doch ook op grond van bij voorbeeld zijn godsdienst, zijn voor- of achternaam, ja zelfs van zijn lidmaatschap van sommige verenigingen met zekerheid in een bepaalde raciale groep onder te brengen. Bovendien zijn de geobduceerde personen — zoals reeds werd betoogd — in overgrote meerderheid afkomstig uit de bevolkingsgroepen met lagere maatschappelijke welstand, terwijl daarentegen juist de zeer licht gekleurden over het algemeen tot de beter gesitueerden behoren. In ieder geval hebben mijn beide voorgangers klaarblijkelijk nimmer moeite gehad met het bepalen van het ras aan de sectietafel, evenmin overigens als ik zelf in de zes jaren, welke ik als patholoog-anatoom op Curaçao werkzaam ben geweest.

En in de tweede plaats dient tenslotte de vraag te worden beantwoord, in hoeverre nu deze reeks van 3487 geobduceerde personen als representatief mag worden beschouwd voor de gehele negroïde bevolking van Curaçao. Zoals reeds gezegd, zijn er gedurende de 24 jaren, over welke het onderzoek zich uitstrekt, op het eiland in totaal 15.429 mensen overleden. Aangezien naar een ruwe schatting ongeveer 80% van de bevolking negroid is, zijn dus in deze periode op Curaçao ongeveer 12.340 negroïden gestorven. En van deze ongeveer 12.340 overleden negroïden werden 3487 of ruim 28% geobduceerd! Een dusdanig opmerkelijk hoog obductie-percentages is zonder enige twijfel uitermate gunstig voor de representatieve waarde van de reeks!

TABEL III

De 531 maligne tumoren, verdeeld naar jaar en gezwelsoort

Curaçao, 1936 — 1959

code num- mer*	gezwelsoort	ca oesophagi	ca ventriculi	ca bronchiale	ca uteri	ca hepatis	ca ves. felleae	ca pancreatis	ca ovarii	ca mammae	ca coli ca recti	ca pharyngis	ca linguae	ca gl. prostatae	ca ves. urinae	ca penis	ca laryngis	ca gl. thyreoideae	chorioepithelioma	ca renis	ca palati	ca duct. choled.	ca cutis	ca duodeni	ca ureteris	ca gl. parotidis	ca branchiogenes	leukaemia	lymphosarcoma reticulosarcoma	hersengezwellen	sarcomen van de weke delen	myeloma multiplex	sarcomen van de organen **	lymphogranuloma malignum	neuroblastoma	sa osteogenes	endothelioma malignum pleurae	embryoma renis	retinoblastoma	melanoblastoma malignum cutis					
	150	151	162.1	174	155.0	155.1	157	175.0	170	153 154	148	141	177	181.0	179.0	161	194	173	180	144	155.1	191	152.0	180	142	199	204	200	193	197	203	201	195	196	162.2	180	192	190.7							
1936	1	3				2				1			1																																
1937		2		1				2	3	1																		1	1																
1938	6	3		2								2		1														2																	
1939	3	2			1					1					1	1	1											1						1											
1940	5	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										1		1						1									
1941	7	4	2	4	1	1	1	1				1																																	
1942	5	3	3	4	2			1	1		2	1																2																	
1943	1	2	1	1	1				1						1																														
1944		2	2									1	1			1																													
1945	6		4	2			1			1					1													1																	
1946	5	3			1					2	1	1						1								1		1																	
1947	4	3		2	1	1		1	1	1	1	1	1																																
1948	6	3		2								1			1																														
1949	3	3		2	1			2	1	2	1		1					1																											
1950	2		1	2	1			1	1	1	1																																		
1951		5	2				1																																						
1952	2	4	1		1	1																																							
1953	5	5			3	1				2		1	1	1	1																														
1954	3	6	3	3	3	3	2	2			1					1																													
1955	5	3	3	1	3	1	1			1	1	2	1				1																												
1956	5	4	4	2		1	1		1		1																																		
1957	6	6			3	4	3	3			1		1																																
1958	5	7	9	2	1	1	2	2	1						1	1																													
1959	7	9	4	2	1	1	1	1	1			2	1	1	1																														
Totaal	92	84	40	34	19	18	18	15	13	12	11	11	8	7	5	4	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	31	19	13	13	12	7	6	6	5	4	3	2	1	1	1			

\* Codenummer van de internationale lijst van doodsoorzaken (zevende revisie, 1957).

\*\* Voor lokalisatie, zie blz. 36.

	totaal aantal carcinomen	totaal aantal niet-carcinomen	totaal aantal maligne tumoren	obducties
	8	3	11	101
	9	2	11	138
	14	4	18	137
	9	5	14	125
	20	5	25	181
	22	0	22	211
	22	3	25	192
	9	1	10	88
	7	2	9	111
	16	3	19	171
	14	4	18	119
	16	6	22	146
	15	4	19	123
	17	7	24	165
	10	4	14	76
	8	3	11	88
	9	7	16	142
	20	8	28	147
	24	8	32	163
	25	10	35	154
	20	5	25	156
	28	9	37	184
	32	9	41	184
	35	10	45	185
	409	122	531	3487



Voorts werden in de inleiding van dit hoofdstuk enkele factoren opgesomd, welke de samenstelling van een serie secties eventueel in een van de norm afwijkende zin zouden kunnen beïnvloeden. Hoe is het nu in het onderhavige geval met deze factoren gesteld? In de betrokken ziekenhuizen is voor mannelijke en vrouwelijke patiënten steeds een nagenoeg gelijk aantal bedden aanwezig geweest. Desondanks zal toch in de volgende hoofdstukken bij de berekening van de frequentie van de verschillende gezwellen naar het geslacht steeds een kleine correctie moeten worden aangebracht: er zijn immers 1838 mannen geobduceerd tegenover 1649 vrouwen. Voorts hebben beide ziekenhuizen steeds de beschikking gehad over een afzonderlijke kinderafdeling, welke bovendien herhaaldelijk werd uitgebreid en gemoderniseerd. Dientengevolge bevatten de eerste twee kolommen van Tabel II inderdaad de grote getallen, welke daar ter plaatse mogen worden verwacht. Uitzonderlijk gunstig is voorts ook het volgende. Zoals in Hoofdstuk I reeds werd besproken, worden de on- en minvermogenden van het eiland op zeer ruime schaal van overheidswege geheel kosteloos door de gouvernementshuisartsen en -specialisten in het Sint Elisabeth Gasthuis opgenomen en behandeld. Bij de opnemings- en de verpleging in dit ziekenhuis speelt naast een geneeskundige indicatie tevens ook een sociale een belangrijke rol. Zo verblijven in het Sint Elisabeth Gasthuis dus vele, vooral ook oudere mensen, die in een andere gemeenschap hetzij thuis hetzij in een tehuis voor ouden van dagen zouden worden verpleegd. Op deze patiënten wordt bij overlijden op aanvraag van de gouvernementsspecialisten over het algemeen zoveel mogelijk sectie verricht en deze obducties vormen — zoals reeds werd vermeld — ongeveer 80% van het totale aantal. Voorts heeft bij het aanvragen van deze secties de persoonlijke belangstelling voor één bepaalde aandoening nimmer een belangrijke rol gespeeld. En ook spreekt wel vanzelf, dat er op Curaçao nooit sprake is geweest van de aanwezigheid van een specialist of van een centrum, dat een bijzondere aantrekkingskracht op bepaalde patiënten heeft uitgeoefend. Een laatste gunstige factor is nog, dat het onderzoek zich uitstrekt over een lange reeks van 24 jaren. Hierdoor zijn periodieke fluctuaties, welke geheel op het toeval berusten en bij een klein materiaal een grote rol kunnen spelen, uitgesloten.

Samenvattend kan dan ook worden geconstateerd, dat de samenstelling van de onderhavige obductie-populatie die van de gehele negroïde bevolking van het eiland in vele opzichten benadert. Zelfs de omstandig-

heid, dat de geseceerden allen ziekenhuispatiënten waren, weegt hier — gezien het zojuist betoogde — niet zo zwaar als bij de meeste andere series obducties. Van één bepaalde selectie is echter wel degelijk sprake geweest: de geseceerden waren in overgrote meerderheid afkomstig uit de bevolkingsgroepen met lagere maatschappelijke welstand.

Zo kan dus uiteindelijk worden geconcludeerd, dat de reeks van 3487 obducties, waarop het in dit proefschrift neergelegde onderzoek is gebaseerd, in hoge mate als representatief mag worden beschouwd voor de armere negroïde bevolking van het eiland Curaçao.

### HOOFDSTUK III

#### DE RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK

Het doel van het onderzoek is — zoals in het voorgaande reeds enige malen werd vermeld — de relatieve frequentie van de verschillende soorten kwaadaardige gezwellen onder de negroïde bevolking van Curaçao vast te stellen. In de Inleiding werd uiteengezet, op grond van welke overwegingen dit onderzoek werd aangevat, terwijl in Hoofdstuk II werd beschreven, hoe het werd uitgevoerd.

Uitgegaan werd dus van een reeks van 3487 ongeselecteerde obducties op negroïden, die van 1 januari 1936 tot 1 januari 1960 op het eiland zijn gestorven. Deze 3487 personen maken tezamen ruim 28% uit van alle in deze periode op Curaçao overleden negroïden.

*In Tabel III zijn — verdeeld naar jaar en naar type — alle maligne tumoren ondergebracht, welke in deze serie van 3487 secties werden aangetroffen. Deze tabel nu vormt de essentie van dit proefschrift. In deze tabel is het resultaat van het gehele onderzoek samengevat en op deze tabel ook zijn alle volgende beschouwingen gebaseerd.*

Uit Tabel III blijkt, dat in deze reeks van 3487 ongeselecteerde obducties in totaal 531 kwaadaardige gezwellen zijn gevonden. Kanker is dus in deze 24-jarige periode in 15.2% van alle gevallen oorzaak van de dood geweest.

Dit getal 15.2 is echter een gemiddelde en zegt dus betrekkelijk weinig, hetgeen duidelijk tot uiting komt in Tabel IV. Afzonderlijk berekend voor vier opeenvolgende tijdvakken van telkens zes jaren, blijkt het percentage namelijk te stijgen van 11.3 via 12.5 en 15.1 tot 21.0! Onnodig te zeggen, dat deze toeneming voortvloeit uit de verminderde sterfte

TABEL IV.

De stijging van de relatieve sterfte aan kanker  
onder de totale negroïde obductie-populatie, Curaçao, 1936—1959.

jaren	1936—1941	1942—1947	1948—1953	1954—1959	totaal
secties	893	827	741	1026	3487
kanker-secties	101	103	112	215	531
percentage	11.3	12.5	15.1	21.0	15.2

aan infectieziekten en andere ontstekingsprocessen enerzijds en het ouder worden van de bevolking anderzijds.

Deze stijging op Curaçao gaat geheel parallel met hetgeen in verscheidene landen van Europa alsook in de Verenigde Staten is geconstateerd. In Nederland, bij voorbeeld, bedroeg de sterfte aan kanker in 1921 nog slechts 11.1% van de totale sterfte, doch dit percentage was dertig jaar later, in 1951 dus, reeds gestegen tot 20.7. Uit Afrika en uit Azië zijn hierover, naar ik meen, nog geen betrouwbare gegevens gepubliceerd.

Overigens is het onbegrijpelijk, dat iemand als Steiner in zijn bekende boek over geografische cancerologie met geen woord rept van deze toename van de relatieve sterfte aan kanker in de loop van de laatste decennia <sup>157</sup>. Dientengevolge heeft hij mijns inziens bij zijn vergelijkingen met andere statistieken en bij zijn verdere beschouwingen onvoldoende gefundeerde en ten dele zelfs beslist onjuiste gevolgtrekkingen gemaakt.

In Tabel V zijn vervolgens de 531 maligne tumoren verdeeld naar het

TABEL V.

De 3487 obducties en de 531 maligne tumoren,  
verdeeld naar geslacht en leeftijd van de patiënten  
Curaçao, 1936—1959

Jaren	0	1—9	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79	80—89	90—99	totaal
obducties op mannen tumoren	331	177	73	116	172	229	267	255	184	32	2	1838
bij mannen	3	10	3	3	16	41	56	73	49	7	1	262
percentage	0.9	5.7	4.1	2.6	9.3	17.9	21.0	28.6	26.6	21.9	50.0	14.3
obducties op vrouwen tumoren	299	159	80	137	177	217	174	202	144	55	5	1649
bij vrouwen	1	7	4	10	18	44	64	74	35	11	1	269
percentage	0.3	4.4	5.0	7.3	10.2	20.3	36.8	36.6	24.3	20.0	20.0	16.3
totaal aantal obducties	630	336	153	253	349	446	441	457	328	87	7	3487
totaal aantal maligne tumoren	4	17	7	13	34	85	120	147	84	18	2	531
percentage	0.6	5.1	4.6	5.1	9.7	19.1	27.2	32.2	25.6	20.7	28.6	15.2

geslacht en naar de leeftijd van de patiënten, waarbij de frequentie zowel in aantal als in percentage is aangegeven. De sterfte aan kanker blijkt onder de vrouwelijke bevolking in haar geheel iets groter te zijn dan onder de mannelijke, namelijk 16.3% tegenover 14.3%; dit verschil is echter statistisch niet significant. De verdeling naar de leeftijd toont bij beide geslachten de bekende curve, maar deze ligt dus bij de vrouwen grotendeels iets hoger. Bij de mannen valt de top van de curve met 28.6% in het zevende decennium, bij de vrouwen met respectievelijk 36.8 en 36.6% in het zesde én zevende decennium.

Volledigheidshalve moet worden opgemerkt, dat onder de 531 kwaadaardige gezwellen twee gevallen van carcinoma duplex voorkomen. Deze zijn in de drie zojuist genoemde tabellen elk slechts als één maligne tumor geteld. Aangezien bij beide patiënten het belangrijkste gezwel een slokdarmcarcinoom was, zal in het volgende hoofdstuk op deze twee gevallen nader worden ingegaan.

Dit over het voorkomen van alle maligne tumoren tezamen.

Hoe is het nu met de relatieve frequentie van de verschillende soorten kwaadaardige gezwellen — het eigenlijke doel van het onderzoek, immers — gesteld?

De 531 tumoren, welke in de reeks van 3487 obducties werden aangetroffen, blijken te behoren tot 39 verschillende typen. In Tabel VI zijn deze 39 soorten in numerieke volgorde gerangschikt, waarbij van ieder type achtereenvolgens het aantal gevallen, het percentage van de 3487 secties en het percentage van de 531 kanker-secties is vermeld. En in de Tabellen VII en VIII zijn deze gegevens voor de mannelijke en de vrouwelijke negroïde obductie-populatie afzonderlijk berekend.

Welke conclusies kunnen nu worden getrokken uit de in de Tabellen VI, VII en VIII vastgelegde resultaten van dit onderzoek?

Het meest eenvoudig zou het zijn, indien het kankerpatroon van de negroïde bevolking van het eiland Curaçao zou kunnen worden vergeleken met dat van, bij voorbeeld, drie andere bevolkingsgroepen: ten eerste de negers in Afrika, ten tweede de negroïden in de Verenigde Staten en ten derde de blanken in Europa en Noord-Amerika. Op deze wijze zouden dan de verschillen tussen de percentages van vier reeksen kwaadaardige gezwellen met behulp van statistische methoden nauwkeurig kunnen worden berekend en exact in enkele getallen kunnen worden

uitgedrukt. Helaas is de werkelijkheid zeer veel gecompliceerder. Zoals in de Inleiding reeds werd uiteengezet, bestaat er niet „één kankerpatroon van de negers in Afrika” en „één kankerpatroon van de blanken in Europa”. Ieder land en elke bevolkingsgroep blijkt zijn eigen kankerpatroon te bezitten en in de grotere landen blijken bovendien tussen bepaalde provincies nog weer duidelijke verschillen in de relatieve frequentie van sommige soorten maligne tumoren te bestaan. En zelfs in het kleine Nederland zijn in het voorkomen van carcinoma vesicae urinariae reeds significante regionale verschillen geconstateerd <sup>20</sup>! Zoals wel geheel vanzelf spreekt, is het eenvoudig ondoenlijk, het kankerpatroon van Curaçao met behulp van statistische methoden met al deze honderden andere bekende kankerpatronen één voor één te vergelijken. Bovendien zou men dan tenslotte door de bomen het bos niet meer zien.

Het is echter wél mogelijk — en ook zeker verantwoord — van ieder kwaadaardig gezwel de relatieve frequentie op Curaçao zeer globaal te vergelijken met die elders in de wereld. Immers, ook al zijn er voor vrijwel alle maligne tumoren duidelijke regionale verschillen vastgesteld, toch kan — zeer sterk gegeneraliseerd — de volgende rangschikking naar relatieve frequentie worden gemaakt. Het meest voorkomende gezwel is over het algemeen carcinoma ventriculi. De tweede tot en met zesde plaats worden als regel — zij het in wisselende volgorde — ingenomen door darm-, long-, baarmoeder- en borstklierkanker en door de groep van de kwaadaardige systeemziekten, tot welke de leukemieën, de lymfo- en reticulosarcomen, lymphogranuloma malignum, multipel myeloom en mycosis fungoides worden gerekend. Hierna volgen veelal carcinoma glandulae prostatae en carcinoma vesicae urinariae. De negende tot en met achttiende plaats bezetten als regel — wederom met tal van onderlinge variaties — alvleesklier-, galblaas-, eierstok-, mondholte-, slokdarm-, nier-, strottenhoofd- en leverkanker en voorts de sarcomen van de weke delen en van het beenderstelsel. En tenslotte zijn dan nog enkele tientallen soorten maligne tumoren bekend, welke over het algemeen veel zeldzamer zijn dan de hier met name genoemde.

Ter voorkoming van misverstanden mogen hier enkele opmerkingen niet achterwege blijven. In de eerste plaats zij er nogmaals op gewezen, dat het bij het bovenstaande gaat om de mortaliteit en niet om de morbiditeit. Dientengevolge werd van carcinoma cutis, bij de blanken zonder twijfel één van de meest voorkomende kwaadaardige gezwellen, geen melding gemaakt, aangezien heden ten dage immers in het merendeel

TABEL VI.

De relatieve frequentie van de 39 verschillende soorten kwaadaardige gezwellen onder de totale negroïde obductie-populatie Curaçao, 1936—1959.

rangorde	nummer van de internationale lijst van doodsoorzaken, 1957	gezwelsoort	aantal gevallen	percentage van alle 3487 secties	percentage van de 531 kanker-secties
1	150	carcinoma oesophagi	92	2.6	17.3
2	151	carcinoma ventriculi	84	2.4	15.8
3	162.1	carcinoma bronchiale	40	1.2	7.5
4	174	carcinoma uteri	34	1.0	6.4
5	204	leukaemia	31	0.9	5.8
6	155.0	carcinoma hepatis	19	0.6	3.6
7	200	lymphosarcoma; reticulosarcoma	19	0.6	3.6
8	155.1	carcinoma vesicae felleae	18	0.5	3.4
9	157	carcinoma pancreatis	18	0.5	3.4
10	175.0	carcinoma ovarii	15	0.4	2.8
11	193	hersengezwellen	13	0.4	2.5
12	197	sarcomen van de weke delen	13	0.4	2.5
13	170	carcinoma mammae	13	0.4	2.5
14	203	myeloma multiplex	12	0.3	2.3
15	153/154	carcinoma coli; carcinoma recti	12	0.3	2.3
16	148	carcinoma pharyngis	11	0.3	2.1
17	141	carcinoma linguae	11	0.3	2.1
18	177	carcinoma glandulae prostatae	8	0.2	1.5
19		sarcomen van de organen	7	0.2	1.3
20	181.0	carcinoma vesicae urinariae	7	0.2	1.3
21	201	lymphogranuloma malignum	6	0.2	1.1
22	195	neuroblastoma	6	0.2	1.1
23	196	sarcoma osteogenes	5	0.1	0.9
24	179.0	carcinoma penis	5	0.1	0.9
25	161	carcinoma laryngis	4	0.1	0.8
26	162.2	endothelioma malignum pleurae	4	0.1	0.8
27	194	carcinoma glandulae thyreoideae	3	0.09	0.6
28	173	chorioepithelioma	3	0.09	0.6
29	180	embryoma renis	3	0.09	0.6
30	180	carcinoma renis	2	0.06	0.4
31	144	carcinoma palati	2	0.06	0.4
32	155.1	carcinoma ductus choledochi	2	0.06	0.4
33	191	carcinoma cutis	2	0.06	0.4
34	192	retinoblastoma	2	0.06	0.4
35	152.0	carcinoma duodeni	1	0.03	0.2
36	180	carcinoma ureteris	1	0.03	0.2
37	142	carcinoma glandulae parotidis	1	0.03	0.2
38	199	carcinoma branchiogenes	1	0.03	0.2
39	190.7	melanoblastoma malignum cutis	1	0.03	0.2
Totaal			531	15.2	100.4

TABEL VII.

De relatieve frequentie van de 34 verschillende soorten kwaadaardige gezwellen onder de mannelijke negroïde obductie-populatie Curaçao, 1936—1959.

rangorde	nummer van de internationale lijst van doo-soorzaken, 1957	Gezwellsoort	aantal gevallen	percentage van alle 1838 secties	percentage van de 262 kanker-secties
1	151	carcinoma ventriculi	51	2.8	19.5
2	150	carcinoma oesophagi	48	2.6	18.3
3	162.1	carcinoma bronchiale	24	1.3	9.2
4	204	leukaemia	21	1.2	8.0
5	200	lymphosarcoma; reticulosarcoma	10	0.6	3.8
6	203	myeloma multiplex	9	0.5	3.4
7	155.0	carcinoma hepatis	8	0.4	3.1
8	157	carcinoma pancreatis	8	0.4	3.1
9	177	carcinoma glandulae prostatae	8	0.4	3.1
10	193	hersengezwellen	7	0.4	2.7
11	148	carcinoma pharyngis	7	0.4	2.7
12	197	sarcomen van de weke delen	6	0.3	2.3
13	153/154	carcinoma coli; carcinoma recti	6	0.3	2.3
14	155.1	carcinoma vesicae felleae	5	0.3	1.9
15	141	carcinoma linguae	5	0.3	1.9
16	201	lymphogranuloma malignum	5	0.3	1.9
17	179.0	carcinoma penis	5	0.3	1.9
18	181.0	carcinoma vesicae urinariae	4	0.2	1.5
19	195	neuroblastoma	4	0.2	1.5
20	161	carcinoma laryngis	4	0.2	1.5
21	196	sarcoma osteogenes	3	0.2	1.5
22	162.2	endothelioma malignum pleurae	2	0.1	0.8
23		sarcomen van de organen	1	0.05	0.4
24	194	carcinoma glandulae thyreoideae	1	0.05	0.4
25	180	embryoma renis	1	0.05	0.4
26	180	carcinoma renis	1	0.05	0.4
27	144	carcinoma palati	1	0.05	0.4
28	155.1	carcinoma ductus choledochi	1	0.05	0.4
29	191	carcinoma cutis	1	0.05	0.4
30	192	retinoblastoma	1	0.05	0.4
31	180	carcinoma ureteris	1	0.05	0.4
32	142	carcinoma glandulae parotidis	1	0.05	0.4
33	199	carcinoma branchiogenes	1	0.05	0.4
34	190.7	melanoblastoma malignum cutis	1	0.05	0.4
Totaal			262	14.3	100.7



TABEL VIII.

De relatieve frequentie van de 32 verschillende soorten kwaadaardige gezwellen onder de vrouwelijke negroïde obductie-populatie Curaçao, 1936—1959.

rangorde	nummer van de internationale lijst van doodsoorzaken, 1957	gezwelsoort	aantal gevallen	percentage van alle 1649 secties	percentage van de 269 kanker-secties
1	150	carcinoma oesophagi	44	2.7	16.4
2	174	carcinoma uteri	34	2.0	12.6
3	151	carcinoma ventriculi	33	2.0	12.3
4	162.1	carcinoma bronchiale	16	1.0	6.0
5	175.0	carcinoma ovarii	15	0.9	5.6
6	155.1	carcinoma vesicae felleae	13	0.8	4.8
7	170	carcinoma mammae	13	0.8	4.8
8	155.0	carcinoma hepatis	11	0.7	4.1
9	204	leukaemia	10	0.6	3.7
10	157	carcinoma pancreatis	10	0.6	3.7
11	200	lymphosarcoma; reticulosarcoma	9	0.5	3.4
12	197	sarcomen van de weke delen	7	0.4	2.6
13	193	hersengezwellen	6	0.4	2.2
14	153/154	carcinoma coli; carcinoma recti	6	0.4	2.2
15	141	carcinoma linguae	6	0.4	2.2
16		sarcomen van de organen	6	0.4	2.2
17	148	carcinoma pharyngis	4	0.2	1.5
18	203	myeloma multiplex	3	0.2	1.1
19	181	carcinoma vesicae urinariae	3	0.2	1.1
20	173	chorioepithelioma	3	0.2	1.1
21	195	neuroblastoma	2	0.1	0.7
22	196	sarcoma osteogenes	2	0.1	0.7
23	162.2	endothelioma malignum pleurae	2	0.1	0.7
24	194	carcinoma glandulae thyreoideae	2	0.1	0.7
25	180	embryoma renis	2	0.1	0.7
26	201	lymphogranuloma malignum	1	0.06	0.4
27	180	carcinoma renis	1	0.06	0.4
28	144	carcinoma palati	1	0.06	0.4
29	155.1	carcinoma ductus choledochi	1	0.06	0.4
30	191	carcinoma cutis	1	0.06	0.4
31	192	retinoblastoma	1	0.06	0.4
32	152.0	carcinoma duodeni	1	0.06	0.4
Totaal			269	16.3	99.9

van de gevallen volledige genezing wordt bereikt. In de tweede plaats wordt het rangschikken naar relatieve frequentie van de onderscheiden typen maligne tumoren — zoals hierboven is geschied — zeer bemoeilijkt, doordat vele van de gepubliceerde statistieken niet goed vergelijkbaar blijken te zijn, aangezien de indeling van de tabellen varieert en met name verschillende soorten gezwellen onder één hoofd zijn samengevat<sup>149</sup>. Zo worden bij voorbeeld mondbodem-, tong-, wang-, verhemelte-, tonsil- en pharynxkanker meestal niet alle afzonderlijk vermeld. Ook worden dikwijls de tumoren van lever, galblaas, galgangen en buikvlies — van nier en ureter — van urineblaas en de overige urineorganen — van ovarium, tuba en ligamentum latum — van trachea, bronchus, long en pleura — alsook van ileum, colon, rectum en anus samengevoegd, terwijl bovendien ook herhaaldelijk geen onderscheid wordt gemaakt tussen carcinomen en sarcomen<sup>107, 108, 109</sup>. Dit samenvatten nu is uit den boze, aangezien de lezer immers, wanneer hij dit eventueel zou wensen, niet tot splitsen in staat is. De tabellen behoren bovendien te worden vervaardigd aan de hand van de internationale lijst van doodsoorzaken, waarvan de zevende revisie werd voorbereid onder auspiciën van de World Health Organization en in 1957 door de Negende World Health Assembly werd aanvaard<sup>103</sup>. Immers, ook al is deze lijst nog steeds niet voldoende gedetailleerd, toch is slechts op deze wijze uniformiteit — en dus mogelijkheid tot vergelijken — te bereiken. Om deze reden zijn in de Tabellen III, VI, VII en VIII van dit proefschrift de nummers van de internationale lijst dan ook vermeld, ofschoon de indeling van deze tabellen in een enkel opzicht verder is doorgevoerd, hetgeen slechts voordelen biedt. En in de derde plaats zij nogmaals nadrukkelijk herhaald, dat de hierboven gegeven rangschikking een zeer globale is, waarvan talloze kleinere doch ook vele grotere afwijkingen zijn vastgesteld. Ik behoef hier slechts te herinneren aan carcinoma hepatis, hetwelk in Europa en Noord-Amerika betrekkelijk zeldzaam maar in grote delen van Afrika het meest voorkomende kwaadaardige gezwel is. Het zij toegegeven, dat de gemaakte rangschikking over het algemeen wel iets meer in overeenstemming is met de situatie in Europa en Amerika dan met die in Afrika en Azië. Dit is echter uitsluitend het gevolg van de omstandigheid, dat van de beide eerstgenoemde werelddelen uitgebreider en betrouwbaarder gegevens bekend zijn. Overigens wordt aan dit bezwaar tegemoet gekomen, doordat in de zes volgende hoofdstukken telkens ook de relatieve fre-

quentie van de desbetreffende maligne tumor in Afrika en Azië wordt besproken.

Na deze beschouwingen kan nu de gestelde vraag als volgt worden beantwoord.

Bij vergelijking van Tabel VI met de zojuist gegeven rangschikking blijkt, dat van het overgrote merendeel van de kwaadaardige gezwellen de relatieve frequentie onder de negroïde bevolking van het eiland Curaçao niet wezenlijk verschilt van die elders in de wereld. Dit geldt zowel voor verscheidene van de veel voorkomende tumoren, zoals maag-, long-, baarmoeder-, galblaas-, alvleesklier- en eierstokkanker, alsook voor de tientallen min of meer zeldzame gezwelsoorten. *Slechts van zes tumoren wijkt de frequentie op Curaçao duidelijk af van hetgeen over het algemeen elders is vastgesteld: carcinoma oesophagi en carcinoma hepatis komen op het eiland namelijk opmerkelijk veel voor, terwijl daarentegen de frequentie van carcinoma coli et recti, carcinoma mammae, carcinoma glandulae prostatae en carcinoma vesicae urinariae opvallend laag is.*

Deze zes gezwelsoorten zullen daarom in de volgende hoofdstukken één voor één aan een nadere beschouwing worden onderworpen. De indeling van deze zes volgende hoofdstukken zal steeds dezelfde zijn: in drie paragrafen zullen achtereenvolgens de eigen gevallen, de geografische pathologie en de etiologie van de betrokken tumor worden besproken. Daarbij zal telkens in de tweede paragraaf, bij het overzicht van de geografische pathologie, nog eens duidelijk worden aangetoond, dat de relatieve frequentie van het desbetreffende gezwel op Curaçao inderdaad aanzienlijk afwijkt van die in het merendeel van de wereld.

Betreffende vier groepen maligne tumoren dienen echter eerst nog enkele opmerkingen te worden gemaakt.

In de Tabellen III, VI, VII en VIII zijn de leukemieën, de lymfo- en reticulosarcomen, multipel myeloom en lymphogranuloma malignum afzonderlijk vermeld. Samengevoegd als „kwaadaardige systeemziekten”, zouden deze vier aandoeningen echter met 68 gevallen de derde plaats bezetten achter slokdarm- en maagkanker en voor long- en baarmoederkanker. Een dergelijke frequentie wordt over het algemeen elders eveneens gevonden en behoeft derhalve geen nadere bespreking.

In vele mededelingen omtrent het voorkomen van kanker, worden de carcinomen en de sarcomen van elk orgaan telkens in één rubriek samengevat. Dit nu lijkt mij niet juist. Ik heb er de voorkeur aan gegeven,

in de Tabellen III, VI, VII en VIII van ieder orgaan steeds uitsluitend de carcinomen te vermelden. Daarnaast zijn dan de verschillende orgaan-sarcomen — niet te verwarren met de sarcomen van de weke delen — tezamen in een afzonderlijke groep ondergebracht. Deze groep telt zeven gevallen, namelijk drie leiomyosarcomen van het corpus uteri, twee exogastrische maagsarcomen, één sarcoom van de linker mamma en één liposarcoom van de linker nier.

Carcinoma cutis, onder de blanken één van de meest voorkomende kwaadaardige gezwellen, is onder de negers over het algemeen zeldzaam, aangezien het melaninepigment immers bescherming biedt tegen de kankerwekkende, ultraviolette stralen van het zonnespectrum<sup>100</sup>. Een uitzondering vormen slechts de nog in primitieve staat levende negers<sup>36</sup>. Onder hen is namelijk *ulcus cruris tropicum* zeer frequent en bij deze aandoening vindt — mede als gevolg van het ontbreken van het beschermende pigment daar ter plaatse — in minstens 2% van de gevallen maligne ontaarding plaats. In tropisch Afrika vormt carcinoma cutis dan ook ongeveer 13% van alle kwaadaardige gezwellen. Onder de 3487 op Curaçao verrichte secties op negroiden, komen slechts twee gevallen van huidkanker voor: een carcinoma basocellulare van het gelaat bij een 81-jarige vrouw en een planocellulair carcinoom, ontstaan in een chronisch *ulcus cruris*, bij een 73-jarige man. Deze lage frequentie ligt geheel in de lijn van de verwachtingen en kan derhalve verder onbesproken blijven. Overigens zijn de beide andere maligne tumoren van de huid — melanoblastoma malignum en Kaposi's sarcoma — eveneens frequent onder de Afrikaanse negers en zeldzaam op Curaçao: van melanoblastoma malignum komt in de reeks obducties slechts één geval voor, terwijl het laatstgenoemde gezwel hierin geheel ontbreekt.

In Tabel VI bezet de groep van de hersentumoren tezamen met de sarcomen van de weke delen en carcinoma mammae de elfde, twaalfde en dertiende plaats, alle drie met dertien gevallen. Vergeleken met de situatie elders in de wereld, lijkt van eerstgenoemde groep de frequentie op Curaçao laag te zijn. Het vergelijken wordt echter bemoeilijkt, doordat in vele publikaties alle gezwellen, welke primair binnen de schedel zijn ontstaan en de dood van de patiënt hebben veroorzaakt, als kwaadaardig worden beschouwd, ook indien zij histologisch goedaardig zijn. Dit nu is bepaald inconsequent, immers, microscopisch benigne doch klinisch letale tumoren elders in het lichaam worden nimmer in een kankerstatistiek opgenomen. Maar ook afgezien daarvan, heb ik de

indruk, dat de werkelijke frequentie van de hersengezwellen op Curaçao hoger is dan in Tabel VI is aangegeven. Deze mening wordt gedeeld door dr. D. Moffie, die sinds 1954 als neuroloog op het eiland werkzaam is <sup>115</sup>. De verklaring is waarschijnlijk gelegen in de omstandigheid, dat in de eerste jaren van het onderzoek minder dikwijls schedelsectie werd verricht, doch zekerheid heb ik hieromtrent niet meer kunnen verkrijgen. Wel zijn de gegevens van Tabel III met deze veronderstelling in overeenstemming: in de eerste 17 jaren werden namelijk slechts 3 hersentumoren gediagnostiseerd, in de laatste 7 jaren daarentegen 10! In ieder geval is het niet verantwoord, op grond van het onderhavige onderzoek een conclusie te trekken omtrent het voorkomen van de hersengezwellen op Curaçao. Daarom zal dan ook in dit proefschrift op deze groep tumoren niet nader worden ingegaan.

## HOOFDSTUK IV

### CARCINOMA OESOPHAGI

#### *Eigen gevallen*

De meest opmerkelijke bevinding is wel, dat onder de 39 verschillende soorten kwaadaardige gezwellen in de reeks van 3487 obducties slokdarmkanker met 92 gevallen de eerste plaats inneemt. In 2.6% van alle secties en in 17.3% van de 531 kanker-secties werd deze diagnose gesteld. Zoals blijkt uit Tabel III, zijn deze 92 gevallen — ondanks vrij grote jaarlijkse variaties — toch betrekkelijk regelmatig verdeeld over de gehele periode van 24 jaren: van een duidelijke af- of toeneming kan althans niet worden gesproken.

*Carcinoma oesophagi blijkt dus inderdaad onder de negroïde bevolking van Curaçao de meest voorkomende maligne tumor te zijn!* Dit werd door de op het eiland praktizerende artsen op grond van hun persoonlijke ervaring al wel geruime tijd verondersteld en dit was in 1948 ook reeds de conclusie van Hartz in zijn korte mededeling over de eerste 1608 op Curaçao verrichte obducties<sup>70</sup>. Het onderhavige onderzoek brengt nu de bevestiging van deze voorlopige waarnemingen en derhalve van een situatie, welke hoogstwaarschijnlijk wel uniek mag worden genoemd.

Van de 92 patiënten waren 48 mannen en 44 vrouwen. In de Tabellen VII en VIII van Hoofdstuk III is de relatieve frequentie van alle kwaadaardige gezwelsoorten voor beide geslachten afzonderlijk berekend. Onder de mannelijke obductie-populatie bezet carcinoma ventriculi de eerste plaats en carcinoma oesophagi de tweede. Onder de vrouwelijke daarentegen is slokdarmkanker de meest voorkomende maligne tumor, gevolgd door baarmoeder- en maagkanker. Carcinoma oesophagi werd onder de mannen in 2.6% van de secties gediagnostiseerd en onder de vrouwen in 2.7%.

In Tabel IX zijn de 92 patiënten verdeeld naar geslacht en leeftijd. De verdeling naar de leeftijd toont een tamelijk regelmatige curve, waarvan de top valt in het quinquennium van 60 tot 64 jaar. De jongste patiënte was een vrouw van 28, de oudste een vrouw van 90 jaar.

Wat de lokalisatie in de oesophagus betreft, 76 tumoren waren ter hoogte van de bifurcatie van de trachea gelegen, terwijl de overige 16 zich in het onderste gedeelte van het orgaan, onmiddellijk boven de cardia, bevonden. Op de derde predilectieplaats — de mond van de

TABEL IX.

De 92 patiënten met carcinoma oesophagi, verdeeld naar geslacht en leeftijd  
Curaçao, 1936—1959

jaren	25—29	30—34	35—39	40—44	45—49	50—54	55—59	60—64	65—69	70—74	75—79	80—84	85—89	90—94	totaal
mannen			2	4	4	6	7	10	6	7	2				48
vrouwen	1	1	2	1	4	3	6	7	9	6	2	1		1	44
totaal	1	1	4	5	8	9	13	17	15	13	4	1		1	92

slokdam — werd merkwaardigerwijze in het geheel geen gezwel aangetroffen! Wel komen onder de 531 maligne tumoren in de reeks van 3487 obducties twee planocellulaire carcinomen van de hypopharynx voor — respectievelijk bij een vrouw van 45 en een man van 55 jaar — doch deze zijn in alle tabellen — zoals wel vanzelf spreekt — niet tot de slokdarm- maar tot de pharynxgezwellen gerekend.

Van de 76 ter hoogte van de bifurcatie gelegen tumoren, hadden 31 aanleiding gegeven tot het ontstaan van een oesophagotracheale fistel. Deze 31 patiënten zijn dan ook allen uiteindelijk overleden aan etterige bronchopneumonie. In vier gevallen was het carcinoom doorgesloerd tot in de aorta, met een dodelijke bloeding als gevolg.

50 gezwellen waren uitsluitend per continuitatem infiltratief doorgevoerd in de naaste omgeving. In de overige 42 gevallen werd bij de obductie tevens ook uitzaaiing naar verder verwijderde organen vastgesteld. Deze laatste 42 patiënten hadden allen metastasen in de cervicale en mediastinale lymfeklieren, terwijl bij twintig van hen bovendien ook nog uitzaaiing naar longen, lever, nieren of skelet had plaatsgevonden.

De 92 tumoren waren alle betrekkelijk hoog gedifferentieerde plaveiselcelcarcinomen, deels met en deels zonder vorming van hoornparels.

Enig verband tussen de uitbreiding en metastasering van de 92 gezwellen enerzijds en de differentiatie van hun histologische structuur anderzijds bleek niet te bestaan.

### *Geografische pathologie*

Wat nu het voorkomen van carcinoma oesophagi elders in de wereld

betreft, hiervan kan uit de zeer vele in de literatuur vastgelegde gegevens het volgende summiere overzicht worden samengesteld.

Om te beginnen moet worden opgemerkt, dat in de relatieve frequentie van slokdarmkanker duidelijke geografische verschillen — niet alleen tussen de vijf werelddelen onderling, doch eveneens in ieder werelddeel afzonderlijk en zelfs ook binnen de grenzen van enkele grotere landen — zijn geconstateerd. Sterk generaliserend kan echter worden gezegd, dat carcinoma oesophagi onder de maligne tumoren over het algemeen de tiende tot twintigste plaats bezet, terwijl het gezwel — uitzonderingen daargelaten — twee tot acht maal zoveel voorkomt onder mannen als onder vrouwen.

In de verslagen van het Zesde Internationale Kanker Congres, dat in juli 1954 te Sao Paulo, Brazilië, werd gehouden, is een fraaie tabel afgedrukt, waarin voor 21 landen het cijfer van de sterfte aan carcinoma oesophagi per 100.000 inwoners over de jaren 1948 tot 1952 voor beide geslachten afzonderlijk is vermeld <sup>149</sup>. Teneinde beter vergelijkbare getallen te verkrijgen, is in deze tabel voor ieder land behalve de „crude” bovendien ook de „age-adjusted death rate” berekend, waarbij de blanke bevolking van de U.S.A. op 1 juli 1950 als standaard is genomen. Deze „age-adjusted death rate” nu varieert voor de mannen van 3.2 tot 8.2 en voor de vrouwen van 1.0 tot 3.9; op enkele, zeer opmerkelijke uitzonderingen zal hieronder nader worden teruggekomen. Wél moge op deze plaats reeds worden opgemerkt, dat het cijfer voor Curaçao — alhoewel niet nauwkeurig bekend — toch zeker voor beide geslachten ongeveer 18 bedraagt! Overigens bevatten deze zelfde verslagen nog vele andere gegevens over de geografische pathologie van slokdarmkanker, aangezien tijdens dit congres een afzonderlijk symposion uitsluitend aan dit onderwerp is gewijd <sup>177</sup>.

Een tweede, soortgelijke tabel is te vinden in een uitgebreid en gedegen artikel over de etiologie van carcinoma oesophagi, dat zeer recent door Wynder en Bross in „Cancer” werd gepubliceerd <sup>215</sup>. Deze tweede tabel vermeldt eveneens voor beide geslachten de „age-standardized death rate” per 100.000 inwoners, doch nu voor 22 landen en als gemiddelde van de jaren 1952 tot 1956. De verschillen tussen beide tabellen zijn over het algemeen betrekkelijk gering.

Wat nu de relatieve frequentie van het gezwel in Europa betreft, in Nederland heeft het gedurende de laatste jaren de twaalfde plaats ingenomen <sup>107, 108, 109, 110</sup>. Binnen de grenzen van het toenmalige Duitsland



zijn reeds in 1939 door Dormanns aanzienlijke regionale verschillen geconstateerd <sup>40</sup>. Finland vormt in Europa één van de uitzonderingen. In dit land bezet slokdarmkanker de vierde plaats, terwijl bovendien de sterfte onder de vrouwelijke bevolking zelfs nog iets groter is dan onder de mannelijke: per 100.000 inwoners waren de cijfers bij voorbeeld in 1953 respectievelijk 7.9 en 7.5 <sup>145</sup>! Ook in Zweden komt de tumor onder de vrouwen veel voor, evenals overigens carcinoom van de mondholte en van de hypopharynx, hetgeen parallel gaat aan en verband houdt met een opmerkelijk hoge frequentie van het syndroom van Plummer-Vinson <sup>212</sup>. Daarentegen komt het gezwel in Noorwegen en Denemarken niet méér voor dan in de meeste andere Europese landen <sup>149</sup>, <sup>215</sup>. En tenslotte is slokdarmkanker zeer frequent onder de mannelijke bevolking van Zwitserland en Frankrijk en onder de vrouwelijke bevolking van Schotland en Ierland <sup>149</sup>, <sup>215</sup>.

In de sterftestatistieken van de Verenigde Staten bezet carcinoma oesophagi de laatste jaren de twaalfde of dertiende plaats. Bij het tweede onderzoek naar de morbiditeit, in 1947 en 1948 door het National Cancer Institute in tien grote steden uitgevoerd, zijn echter ook in dit uitgestrekte land opmerkelijke regionale verschillen aan het licht gekomen, hetgeen gezien de ervaring in Duitsland geen verbazing behoeft te wekken. Zowel onder de blanken als onder de negroïden bleek de relatieve frequentie van slokdarmkanker van stad tot stad te variëren, doch over het geheel genomen was er toch — wat deze gezwelsoort betreft — geen duidelijk onderscheid tussen beide rassen aantoonbaar <sup>133</sup>. In de reeks van 35.293 obducties, van 1918 tot 1947 te Los Angeles verricht, werd door carcinoma oesophagi met 122 gevallen de zestiende plaats onder 53 typen maligne tumoren ingenomen; ook in deze reeks bleek er geen significant verschil te bestaan tussen de relatieve frequentie van het gezwel onder de blanken en de negroïden <sup>157</sup>.

De schaarse mededelingen uit Midden- en Zuid-Amerika maken het waarschijnlijk, dat slokdarmkanker in deze landen ongeveer evenveel voorkomt als in Noord-Amerika en in het grootste gedeelte van Europa <sup>29</sup>, <sup>72</sup>, <sup>147</sup>, <sup>215</sup>. Slechts onder de mannelijke bevolking van Argentinië schijnt de tumor opmerkelijk veelvuldig te worden gediagnostiseerd <sup>95</sup>, terwijl voorts bij herhaling met zekerheid is vastgesteld, dat het gezwel in Chili zowel onder de mannen alsook onder de vrouwen zeer veel voorkomt <sup>149</sup>, <sup>215</sup>.

Onder de negroïden in het gebied van de Caribische Zee is carcinoma

oesophagi — plaatselijk althans — frequent. Tomlinson en Wilson, bij voorbeeld, vonden in een serie van 2155 secties, verricht op negroïden, die afkomstig waren van de Engelse West-Indische eilanden en waren gestorven in de Panama Canal Zone, 40 gevallen onder 277 maligne tumoren (14.4%); onder de mannelijke obductie-populatie was het — na carcinoma ventriculi en carcinoma glandulae prostatae — de meest voorkomende gezwelsort<sup>184</sup>. En op Puerto Rico is de relatieve frequentie bij beide geslachten zeer hoog: zo bezette de tumor in 1954 onder de mannen de derde en onder de vrouwen de vijfde plaats<sup>104</sup>. Daarentegen komt slokdarmkanker op Cuba<sup>72</sup> en op Antigua<sup>188</sup> beslist niet opvallend veel voor. Op Jamaica is de situatie nog onduidelijk. Recent zijn namelijk drie artikelen verschenen, waarin ten aanzien van de relatieve frequentie van carcinoma oesophagi onder de negroïde bevolking van dit eiland geheel tegenstrijdige gevolgtrekkingen zijn gemaakt<sup>2, 18, 200</sup>. Deze verwarring is veroorzaakt, doordat de publikaties zijn gebaseerd op een te klein materiaal, hetwelk over een zeer korte periode van slechts één of enkele jaren werd verzameld. Dit geschiedt zelfs heden ten dage helaas nog maar al te dikwijls!

In Australië en Nieuw-Zeeland komt het gezwel ongeveer evenveel voor als in Noord-Amerika en in het grootste gedeelte van Europa<sup>149, 215</sup>. In het Alfred Hospital te Melbourne vond Willis in een ononderbroken serie van 1060 kanker-secties 35 gevallen; hiermede bezette de tumor de elfde plaats<sup>207</sup>.

Zoals reeds in de Inleiding werd besproken, zijn de meeste oudere artikelen over het voorkomen van kanker onder de Afrikaanse negers weinig overtuigend. Gedurende de laatste jaren zijn echter verscheidene, kritische en betrouwbare mededelingen verschenen<sup>36, 176</sup>. Deze maken het steeds meer waarschijnlijk, dat zich ook in Afrika in de relatieve frequentie van tal van maligne tumoren — en met name ook van carcinoma oesophagi — duidelijke geografische verschillen voordoen. Zo komt slokdarmkanker bij voorbeeld in Kampala, Uganda<sup>36</sup>, en ook in Johannesburg<sup>78, 79</sup> betrekkelijk veel voor, terwijl het gezwel daarentegen in Congo<sup>182</sup> en in het voormalige Frans West- en Frans Equatoriaal Afrika<sup>39</sup> zeldzaam schijnt te zijn. Afzonderlijke vermelding verdient de in 1957 gepubliceerde waarneming van de keel-, neus- en oorarts Burrell, die in enkele kleine, scherp omschreven gebieden in East London, Cape Province, een waarlijk ontstellend hoge frequentie van carcinoma oesophagi heeft geconstateerd<sup>22</sup>. Aangezien hiervoor echter een bijzondere

oorzaak bleek te bestaan, zal hieronder — bij de bespreking van de etiologie — op dit artikel nader worden teruggekomen.

Over het voorkomen van kanker in Azië zijn tot dusverre nog slechts schaarse gegevens beschikbaar. Blijkens enkele mededelingen uit de Filippijnen <sup>144</sup>, Indonesië <sup>96</sup> en Thailand <sup>130, 190</sup>, wijkt de relatieve frequentie van carcinoma oesophagi in deze landen waarschijnlijk niet af van hetgeen over het algemeen elders in de wereld is vastgesteld. Uit India worden grote regionale verschillen gemeld: in dit uitgestrekte land komt de tumor plaatselijk opmerkelijk weinig, elders daarentegen opvallend veel voor <sup>95</sup>. In China blijkt slokdarmkanker lokaal tamelijk veelvuldig te worden gediagnostiseerd <sup>157, 216</sup>; onder de Chinezen op Formosa bezette het gezwel echter bij een recent onderzoek naar de relatieve frequentie van de onderscheiden soorten maligne tumoren de vijftiende plaats, hetgeen „normaal” is te noemen <sup>216</sup>. In Japan is — vergeleken met Europa en Amerika — de sterfte aan carcinoma oesophagi onder de mannelijke bevolking duidelijk en onder de vrouwelijke licht verhoogd <sup>149, 180, 215</sup>.

---

*Uit dit korte overzicht blijkt dus wel, dat de situatie op Curaçao — waar slokdarmkanker immers het meest frequent van alle maligne tumoren is — inderdaad uniek mag worden genoemd. En voorts is het — zo niet uniek — dan toch wel zeer uitzonderlijk, dat dit gezwel onder de vrouwelijke bevolking minstens evenveel voorkomt als onder de mannelijke.*

### *Etiologie*

Wat is nu bekend omtrent de oorzaken van carcinoma oesophagi in het algemeen en waaraan zou in het bijzonder de zeer hoge frequentie van deze tumorsoort onder de mannelijke én vrouwelijke, negroïde bevolking van het eiland Curaçao kunnen worden toegeschreven?

Zoals in de Inleiding reeds werd uiteengezet, wint juist de laatste jaren het inzicht veld, dat bij het ontstaan van kanker voornamelijk exogene factoren een rol spelen en dat het ras hierbij hoogstwaarschijnlijk in het geheel niet van invloed is.

Zeker wat betreft carcinoma oesophagi, is van een raciale factor niets gebleken. Immers, zowel onder de blanken als onder de negers zijn aanzienlijke geografische verschillen in de relatieve frequentie van dit gezwel vastgesteld, doch over het geheel genomen kan van een duidelijk onderscheid tussen het blanke ras enerzijds en het negroïde anderzijds

beslist niet worden gesproken. En het betrekkelijk veelvuldig voorkomen in China en Japan houdt hoogstwaarschijnlijk ook geen verband met het ras, maar is vermoedelijk te wijten aan uitwendige invloeden <sup>157, 180</sup>.

Voorts is bij enkele, mede hierop gerichte onderzoeken tot dusverre ook van genetische factoren niets gebleken <sup>117</sup>. In 1956 heeft Mosbech <sup>118</sup> er dan ook nog eens nadrukkelijk op gewezen, dat „ . . . studies seem to justify the conclusion that endogenous factors play no role in the etiology of cancer of the esophagus while on the other hand impressive evidence indicates the probable significance of exogenous agents”. Overigens zou een genetisch onderzoek van de patiënten met carcinoma oesophagi op Curaçao — gezien de nog betrekkelijk ongeregelde matrimoniële verhoudingen op dit eiland — op moeilijkheden stuiten.

Welke exogene etiologische factoren zouden nu mogelijkerwijze een rol kunnen spelen bij het ontstaan van slokdarmkanker?

Tomlinson en Wilson <sup>184</sup> durfden weliswaar geen definitieve uitspraak doen, doch het was hun opgevallen, dat hun patiënten met carcinoma oesophagi in 52% tevens leden aan lues, terwijl deze ziekte daarentegen slechts in 8.7% van de totale obductie-populatie voorkwam. Tal van andere onderzoekers <sup>159, 187, 211, 213</sup> hebben echter overtuigend aangetoond, dat er wel een etiologische relatie bestaat tussen syfilis en kanker van het voorste twee-derde gedeelte van de tong, doch dat dit niet geldt voor de tongbasis, de hypopharynx en de slokdarm. Ook bij de 92 patiënten van het onderhavige onderzoek is — voor zover dat althans nog kon worden nagegaan — van enig verband met lues niets gebleken. Bovendien is zowel primaire als tertiaire syfilis op Curaçao gedurende de laatste twee decennia duidelijk afgenomen, terwijl daarentegen van een vermindering van carcinoma oesophagi tot dusverre nog niets te bespeuren valt.

Ahlbohm was in 1937 één van de eersten, die — voor de Zweedse vrouwelijke bevolking — heeft geconstateerd, dat er verband bestaat tussen het syndroom van Plummer-Vinson en kanker <sup>1</sup>. Hij toonde deze relatie in het bijzonder aan voor carcinoom van de hypopharynx, doch tevens ook voor mondholte- en slokdarmkanker. Heden ten dage wordt dit causale verband algemeen aanvaard <sup>125, 212</sup>. Op Curaçao speelt genoemd syndroom bij het veroorzaken van carcinoma oesophagi echter beslist geen rol. Immers, in de eerste plaats is het syndroom van Plummer-Vinson op dit eiland een zeldzame aandoening en bovendien werd er in de eerste paragraaf van dit hoofdstuk reeds op gewezen, dat — merk-

waardigerwijze — bij geen van de 92 patiënten de tumor in het bovenste gedeelte van de slokdarm was gelegen.

Vooral onder de oudere negroïde vrouwen op Curaçao heerst nog de gewoonte, sigaren omgekeerd — dat wil dus zeggen, met het brandende uiteinde binnenin de mond — te roken. Op het eiland praktizerende artsen hebben wel eens verondersteld, dat het veelvuldig voorkomen van slokdarmkanker onder de Curaçaose vrouwen wellicht ten dele zou zijn te wijten aan dit gebruik. Dit nu lijkt mij niet waarschijnlijk. Immers, in India, waar de gewoonte plaatselijk eveneens heerst, wordt wel een hoge relatieve frequentie van carcinoma palati, doch niet van carcinoma oesophagi gevonden<sup>95</sup>. Overigens werden bij het onderhavige onderzoek, onder de 531 kwaadaardige gezwellen in de reeks van 3487 obducties, slechts twee gevallen van gehemeltekkanker aangetroffen en wel bij een 77-jarige vrouw en een 65-jarige man.

Het kauwen van de betel- of sirihpruim of van enig ander plantaardig genotmiddel is op het eiland geen gebruik<sup>95, 127</sup>.

Zoals in Hoofdstuk I reeds werd vermeld, is op Curaçao een zeer grote olieraffinaderij gevestigd, terwijl voorts vrijwel steeds een krachtige noord-oostpassaat over het eiland waait. Dientengevolge is dat gedeelte van Curaçao, hetwelk ten zuidwesten van de raffinaderij is gelegen, bij voortduring gehuld in een stinkende grauwe walm. Het vermoeden is wel eens geuit, dat carcinogene bestanddelen uit deze, met roet- en teerdeeltjes verontreinigde lucht wellicht verantwoordelijk zouden zijn voor het veelvuldig voorkomen van carcinoma oesophagi. Sinds enkele jaren wordt dan ook van alle nieuwe patiënten met slokdarmkanker nagegaan, waar zij in de loop van hun leven precies hebben gewoond<sup>56</sup>. Overigens zou mijns inziens bij verontreiniging van de atmosfeer met carcinogene bestanddelen eerder een hoge frequentie van huid- en longkanker zijn te verwachten; hiervan is echter op Curaçao geen sprake.

Bij enkele, deels recente onderzoekingen bleek in een opmerkelijk hoog percentage van de gevallen naast carcinoma oesophagi tevens nog een tweede kwaadaardig gezwel aanwezig te zijn<sup>114, 159, 202</sup>. Goodner en Watson<sup>59</sup> vonden in een reeks van 1315 patiënten met slokdarmkanker zelfs 126 gevallen van carcinoma duplex, een percentage dus van 9.5! Bovendien bleek deze tweede maligne tumor opvallend vaak — bij Goodner en Watson zelfs in 53.9% — in het gebied van hoofd en hals — en wel voornamelijk in de mondholte — te zijn gelegen. Het is begrijpelijk, dat naar aanleiding van deze bevindingen de hypothese werd opge-

steld, dat dezelfde uitwendige factoren, welke invloed uitoefenen op het ontstaan van mondholtekanker, ook een rol zouden spelen bij het veroorzaken van carcinoma oesophagi. Onder de 92 patiënten met slokdarmkanker van het onderhavige onderzoek, werden echter slechts twee gevallen van carcinoma duplex aangetroffen. De eerste patiënt was een 75-jarige man, die tevens leed aan kanker van de prostaat met uitzaaiing in bekken en wervelkolom. En de tweede was een 71-jarige man, bij wie bovendien een klein primair carcinoom links-achter op de tong werd gevonden. Dit laatste is dus het enige geval van carcinoma duplex in het bovenste gedeelte van de tractus digestivus en -respiratorius, dat in de gehele serie van 3487 secties aanwezig is. Doch ook bij enkele andere onderzoekingen is van het veelvuldig gezamenlijk voorkomen van slokdarmkanker en een tweede, primaire, maligne tumor niets gebleken<sup>201</sup>.

Steiner heeft bij zijn lijders aan carcinoma oesophagi vaker poliepen van de dikke darm kunnen aantonen dan bij de patiënten van vier controlegroepen; de gevonden verschillen waren significant<sup>159</sup>. Bij het onderhavige onderzoek daarentegen werden in géén van de 92 gevallen van slokdarmkanker poliepen van het spijsverteringskanaal aangetroffen.

In enkele landen zijn onderzoekingen verricht over het verband tussen kwaadaardige gezwelgroei en sociaaleconomische status. Zowel in Engeland als in Denemarken is vastgesteld, dat voor beide geslachten de frequentie van carcinoma oesophagi toeneemt, naarmate de welstand lager is<sup>26, 62, 63</sup>. Ook in New Haven, Connecticut, werd geconstateerd, dat slokdarmkanker — althans wat de mannen betreft — meer voorkomt onder de bevolkingsgroepen met lagere dan met hogere maatschappelijke welstand<sup>28</sup>. Zoals in Hoofdstuk II reeds uitvoerig werd besproken, kan de populatie van de reeks van 3487 obducties, waarop het in dit proefschrift neergelegde onderzoek is gebaseerd, als representatief worden beschouwd voor de armere negroïde bevolking van het eiland Curaçao.

In de loop van de jaren zijn enkele casuïstische mededelingen verschenen betreffende een carcinoom van de oesophagus, dat ter plaatse van een strictuur was ontstaan<sup>9</sup>. In het merendeel van deze gevallen had de patiënt — jaren voor het manifest worden van de tumor — een hoeveelheid loog gedronken, met uitgebreide corrosie van de slokdarm als gevolg. Hoewel van belang voor ons inzicht in de etiologie en de pathogenese van carcinoma oesophagi in het algemeen, kunnen deze artikelen toch geen verklaring geven voor de hoge frequentie van het gezwel op Curaçao.

Drie gewoonten zijn in de literatuur genoemd als exogene factoren, welke eventueel van invloed zouden kunnen zijn op het ontstaan van slokdarmkanker: ten eerste overmatig tabaksgebruik <sup>1</sup>, <sup>159</sup>, <sup>212</sup>, <sup>215</sup>, ten tweede het drinken van grote hoeveelheden alcohol <sup>117</sup>, <sup>159</sup>, <sup>215</sup>, en ten derde het geregeld nuttigen van uitermate hete spijzen en/of dranken <sup>202</sup>. Dat de eerste twee een belangrijke rol kunnen spelen bij het veroorzaken van carcinoma oesophagi, wordt wel algemeen aanvaard. Over de betekenis van de laatstgenoemde gewoonte bestaat echter nog geen volledige overeenstemming <sup>159</sup>, <sup>215</sup>.

Steiner <sup>157</sup>, <sup>159</sup> heeft er onder anderen op gewezen, dat in het bijzonder bij slokdarmkanker het werkingsmechanisme van uitwendige factoren toch eigenlijk wel erg moeilijk te begrijpen valt. Spijzen en dranken passeren de oesophagus immers slechts gedurende een geringe fractie van de dag en het contact met het slijmvlies is daarbij zeer kort. Bovendien vindt dit contact plaats met de meest oppervlakkige cellaag, welke voortdurend wordt afgestoten en vervangen door onderliggende cellagen. Het behoeft dan ook geen verbazing te wekken, dat bij orale toediening van carcinogene chemische verbindingen aan muizen slechts geringe precarcinomateuze veranderingen in de slokdarm worden waargenomen <sup>167</sup>.

Dit nu geldt voor alle uitwendige kankerverwekkende agentia. In het bijzonder heeft Steiner <sup>159</sup> er echter de aandacht op gevestigd, dat de temperatuur van genuttigde spijzen en dranken snel zakt en in de onderste helft van de oesophagus, waar het merendeel van de carcinomen ontstaat, hoogstwaarschijnlijk nauwelijks of niet meer schadelijk kan worden genoemd. Daar staat echter tegenover, dat bij sommige individuen en onder bepaalde bevolkingsgroepen het gebruik van uitermate hete spijzen en/of dranken — zowel in hoeveelheid als in warmtegraad — inderdaad kan grenzen aan het ongelooflijke! Hoe dit alles ook zij, in ieder geval is door verscheidene onderzoekers het veelvuldig voorkomen van slokdarmkanker onder bepaalde bevolkingsgroepen aan deze gewoonte toegeschreven. Zo maakte in dit verband bij voorbeeld Watson <sup>202</sup> reeds in 1939 melding van Russische immigranten in de Verenigde Staten, die gewoon waren excessief hete thee in grote hoeveelheden te drinken, terwijl dit gebruik voorts ook wel aansprakelijk is gesteld voor de hoge frequentie van carcinoma oesophagi in sommige delen van China.

Daarentegen wordt — zoals zojuist reeds werd opgemerkt — het causaal verband tussen slokdarmkanker en misbruik van alcohol algemeen aanvaard. Een wel zeer ongewoon voorbeeld hiervan werd in 1957

medegedeeld door de Zuid-Afrikaanse keel-, neus- en oorarts Burrell<sup>22</sup>. Zijn artikel mag hier niet onbesproken blijven, daar het — hoewel een uitzonderlijke situatie weergevend — toch wel degelijk bijdraagt tot het verkrijgen van een beter inzicht in het ontstaan van kanker in het algemeen en van carcinoma oesophagi in het bijzonder. Burrell constateerde namelijk ware „epidemieën” van slokdarmkanker in East London, Cape Province, eerst van 1952 tot 1955 in enkele kleine, scherp omschreven gebieden en vervolgens vanaf 1955 in een geheel andere, doch eveneens beperkte streek. De gezwellen bleken te zijn veroorzaakt door het drinken van alcoholhoudende brouwsels, welke clandestien waren gestookt in oude asfaltvaten uit ingrediënten als bedorven fruit, vloeibare poetsmiddelen, gist en ruwe carbid. Burrell beschrijft deze barbaarse drinkgewoonten op ironische en laconieke, echt Engelse wijze. Bijzonder opmerkelijk is het, dat de eerste carcinomen hoogstwaarschijnlijk reeds na drie jaren manifest werden: voor kanker een uitzonderlijk korte incubatieperiode, welke wijst op uitermate sterk carcinogene agentia. Het is dan ook niet ondenkbaar, dat in deze gevallen behalve alcohol nog andere chemische verbindingen — mogelijk uit restanten asfalt afkomstig — een rol hebben gespeeld. Overigens is het ook voor de meer alledaagse dranken nog steeds niet bekend, of de kankerverwekkende invloed nu uitsluitend aan de alcohol of wellicht mede ook aan andere bestanddelen moet worden geweten.

En tenslotte is door enkele onderzoekers de veronderstelling uitgesproken, dat ook deficiënte voeding voor de etiologie van carcinoma oesophagi van betekenis zou zijn; gedacht wordt hierbij vooral aan een tekort aan één of meer factoren uit het vitamine-B-complex. Het zijn met name Khanolkar en Oberling geweest, die deze hypothese onder woorden hebben gebracht in twee voordrachten op het Vijfde Congres van de Internationale Vereniging voor Geografische Pathologie, dat in september 1954 te Washington, D.C., is gehouden<sup>95, 125</sup>. Genoemde onderzoekers hebben daarbij gewezen op het veelvuldig voorkomen van slokdarmkanker (alsmede ook van nasopharynx- en van mondholtekanker) onder bepaalde bevolkingsgroepen in verscheidene onderontwikkelde landen. Het leek hun niet onwaarschijnlijk, dat bij al deze verschillende bevolkingsgroepen met hun zozeer uiteenlopende gewoonten en gebruiken vitaminegebrek op het ontstaan van de kwaadaardige gezwelgroei mede van invloed zou zijn. Vitaminegebrek alléén is vanzelfsprekend niet voldoende om kanker te veroorzaken. Maar wél zou het,



náást andere carcinogene factoren voorkomend, bevorderend op de ontwikkeling van de tumor kunnen werken. Voorts is door Khanolkar én door Oberling in dit verband ook het syndroom van Plummer-Vinson genoemd. Zoals hierboven reeds werd vermeld, is dit syndroom speciaal onder de Zweedse vrouwen zeer frequent. Aangetoond is, dat er een causale relatie bestaat met carcinoom van de mondholte, de hypopharynx en de oesophagus, terwijl bovendien vaststaat, dat het syndroom is te wijten aan een tekort aan ijzer maar vermoedelijk ook aan vitaminen. Behalve de twee genoemde onderzoekers, is met name ook Wynder c.s. de opvatting toegedaan, dat deficiënte voeding bij het ontstaan van slokdarmkanker een rol speelt <sup>212, 215</sup>.

Tot zover dit korte overzicht van de etiologie van carcinoma oesophagi in het algemeen.

Welke zijn nu in het bijzonder de oorzaken van de zeer hoge relatieve frequentie van deze gezwelsort onder de armere, mannelijke én vrouwelijke, negroïde bevolking van het eiland Curaçao?

Op deze vraag kan momenteel nog slechts een voorlopig antwoord worden gegeven. Een werkelijk kritisch, wetenschappelijk onderzoek hiernaar is tot voor kort — merkwaardigerwijze — nimmer ingesteld. En voorts is het voor het merendeel van de 92 hierboven besproken gevallen ook niet mogelijk, dit nu achteraf nog na te gaan. In 1936 werd namelijk nog niet systematisch van iedere patiënt een ziektegeschiedenis aangelegd en bewaard; hiertoe werd pas in later jaren geleidelijk overgegaan. En dan dient een anamnese bovendien wel zeer gedetailleerd en weloverwogen te zijn opgenomen en uitgewerkt, wil deze naderhand nog bruikbaar zijn voor verantwoord wetenschappelijk onderzoek!

Tijdens gesprekken is mij echter gebleken, dat verscheidene op het eiland praktizerende artsen op grond van hun klinische ervaring van mening zijn, dat het veelvuldig voorkomen van slokdarmkanker waarschijnlijk het gevolg is van de op Curaçao heersende gewoonte, het volksvoedsel — funchi genaamd — uitermate heet te eten. Deze funchi wordt vervaardigd van maismeel, dat voornamelijk vanuit Venezuela wordt ingevoerd. Dit meel wordt in water gekookt tot een pap, waarna door geleidelijk toevoegen van meer meel een stijve massa — een soort pudding — wordt verkregen, welke eventueel met vis of met vlees wordt genuttigd. Kruidenrijen en specerijen worden hierbij niet gebruikt. Vrij algemeen schijnt deze funchi in opmerkelijk grote brokken zeer heet te worden verorberd.

Een gericht onderzoek naar de oorzaken van de uitzonderlijk hoge frequentie van carcinoma oesophagi op Curaçao is — zoals zojuist reeds werd opgemerkt — tot voor kort nimmer uitgevoerd. Sinds enkele jaren is de radioloog, R. J. Gielen, echter begonnen met een zeer gedetailleerd anamnestic onderzoek van alle nieuwe patiënten met slokdarmkanker, in de hoop op deze wijze meer zekerheid te verkrijgen<sup>56</sup>. Aangezien chirurgische behandeling van carcinoma oesophagi op het eiland niet plaats vindt en alle lijders aan deze aandoening naar de radioloog worden verwezen, verkeert deze specialist voor een dergelijk onderzoek uiteraard in de meest gunstige positie. Bovendien wordt als regel geen aanvang met de bestraling gemaakt, voordat histologische bevestiging van de klinische diagnose is verkregen. De resultaten zullen te zijner tijd, wanneer voldoende materiaal voor statistische bewerking is verzameld, door Gielen worden gepubliceerd. Zijn voorlopige conclusie is echter eveneens, dat inderdaad het eten van grote brokken zeer hete funchi een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van slokdarmkanker op Curaçao. En deze opvatting werd ook algemeen onderschreven op een in maart 1959 in het Sint Elisabeth Gasthuis gehouden klinische avond, toen het probleem daar ter sprake kwam naar aanleiding van een voordracht over geografische cancerologie.

Funchi wordt door de eenvoudige negroïde bevolking zowel in de stad als op het platteland nog algemeen gegeten. Sinds de dertiger jaren is echter de welvaart op het eiland en tevens ook de ontwikkeling en de beschaving sterk toegenomen; moderne „westerse” gewoonten en gebruiken krijgen geleidelijk de overhand. Het ligt dan ook in de lijn van de verwachting, dat op den duur funchi als volksvoedsel goeddeels zal verdwijnen. Indien dan vervolgens de relatieve frequentie van carcinoma oesophagi eveneens zou afnemen, zou dat inderdaad sterk pleiten voor een causale relatie. Daarbij mag echter niet uit het oog worden verloren, dat van een eventueel minder veelvuldig voorkomen van slokdarmkanker — gezien de lange latente periode — eerst over twee of drie decennia iets zal zijn te bespeuren.

Overigens verdient het overweging, of het wellicht niet reeds nu op de weg van de eilandelijke overheid zou liggen, de bevolking te waarschuwen tegen het te heet en in te grote brokken eten van funchi, zulks dan nog geheel afgezien van de twijfelachtige waarde van deze spijs als voedingsmiddel.

Over het verband met overmatig roken valt voor Curaçao momenteel

nog niets te zeggen, doch betreffende het gebruik van alcohol kan het volgende worden opgemerkt. Steiner vond zowel misbruik van alcohol alsook levercirrose significant meer onder zijn 116 lijdende aan carcinoma oesophagi dan onder de patiënten van de vier controlegroepen<sup>159</sup>. Voorts is één van de belangrijkste conclusies van Wynder en Bross in hun, hierboven reeds vermelde, zeer recente artikel in „Cancer”, dat „heavy alcohol intake plays a most important part in the development of cancer of the esophagus”<sup>215</sup>. En bij onderzoeken in — onder andere — Engeland en Denemarken is een opmerkelijk hoge frequentie van slokdarmkanker vastgesteld onder hotelpersoneel en handelsreizigers, beide zogenaamde „alcohol-exposed occupations”<sup>26, 62, 63, 117</sup>.

Op Curaçao nu is de consumptie van alcohol zeer hoog. Volgens een persoonlijke mededeling in 1960 van het toenmalige Hoofd van de Afdeling Statistiek van het Departement van Economische Zaken, H. Moerman, bedraagt het verbruik op de twee eilanden Curaçao en Aruba 22.7 liter zwak- en 7.3 liter sterk-alcoholische dranken per hoofd per jaar! In Nederland bedroeg in 1959 de consumptie per hoofd der bevolking 25.2 liter zwak- en „slechts” 2.1 liter sterk-alcoholische dranken. Minstens 8 van de 92 patiënten met carcinoma oesophagi van het onderhavige onderzoek waren bekende potatoren en bij vier van hen — onder wie twee vrouwen — werd bij de obductie levercirrose gevonden. Daartegenover staat echter, dat bij voorbeeld op Cuba, waar de consumptie van alcohol eveneens zeer hoog is, slokdarmkanker beslist niet opvallend veel voorkomt<sup>72</sup>. En van Aruba zijn weliswaar geen exacte gegevens bekend, doch er zijn aanwijzingen, dat het gezwel ook op dat eiland niet zeer frequent is. Hoe dit alles ook zij, met de mogelijkheid, dat onder de Curaçaose bevolking naast het eten van hete funchi tevens ook misbruik van alcohol een rol speelt in de etiologie van carcinoma oesophagi, dient mijns inziens zeker rekening te worden gehouden. Dat het beroep hierbij een factor zou vormen, lijkt niet waarschijnlijk.

In de derde en laatste plaats is wellicht ook deficiënte voeding gedeeltelijk aansprakelijk te stellen voor het zeer veelvuldig voorkomen van slokdarmkanker op Curaçao. Zoals hierboven reeds werd uiteengezet, is de laatste jaren door verscheidene onderzoekers de hypothese opgesteld, dat een onvolwaardig dieet en met name een tekort aan één of meer factoren uit het vitamine-B-complex bevorderend op de ontwikkeling van de tumor zou kunnen werken. Voorts werd er in Hoofdstuk I, bij de bespreking van de gezondheids- en voedingstoestand van de be-

volking, op gewezen, dat avitaminosen op het eiland bepaald niet zeldzaam zijn. De veronderstelling lijkt dan ook gewettigd, dat op Curaçao vitaminegebrek inderdaad op het ontstaan van het gezwel mede van invloed is.

*Deze laatste paragraaf kort samenvattend, kan dus worden geconstateerd, dat de voornaamste oorzaak van de uitzonderlijk hoge relatieve frequentie van carcinoma oesophagi onder de armere, mannelijke én vrouwelijke, negroïde bevolking van Curaçao hoogstwaarschijnlijk moet worden gezocht in de op het eiland heersende gewoonte, het volksvoedsel — funchi — uitermate heet te eten. Daarnaast zijn vermoedelijk ook misbruik van alcohol en deficiënte voeding voor deze situatie medeverantwoordelijk.*

## CARCINOMA HEPATIS

*Eigen gevallen*

Onder de 531 maligne tumoren in de reeks van 3487 obducties komen 19 gevallen van primaire leverkanker voor. Zoals blijkt uit Tabel VI, deelt carcinoma hepatis de zesde en zevende plaats onder de 39 verschillende gezwelsorten met de groep van de lymfo- en reticulosarcomen. In 0.6% van alle secties en in 3.6% van alle kanker-secties werd de diagnose gesteld.

Bijzonderheden betreffende deze 19 gevallen zijn te vinden in Tabel X.

Acht van de 19 patiënten waren mannen, elf vrouwen. In de Tabellen VII en VIII zijn de relatieve frequentie en de percentages voor de beide geslachten afzonderlijk berekend.

Van de 19 gezwellen waren vijf cholangiocellulaire en veertien hepatocellulaire carcinomen. Deze verhouding is geheel in overeenstemming met hetgeen ook elders in de wereld is geconstateerd: volgens vrijwel alle onderzoekers, vormen de hepatocellulaire namelijk 70 tot 85% van alle levercarcinomen<sup>142</sup>. In geen van de gevallen leverde de histologische diagnostiek grote moeilijkheden op: alle 19 tumoren hadden een karakteristiek microscopisch aspect<sup>44, 94, 142, 161</sup>. Overgangs- en mengvormen werden niet gezien, evenmin als anaplastische carcinomen<sup>94, 160</sup>. Embryonale gezwellen en carcinomen bij zuigelingen en kinderen komen in de gehele reeks van 3487 obducties niet voor, terwijl ook sarcomen van de lever hierin niet aanwezig zijn<sup>8, 207</sup>.

De vijf cholangiocellulaire carcinomen werden merkwaardigerwijze alle bij vrouwen aangetroffen! Over het algemeen wordt deze gezwelsort daarentegen slechts iets veelvuldiger bij het vrouwelijk dan bij het mannelijk geslacht gediagnostiseerd<sup>142</sup>. De leeftijd van de patiënten bedroeg respectievelijk 39, 42, 57, 69 en 80 jaar. De vijf tumoren waren alle solitair en zeer groot — zogenaamde „cancers massifs” — en waren alle in de rechter kwab gelegen. Geen van de vijf vrouwen leed aan cirrose. In vier gevallen werden enkele metastasen — uitsluitend in de lever zelf — vastgesteld; overigens had in het geheel geen uitzaaiing plaatsgevonden.

Hepatocellulaire carcinomen komen — met name in gebieden, waar leverkanker frequent is — meer voor bij mannen dan bij vrouwen<sup>94</sup>. Dit verschil blijkt bij het onderhavige onderzoek echter niet zeer groot

TABEL X.  
De 19 gevallen van carcinoma hepatis  
Curaçao, 1936—1959

volgorde	jaartal van de obductie	nummer van de obductie	geslacht van de patiënt	leeftijd van de patiënt, in jaren	macroscopische structuur	microscopische structuur	lokalisatie	metastasen in de lever	metastasen elders	cirrose
1	1939	S. 525	♂	57	cancer massif	ca hepatocellulare	linker kwab	+	—	+
2	1942	S. 995	♂	84	cancer massif	ca hepatocellulare	rechter kwab	—	—	+
3	1942	S. 1123	♂	31	cancer massif	ca hepatocellulare	linker kwab	—	+	+
4	1943	S. 1209	♂	42	cancer massif	ca cholangiocellulare	rechter kwab	—	—	—
5	1946	S. 1702	♂	80	cancer massif	ca cholangiocellulare	rechter kwab	+	—	—
6	1947	S. 1794	♂	71	cancer massif	ca hepatocellulare	rechter kwab	—	+	—
7	1949	S. 2180	♂	53	cancer massif	ca hepatocellulare	linker kwab	+	—	+
8	1950	S. 2230	♂	54	cancer massif	ca hepatocellulare	rechter kwab	—	—	—
9	1952	S. 2478	♂	55	cancer massif	ca hepatocellulare	rechter kwab	—	+	+
10	1953	S. 2540	♂	39	cancer massif	ca cholangiocellulare	rechter kwab	+	—	—
11	1953	S. 2588	♂	54	cancer massif	ca hepatocellulare	rechter kwab	+	+	—
12	1953	S. 2662	♂	67	cancer massif	ca hepatocellulare	rechter kwab	+	+	+
13	1955	S. 2875	♂	59	cancer massif	ca hepatocellulare	rechter kwab	—	—	—
14	1955	S. 2878	♂	63	cancer massif	ca hepatocellulare	rechter kwab	+	—	+
15	1955	S. 2887	♂	70	cancer nodulaire	ca hepatocellulare	rechter kwab	—	—	+
16	1957	S. 3189	♂	69	cancer massif	ca cholangiocellulare	rechter kwab	+	—	—
17	1957	S. 3277	♂	51	cancer nodulaire	ca hepatocellulare	beide kwabben	—	—	+
18	1957	S. 3324	♂	93	cancer nodulaire	ca hepatocellulare	beide kwabben	—	—	+
19	1959	S. 3638	♂	57	cancer massif	ca cholangiocellulare	rechter kwab	+	—	—

te zijn: de diagnose werd namelijk gesteld bij acht mannen en bij zes vrouwen. De leeftijd van de mannen was respectievelijk 51, 53, 54, 55, 67, 71, 84 en 93 jaar, die van de vrouwen 31, 54, 57, 59, 63 en 70 jaar. Elf van deze veertien tumoren waren zeer grote, solitaire „cancers massifs”, de overige drie waren kleine, multipele „cancers nodulaires”<sup>94, 142</sup>. Van de „cancers massifs” waren er drie in de linker en acht in de rechter kwab van de lever gelegen.

Wat nu het gezamenlijk voorkomen van kanker en cirrose betreft, zo juist werd reeds opgemerkt, dat bij geen van de vijf cholangiocellulaire carcinomen tevens cirrose werd aangetroffen. Dit was evenmin het geval bij drie van de acht grote, in de rechter kwab van de lever gelegen, hepatocellulaire „cancers massifs”. Daarentegen bleken de overige elf hepatocellulaire carcinomen wél met cirrose gepaard te gaan: in al deze elf gevallen bestond er een klassieke, atrofische, portale cirrose van het type Laennec. Deze bevindingen zijn in zoverre in overeenstemming met de gegevens uit de literatuur, dat overal ter wereld hepatocellulaire carcinomen vaker samengaan met cirrose dan cholangiocellulaire<sup>94, 142</sup>. Overigens zal hieronder, bij de bespreking van de etiologie en de pathogenese, nader op het verband tussen cirrose en kanker worden ingegaan.

### *Geografische pathologie*

Van alle maligne tumoren toont carcinoma hepatis waarschijnlijk wel de meest opmerkelijke regionale verschillen in relatieve frequentie. Het behoeft dan ook geen verwondering te wekken, dat in de geografische cancerologie juist dit gezwel bij uitstek onderwerp van discussie is geweest.

Reeds in de twintiger jaren verschenen de eerste mededelingen over het veelvuldig voorkomen van leverkanker in dát gedeelte van Afrika, hetwelk ten zuiden van de Sahara is gelegen, alsmede ook in bepaalde gebieden van het toenmalige Britsch Indië, van China, Japan en de Filippijnen, en van het voormalige Nederlandsch Oost-Indië. Deze artikelen trokken onmiddellijk enige aandacht, aangezien het destijds natuurlijk al wel bekend was, dat deze tumor onder de blanke bevolking van Europa zeldzaam is. Het is begrijpelijk, dat in die jaren algemeen werd aangenomen, dat raciale en genetische factoren aansprakelijk zouden zijn voor de hoge frequentie van het gezwel in Afrika en Azië<sup>6, 97</sup>.

Sindsdien zijn in tal van landen gegevens verzameld over het voorkomen van carcinoma hepatis. En met name zijn gedurende het laatste

decennium in verschillende delen van Afrika kritische onderzoeken over dit onderwerp verricht <sup>163, 175, 186</sup>. Al deze nieuwere publikaties stemmen met de oudere overeen: aan de tegenstelling tussen Europa, de drie Amerika's en Australië enerzijds en Afrika en Azië anderzijds kan niet meer worden getwijfeld.

Inmiddels was echter gebleken, dat leverkanker onder de negers in de Verenigde Staten ongeveer even zeldzaam is als onder de blanken <sup>41, 157</sup>. De consequentie van deze waarneming was, dat de hoge frequentie van deze tumor onder de Afrikaanse negers niet langer aan raciale factoren kon worden toegeschreven. De belangstelling in de etiologie van carcinoma hepatis en vooral in mogelijke uitwendige invloeden nam dien-tengevolge toe.

Nu is gedurende de laatste twintig jaar door verscheidene groepen onderzoekers zeer veel en bijzonder fraai dierexperimenteel werk verricht, waarbij uitsluitend door middel van deficiënte voeding verschillende anatomische veranderingen van de lever zijn verkregen <sup>81, 102</sup>. Met name is bewezen, dat bij ratten en bij muizen na toediening van een aan eiwit en choline deficiënt dieet niet alleen necrose, fibrose en cirrose, maar tevens ook adenomen en zelfs carcinomen van de lever kunnen ontstaan, zonder dat kankerverwekkende stoffen aan de voeding zijn toegevoegd <sup>125</sup>. Voorts is het reeds enige tijd bekend, dat bij de mens leverkanker dikwijls samengaat met cirrose <sup>31, 76</sup>. En tenslotte is vastgesteld, dat juist in die gebieden, waar carcinoma hepatis veelvuldig voorkomt, tevens ook een hoge frequentie van levercirrose wordt aangetroffen, terwijl bovendien de voeding van de bevolking arm is aan eiwit en vitamines <sup>7</sup>. Momenteel wordt door intensief onderzoek getracht, tot een beter inzicht in deze relaties te geraken.

Leverkanker is dus enerzijds voor de bevolking van tal van landen een zeer gevreesde, immers veel voorkomende en steeds dodelijk verloopende ziekte en biedt anderzijds de wetenschappelijke werker fascinerende en veelomvattende problemen. Het is dan ook niet verwonderlijk, dat vooral gedurende de laatste jaren zeer veel over deze gezwelsort is gesproken en geschreven. Zo zijn — naast verscheidene tijdschrift-artikelen en epidemiologische rapporten — tevens ook enkele grotere samenvattende overzichten <sup>160, 163</sup> en een tweetal boeken <sup>6, 124</sup> over dit onderwerp verschenen. Speciale vermelding verdient hier het in 1951 uitgekomen „Primary carcinoma of the liver”, geschreven door Charles Berman, die als bedrijfsarts van de goudmijnen te Witwatersrand, Zuid-



Afrika, reeds sinds de dertiger jaren zeer geïnteresseerd is in deze, onder de Bantoe-mijnwerkers wel uitzonderlijk frequente tumor. Dit boek heeft overal ter wereld sterk de aandacht getrokken en is een grote stimulant geweest voor het geografisch-cancerologisch onderzoek onder de Afrikaanse negers. Voorts vormde carcinoma hepatis tijdens het geheel aan kanker gewijde, in september 1954 te Washington, D.C., gehouden, Vijfde Congres van de Internationale Vereniging voor Geografische Pathologie één van de vier capita selecta<sup>186</sup>, terwijl in augustus 1956 op een symposium te Kampala, Uganda, uitsluitend over het voorkomen van leverkanker onder de Afrikaanse negers is gesproken<sup>175</sup>.

Over de relatieve frequentie van carcinoma hepatis in de verschillende delen van de wereld, zijn in al deze artikelen, rapporten, overzichten, boeken en congresverslagen gedetailleerde gegevens te vinden. Mede ter wille van de leesbaarheid, zal hier nu slechts het volgende globale overzicht worden gegeven.

In Europa is leverkanker zeldzaam. Voorts is het niet waarschijnlijk, dat binnen dit werelddeel grote regionale verschillen in de relatieve frequentie van deze tumor voorkomen. Helaas zijn vele officiële landelijke statistieken in dit opzicht niet bruikbaar, aangezien hierin alle kwaadaardige gezwellen van de lever, de galgangen, de galblaas en soms zelfs ook van het peritoneum in één rubriek zijn samengevoegd. Berekend is echter, dat de absolute sterfte aan carcinoma hepatis 0.12 tot 0.14% en de relatieve ongeveer 1.2% bedraagt<sup>94</sup>. Per 100.000 inwoners wordt de diagnose jaarlijks bij 4 tot 5 mannelijke en bij 3 tot 4 vrouwelijke patiënten gesteld<sup>160</sup>. Wat de relatieve frequentie betreft, neemt leverkanker onder de maligne tumoren de twintigste tot dertigste plaats in.

Zeer in het algemeen gesproken, tonen het kankerpatroon van Europa en dat van de Verenigde Staten geen aanzienlijke verschillen<sup>157, 160</sup>; dit geldt met name ook voor carcinoma hepatis. Bovendien komt laatstgenoemd gezwel ongeveer evenveel voor onder de negroïde als onder de blanke bevolking van de U.S.A.: de „incidence rate” per 100.000 inwoners per jaar is namelijk respectievelijk 4.1 en 4.6<sup>41</sup>. In de reeks van 35.293 obducties, gedurende de jaren 1918 tot en met 1947 in het Los Angeles County Hospital verricht, bezette leverkanker onder de blanken de twintigste en onder de negers de achttiende plaats<sup>157</sup>.

Over de situatie in Midden- en Zuid-Amerika is nog slechts betrekkelijk weinig gepubliceerd. Volgens de beschikbare gegevens blijkt de tumor

echter ook daar vrij zeldzaam te zijn <sup>29, 140, 147</sup>. En dit is eveneens het geval op tal van eilanden in de Caribische Zee, zoals Puerto Rico <sup>104</sup>, Jamaica <sup>18, 200</sup> en Antigua <sup>188</sup>. De tamelijk hoge frequentie op Curaçao is dus — voor de drie Amerika's althans — zeker uitzonderlijk te noemen.

Ook in Australië komt carcinoma hepatis weinig voor. In de serie van 1060 opeenvolgende kanker-secties, door Willis in het Alfred Hospital te Melbourne verricht, behoorde het dan ook niet tot de zestien meest frequente kwaadaardige gezwellen <sup>207</sup>.

Hoewel de eerste artikelen reeds uit de twintiger jaren dateren, is het toch pas gedurende de dertiger en veertiger jaren van deze eeuw — vooral ook dank zij de onderzoekingen van Berman onder de Bantoes in Transvaal — algemeen bekend geworden, dat leverkanker in Afrika plaatselijk veelvuldig voorkomt. Behalve uit Zuid-Afrika, zijn bovendien ook uit tal van andere landen in dit werelddeel rapporten verschenen, waarin melding werd gemaakt van een hoge relatieve frequentie van deze tumor onder de autochtone bevolking <sup>31, 38, 74, 124</sup>. Naar aanleiding van al deze opmerkelijke bevindingen, werden door het Comité voor Geografische Pathologie van de Unio Internationalis Contra Cancrum in 1956 twee symposia in Afrika georganiseerd. Het eerste werd in augustus te Kampala, Uganda, gehouden en was uitsluitend gewijd aan het voorkomen van carcinoma hepatis onder de Afrikaanse negers <sup>175</sup>. En het tweede werd in september te Leopoldville, Congo, belegd; hier werd meer in het algemeen over kanker in Afrika gesproken <sup>176</sup>. Bovendien werd op dit tweede symposium besloten tot vorming van een Sub-Comité voor Geografische Pathologie in Afrika. De eerste vergadering van dit Sub-Comité, tijdens welke het cancerologisch onderzoek in Afrika voor de eerstvolgende jaren werd georganiseerd en gecoördineerd, is in mei 1957 te Johannesburg gehouden <sup>49</sup>. Als gevolg van deze grote activiteit gedurende het laatste decennium staat momenteel wel vast, dat de relatieve frequentie van leverkanker sterk verhoogd is in vrijwel geheel Afrika ten zuiden van de Sahara <sup>160, 163, 175, 176, 186</sup>.

Voorts heerst overeenstemming over de volgende punten <sup>36, 163</sup>. Ten eerste begint de „incidence rate” reeds in het tweede decennium te stijgen om verder met de leeftijd voortdurend toe te nemen. Ten tweede komt het gezwel onder de mannelijke bevolking aanzienlijk meer voor dan onder de vrouwelijke. Ten derde geldt de hoge frequentie uitsluitend carcinoma hepatocellulare en is carcinoma cholangiocellulare in Afrika waarschijnlijk even zeldzaam als in Europa. Ten vierde gaat leverkanker zeer veel-

vuldig — plaatselijk variërend van 50 tot 100% — gepaard met cirrose. En ten vijfde zijn ook binnen Afrika reeds weer grote regionale verschillen in de relatieve frequentie vastgesteld: zo komt de tumor bij voorbeeld onder de Bantoes in Portugees Oost-Afrika vijf tot zes maal meer voor dan onder de Bantoes in Zuid-Afrika, terwijl voorts ook de frequentie in de omgeving van Dakar uitermate hoog is.

Onze kennis omtrent het voorkomen van carcinoma hepatis in Azië is — zoals wel vanzelf spreekt — nog slechts zeer fragmentarisch. De oudere mededelingen betreffende de opmerkelijk hoge frequentie van het gezwel in bepaalde delen van China, de Filippijnen en het tegenwoordige Indonesië konden door latere rapporten worden bevestigd <sup>6, 157</sup>. Officiële, landelijke of provinciale statistieken zijn echter niet voorhanden; slechts incidentele, lokale gegevens zijn bekend. Het schijnt, dat de tumor meer voorkomt in Zuid- dan in Noord-China <sup>160</sup>, terwijl het voorts ook één van de meest frequente kwaadaardige gezwellen is onder de mannelijke Chinese bevolking van Formosa <sup>216</sup>, Hong Kong <sup>85</sup>, Thailand <sup>130, 190</sup> en Malaya <sup>105</sup>. De berichten uit Japan zijn tegenstrijdig <sup>157, 160</sup>. Het meest waarschijnlijk is echter, dat leverkanker in dit land wel iets veelvuldiger voorkomt dan in Europa, Amerika en Australië, maar toch beduidend minder frequent is dan in China, de Filippijnen, Indonesië en het grootste gedeelte van Afrika <sup>7, 38</sup>. Binnen de grenzen van India, tenslotte, blijken grote regionale verschillen te bestaan <sup>6, 194</sup>. Plaatselijk — onder andere in het gebied van Calcutta en van Madras — komt de tumor zeer veel voor, terwijl daarentegen de bekende geografische canceroloog Khanolkar aan Berman heeft verklaard, dat blijkens zijn 25-jarige ervaring het gezwel in Bombay niet frequenter is dan in Europa <sup>6</sup>.

Samenvattend kan derhalve worden geconstateerd, dat carcinoma hepatis op Curaçao beslist meer voorkomt dan in Europa, Amerika en Australië, doch anderzijds op dit eiland aanzienlijk minder frequent is dan in grote delen van Afrika en Azië.

### *Etiologie*

Wat is nu bekend omtrent de oorzaken van leverkanker in het algemeen en waaraan zou in het bijzonder het betrekkelijk veelvuldig voorkomen van deze tumor onder de negroïde bevolking van het eiland Curaçao kunnen worden toegeschreven?

Ter wille van de duidelijkheid werd in de vorige paragraaf, bij het

overzicht van de geografische pathologie, reeds een enkele opmerking gemaakt betreffende de etiologie. Met name werd daar gezegd, dat het niet waarschijnlijk is, dat bij het ontstaan van carcinoma hepatis raciale en genetische factoren een rol spelen, aangezien dit gezwel immers onder de Afrikaanse negers uitermate frequent doch onder de negroïden in de Verenigde Staten — van wie naar schatting nog ongeveer 30% zuivere negers zijn <sup>116</sup> — zeer zeldzaam is.

Heden ten dage is men het er dan ook wél over eens, dat bij het speuren naar de oorzaken van deze tumor dient te worden gezocht naar uitwendige kankerverwekkende invloeden. En voorts wordt algemeen aangenomen, dat er tussen cirrhosis en carcinoma hepatis een bepaalde — mogelijk causale — relatie moet bestaan, aangezien deze beide afwijkingen immers zo dikwijls tezamen voorkomen.

Op dit verband tussen cirrose en kanker, hetwelk overigens nog niet is opgehelderd, zal zo dadelijk nader worden ingegaan. Eerst zal hier echter nog een aantal andere ziekten worden besproken, welke in de loop der jaren op meer of minder losse gronden voor het ontstaan van carcinoma hepatis aansprakelijk zijn gesteld.

Van deze kunnen om te beginnen tuberculose, syfilis, malaria, amoebiasis en echinococcosis tezamen worden genoemd. Deze vijf aandoeningen hebben namelijk gemeen, dat zij ten eerste in tal van tropische gebieden zeer frequent zijn, ten tweede aanleiding kunnen geven tot de één of andere vorm van verbindweefseling van de lever en ten derde betrekkelijk veelvuldig worden aangetroffen bij patiënten met leverkanker. Het is dan ook begrijpelijk, dat herhaaldelijk een causale relatie tussen deze vijf ziekten enerzijds en carcinoma hepatis anderzijds is overwogen. Dat hiervan echter beslist geen sprake is, wordt momenteel wel algemeen aanvaard <sup>76, 163, 207</sup>.

Voorts is heden ten dage hoogstwaarschijnlijk ook niemand meer geneigd, enig verband aan te nemen tussen cholelithiasis en leverkanker.

Geheel anders is het gesteld met schistosomiasis en clonorchiasis. Op het symposion te Kampala in 1956 is door verscheidene onderzoekers de betekenis van *Schistosoma mansoni* voor de etiologie van het gezwel in Afrika ter sprake gebracht <sup>175</sup>. De meningen bleken echter zeer verdeeld te zijn. Zo was bij voorbeeld enerzijds Prates van oordeel, dat deze parasiet de belangrijkste oorzaak vormt voor het wel uitermate veelvuldig voorkomen van de tumor in Portugees Oost-Afrika <sup>131</sup>. Maar anderzijds werd het door Higginson nagenoeg uitgesloten geacht, dat *Schistosoma*

mansoni verantwoordelijk zou mogen worden gesteld voor de hoge frequentie van carcinoma hepatis, niet alleen te Johannesburg, waar hij zelf werkzaam is, doch ook elders in Afrika <sup>76, 77</sup>. De akten zijn dus nog niet gesloten en de vraag is gewettigd, of er wellicht ook wat dit betreft regionale verschillen binnen dit werelddeel zouden kunnen bestaan. Over *Schistosoma japonicum* als verwekker van leverkanker is momenteel nog vrijwel niets met zekerheid bekend. Voorts heerst ook ten aanzien van *Clonorchis sinensis* nog onenigheid, doch wél wordt het — vooral dank zij het recente werk van Hou in Hong Kong — steeds waarschijnlijker, dat deze laatste parasiet inderdaad via cirrose aanleiding kan geven tot het ontstaan van carcinoma hepatis <sup>85, 86</sup>.

Herhaaldelijk is medegedeeld, dat het gezwel meer zou voorkomen bij patiënten met hemochromatose dan bij lijders aan enige andere vorm van levercirrose <sup>195, 207</sup>. Edmondson en Steiner <sup>44</sup> zochten de verklaring voor dit — ook door hen gevonden — verschil in de langere ziekteduur van hemochromatose, waardoor een carcinoom meer tijd zou hebben, zich te ontwikkelen. Niet alle onderzoekers echter zijn van dit bijzonder frequent samengaan van beide aandoeningen overtuigd, zodat ook over deze kwestie het laatste woord nog niet is gesproken <sup>76</sup>.

Bij obducties op volwassen Bantoes in Zuid-Afrika wordt regelmatig siderose vastgesteld, waarbij het ijzer voornamelijk in abdominale lymfeklieren, milt, lever, beenmerg en jejunum blijkt te zijn opgehoopt <sup>14, 75</sup>. Van hemochromatose is in deze gevallen beslist geen sprake. In andere delen van Afrika wordt de afwijking, welke waarschijnlijk het gevolg is van ijzerrijke doch anderzijds deficiënte voeding, niet aangetroffen. Hoewel ook leverkanker onder de Bantoes zeer veelvuldig voorkomt, wordt toch algemeen aangenomen, dat siderose in het geheel geen verband houdt met het ontstaan van deze tumor <sup>76, 77, 163</sup>.

Sinds 1947 <sup>101</sup> worden kwaadaardige gezwellen — voornamelijk carcinomen en sarcomen van de lever en de galgangen — gevonden bij patiënten, die tien tot twintig jaar tevoren een onderzoek hebben ondergaan, waarbij thorotrast werd toegediend <sup>5, 53, 141</sup>. Het is duidelijk, dat hier slechts sprake kan zijn van incidentele gevallen.

De hemoglobinoopathiën, welke in sommige Afrikaanse landen bij meer dan 20% van de bevolking voorkomen, kunnen aanleiding geven tot het ontstaan van veranderingen — necrose, fibrose, cirrose — van de lever <sup>11, 64, 154, 155</sup>. Hoewel carcinoma hepatis in deze zelfde gebieden eveneens frequent is, lijkt enige relatie tussen beide aandoeningen niet

waarschijnlijk. Immers, juist die dragers van abnormale hemoglobinen bij wie de lever het meest beschadigd is — de lijdens aan sikkelcelanemie — sterven over het algemeen reeds op jeugdige leeftijd, terwijl anderzijds de tumor ook veelvuldig voorkomt in streken, waar de hemoglobino-pathieën weinig of niet worden aangetroffen.

Tot zover dit overzicht van de verschillende ziekten, welke in de loop der jaren al dan niet terecht met het ontstaan van leverkanker in verband zijn gebracht. Daarbij zij opgemerkt, dat géén van de negentien patiënten van het onderhavige onderzoek aan één van de hier opgesomde aandoeningen heeft geleden.

Wat nu de relatie tussen cirrhosis en carcinoma hepatis betreft, hierover heeft Higginson in 1954 op het te Washington, D.C., gehouden congres rapport uitgebracht <sup>76</sup>, terwijl voorts in 1956 op het symposium te Kampala over dit onderwerp bij herhaling diepgaand van gedachten is gewisseld <sup>175</sup>. En bovendien is nog slechts zeer recent — in december 1960 — een lang, doch overzichtelijk en goed gedocumenteerd, samenvattend overzicht door Steiner in „Cancer” gepubliceerd <sup>163</sup>. In dit overzicht, „Cancer of the liver and cirrhosis in Trans-Saharan Africa and the United States of America” getiteld, heeft Steiner de resultaten van een door hem in 1957 gemaakte studiereis langs negen verschillende, ver uiteen gelegen, Afrikaanse laboratoria verwerkt.

Bij alle beschouwingen over het verband tussen cirrose en kanker van de lever, blijken zich steeds weer de volgende twee moeilijkheden voor te doen. In de eerste plaats is men algemeen de overtuiging toegedaan, dat slechts obductie-statistieken betrouwbaar en dus bruikbaar zijn, aangezien deze beide ziekten immers dikwijls klinisch niet herkend en eerst als verrassing bij de sectie worden gevonden. En in de tweede plaats vormt de verwarring, welke nog steeds onder de patholoog-anatomen heerst ten aanzien van de diagnostiek en de classificatie van cirrose en fibrose van de lever, een groot probleem <sup>162</sup>. Afgezien nu van deze beide moeilijkheden, kan onze huidige kennis als volgt worden samengevat:

Vooropgesteld mag worden, dat carcinoma en cirrhosis hepatis veelvuldig tezamen voorkomen. Dit samengaan van beide aandoeningen kan echter op twee — tegengestelde — wijzen kwantitatief worden bepaald. Enerzijds kan men namelijk uitgaan van de patiënten met leverkanker en berekenen, hoe dikwijls bij hen tevens cirrose wordt aangetroffen. Maar omgekeerd is het ook mogelijk, de gevallen van cirrhosis als uit-

gangspunt te nemen en na te gaan, hoe frequent in deze cirrotische levers een primair carcinoom tot ontwikkeling komt.

Wat nu de eerstgenoemde verhouding betreft, zeker is, dat het merendeel van de patiënten met leverkanker tevens lijdt aan cirrose. Volgens tal van mededelingen zou het percentage plaatselijk variëren van 51 tot 100, doch het is zeer de vraag, of de gepubliceerde regionale verschillen inderdaad reëel zijn <sup>76</sup>. Steiner is dan ook van mening, dat overal ter wereld in ongeveer twee-derde van de gevallen van leverkanker tevens cirrose aanwezig is <sup>163</sup>. Voorts staat het mede dank zij het werk van Higginson <sup>76</sup> momenteel wel vast, dat dit samengaan van beide ziekten vaker bij mannen dan bij vrouwen wordt gevonden, en dat bovendien carcinoma hepatocellulare frequenter gepaard gaat met cirrhosis dan carcinoma cholangiocellulare. Gezien het eerder in deze alinea vermelde, zal het duidelijk zijn, dat deze beide laatste relaties nog niet nauwkeurig in getallen zijn vast te leggen.

Wat echter de omgekeerde verhouding betreft, hierin blijken wel degelijk onmiskenbare geografische verschillen te bestaan <sup>76</sup>, <sup>163</sup>. In grote delen van Afrika en Azië komt namelijk in 15 — 50% van de cirrotische levers een primair carcinoom tot ontwikkeling, in Europa en Noord-Amerika daarentegen slechts in 3 — 15%. Het gezwel wordt dus in de gebieden, waar het frequent is, in een aanzienlijk hoger percentage bij patiënten met levercirrose aangetroffen dan in de landen, waar het zeldzaam is. Deze bevinding is wellicht van belang: de hoge „incidence” van carcinoma hepatis in bepaalde delen van de wereld zou mogelijk in laatste instantie het gevolg kunnen zijn van een grotere neiging tot maligne degeneratie van de cirrotische levers in deze streken. Overigens is het opvallend, dat juist in deze gebieden cirrhosis zelf ook zeer veel voorkomt.

Tenslotte dient de vraag te worden beantwoord, hoe dikwijls in normale, althans niet-cirrotische levers carcinoom ontstaat. Dit percentage is laag en over de gehele wereld nagenoeg gelijk: blijkens opgaven in de literatuur varieert het van 0.06 tot 0.76 <sup>76</sup>.

Het staat wel vast — en hierover heerste ook te Kampala volledige overeenstemming — dat niet uitsluitend één bepaald type doch integendeel tal van verschillende vormen van cirrose met leverkanker gepaard kunnen gaan. In Europa en Amerika, alsmede ook onder de blanken in Afrika, ontwikkelt de tumor zich over het algemeen in aansluiting aan de, naar Laennec genoemde, portale cirrose; in deze gevallen is meestal

sprake van sterke vervetting van de lever, terwijl niet zelden de patiënt overvloedig alcohol blijkt te hebben gebruikt <sup>76, 163</sup>. Onder de autochtone bevolking van Afrika is dit type cirrose uitermate zeldzaam, maar zijn enkele andere soorten wél zeer frequent <sup>76, 163</sup>. Bij één van deze, een fijne monolobulaire vorm, welke veelal „tropical” of ook wel „nutritional cirrhosis” wordt genoemd, schijnt het gezwel slechts bij uitzondering te worden aangetroffen <sup>76</sup>. Andere typen daarentegen gaan wél veelvuldig samen met carcinoom, doch ook wat dit betreft bestaan er binnen dit werelddeel klaarblijkelijk nog weer aanzienlijke plaatselijke verschillen. Zo heeft bij voorbeeld Higginson medegedeeld, dat de tumor in Johannesburg voornamelijk wordt gevonden bij lijdende aan een nodulair-hyperplastische, met sterke regeneratie gepaard gaande vorm van cirrose <sup>76, 77</sup>. En in Dakar heeft Camain hetzelfde geconstateerd <sup>24</sup>. Anderzijds heeft Davies er met nadruk op gewezen, dat in Kampala het gezwel gewoonlijk wél samengaat met chronische fibrose van de lever, maar dat nodulaire regeneratie hierbij dikwijls ontbreekt <sup>32</sup>. Naar de mening van Steiner, tenslotte, is het in Afrika vooral de zogenaamde „postnecrotic scarring”, welke in het merendeel van de gevallen van leverkanker aanwezig is <sup>163</sup>; dit laatste geldt volgens Marsden eveneens voor Malaya <sup>219</sup>.

Zoals blijkt uit dit wel zeer summier overzicht, zijn betreffende het gezamenlijk voorkomen van cirrhosis en carcinoma hepatis reeds vele statistische gegevens bijeengebracht. Over de causale samenhang van deze beide aandoeningen, is echter momenteel nog nagenoeg niets met zekerheid bekend.

Theoretisch zijn de volgende vier mogelijkheden denkbaar <sup>36, 157, 160, 175</sup>. Ten eerste zouden beide ziekten een gemeenschappelijke etiologie kunnen bezitten. Ten tweede zou cirrose, op welke wijze dan ook veroorzaakt, zelf aanleiding kunnen zijn tot het ontstaan van kwaadaardige gezwelgroei. Ten derde zou cirrose de lever meer gevoelig kunnen maken voor de inwerking van bepaalde uitwendige carcinogene factoren. En ten vierde zouden beide aandoeningen ook zonder enige causale relatie — geheel toevallig dus — naast elkaar kunnen voorkomen. Doch, zoals gezegd, momenteel staat hieromtrent nog vrijwel niets vast en kan géén van de vier mogelijkheden met volledige zekerheid worden uitgesloten dan wel bevestigd.

Overigens lijkt het niet waarschijnlijk, dat leverkanker steeds op dezelfde wijze zou ontstaan; veeleer ligt het voor de hand, dat hierbij verschillende mechanismen mogelijk zijn. Zo zal het grote solitaire cholan-



giocellulaire carcinoom in de niet-cirrotische lever van een West-Europese vrouw vermoedelijk een geheel andere etiologie en pathogenese bezitten dan de multipale kleine hepatocellulaire carcinomen, welke zich in de cirrotische lever van een Zuid-Afrikaanse Bantoe hebben ontwikkeld.

Dit laatste wordt nog wel eens uit het oog verloren. Wanneer bij voorbeeld Higginson in zijn artikelen en voordrachten <sup>76, 77, 78</sup> leverkanker steeds weer voorstelt als het gevolg van te sterke, „het doel voorbij-schietende” regeneratie en hyperplasie bij cirrose, dan mag dit wellicht juist zijn voor het merendeel van zijn gevallen in Johannesburg, doch dan dreigt hier toch zeker het gevaar van generaliseren.

Dat bij het ontstaan van de tumor inderdaad variabele en gecompliceerde mechanismen in het spel kunnen zijn, wordt onder andere aannemelijk gemaakt door de volgende, ten dele hierboven reeds vermelde bevindingen <sup>36, 160, 175</sup>. In de eerste plaats zijn zelfs binnen Afrika duidelijke regionale verschillen geconstateerd. Zo wordt in Dakar en Johannesburg in vrijwel alle gevallen van leverkanker tevens cirrose gevonden, doch in Kampala slechts in ongeveer 70%. Omgekeerd gaat cirrhosis in Dakar en Johannesburg bij minstens de helft — in Kampala daarentegen bij 17% — van alle patiënten gepaard met carcinoom. En voorts wordt in Dakar, Johannesburg en Portugees Oost-Afrika op 4 tot 7 kwaadaardige gezwellen één geval van leverkanker gediagnostiseerd, terwijl deze verhouding in Congo, Ghana en Kampala slechts één op 10 tot 16 bedraagt. In de tweede plaats ontstaat carcinoma hepatocellulare bij vrouwen vaker in een niet-cirrotische lever dan bij mannen. En in de derde plaats komt carcinoma cholangiocellulare relatief meer bij vrouwen dan bij mannen voor, terwijl dit type tumor bovendien minder dikwijls samengaat met cirrose.

Hoe dit alles ook zij, de laatste jaren is de volgende werkhypothese opgesteld <sup>36, 125, 175</sup>. De lever zou primair — hetzij door een parasitaire infectie, hetzij door een virusziekte, hetzij ook als gevolg van deficiënte voeding — zijn beschadigd en zou dientengevolge niet meer bestand zijn tegen de inwerking van bepaalde uitwendige kankerverwekkende invloeden. Deze redactie is opzettelijk ruim gekozen, zodat de hypothese van toepassing zou kunnen zijn op zeer vele gevallen in vele verschillende landstrekken. Met name echter in Afrika is de zojuist genoemde veronderstelling momenteel bepalend voor de richting, waarin het onderzoek wordt voortgezet.

Vanzelfsprekend zou naar aanleiding van deze werkhypothese nog veel zijn te zeggen, doch ik moge hier met twee opmerkingen volstaan.

Wat in de eerste plaats het verband tussen deficiënte voeding en beschadiging van de lever betreft, hierover is door verscheidene onderzoekers vooral gedurende de laatste twee decennia zeer veel experimenteel gewerkt <sup>81, 102</sup>. Daarbij werd een schat van gegevens verzameld, zodat — voor bepaalde proefdieren althans — reeds een tamelijk goed inzicht in de genoemde relaties is verkregen. Dit laatste kan voor de mens helaas nog niet worden gezegd. Zo bestaat er zelfs nog geen overeenstemming over het eventuele verband tussen kwashiorkor en cirrose: waren enkele jaren geleden velen de overtuiging toegedaan, dat kwashiorkor aanleiding zou kunnen geven tot het ontstaan van cirrose, momenteel wordt dit vrij algemeen weer in twijfel getrokken <sup>175</sup>. Op de bijeenkomsten te Kampala <sup>175</sup> en Johannesburg <sup>49</sup> is dan ook zeer terecht nog eens nadrukkelijk vastgesteld, dat een beter inzicht in de samenhang tussen deficiënte voeding en veranderingen van de lever voor het verdere onderzoek naar de oorzaken van carcinoma hepatis van het grootste belang is.

En dan in de tweede plaats nog een enkel woord over de eventueel in aanmerking komende uitwendige carcinogene factoren. In Afrika en Azië denkt men hierbij tegenwoordig vooral aan bestanddelen van momenteel nog onbekende, inheemse planten, welke in spijszen en/of dranken zouden zijn verwerkt. In dit verband heeft Oberling <sup>125</sup> de aandacht gevestigd op de experimenten van Hoch-Ligeti, die bij ratten eerst door deficiënte voeding steatosis en cirrhosis deed ontstaan en vervolgens — door toevoeging van Spaanse peper aan het dieet — adenomen en carcinomen van de lever wist te verwekken. Voorts is het reeds enkele tientallen jaren bekend, dat verschillende soorten van het geslacht *Senecio* bij mens en dier vergiftigingen kunnen veroorzaken, waarbij vooral de lever is aangedaan <sup>137, 160</sup>. Weliswaar werd bij de mens nog geen gezwelgroei door *Senecio*-intoxicatie vastgesteld, doch het veelvuldig voorkomen van leverkanker bij Ierse koeien is hieraan misschien wél te wijten <sup>160</sup>. En tenslotte heeft men gedurende het laatste decennium op Jamaica een „nieuwe” ziekte, de zogenaamde „veno-occlusive disease” (V.O.D.) van de lever leren onderscheiden <sup>17, 137</sup>. Deze aandoening, welke vooral histologisch zeer veel gelijkenis toont met de „infantile hepatic cirrhosis” in India en met het syndroom van Chiari, is beschreven bij kinderen van 4 maanden tot 17 jaar <sup>137</sup>, maar werd ook reeds bij een koe gevonden <sup>19</sup>. Vermoed wordt, dat de ziekte het gevolg is van eiwit-

deficiëntie in combinatie met vergiftiging door „bush teas”<sup>137</sup>. Deze „bush teas” worden op de Engelse West-Indische eilanden door kinderen en volwassenen op zeer ruime schaal gedronken als tonicum en als medicijn. Het zijn infuzen, welke worden bereid van honderden verschillende, ten dele nog onbekende planten; zeer veel gebruikt worden *Mentha viridis*, *Mormordica charantia*, *Eupatorium odoratum* en *Bryophyllum pinnatum*. Inmiddels werd de aandoening ook reeds gediagnostiseerd op Barbados en wel bij drie kinderen, die „bush tea” hadden gedronken, welke bestanddelen van *Crotalaria retusa* bevatte<sup>168</sup>. Bovendien werd aangetoond, dat bepaalde „bush teas” beschadigingen van de lever kunnen veroorzaken bij ratten, die op een eiwitarm dieet zijn gesteld<sup>137</sup>. Overigens worden op Curaçao deze „bush teas” slechts gedronken door immigranten van de Engelse West-Indische eilanden en komt de „veno-occlusive disease” op dit eiland niet voor.

Uit al deze voorbeelden blijkt dus, dat toxische stoffen meer effect sorteren, wanneer de lever tevoren reeds door een andere oorzaak — bij voorbeeld deficiënte voeding — pathologisch is veranderd. Hierop heeft ook Kouwenaar gewezen, toen hij mededeelde, dat de toediening van tetrachloorkoolstof, elders zonder al te veel bezwaren als wormmiddel in gebruik, destijds in Nederlands Oost-Indië moest worden gestaakt vanwege de vele gevallen van leverbeschadiging<sup>171, 96, 125</sup>. De zojuist genoemde werkhypothese is dus bepaald niet op losse gronden opgesteld. Integendeel, het is zelfs waarschijnlijk te achten, dat ook carcinogene factoren hun werking over het algemeen slechts kunnen uitoefenen, wanneer de lever als gevolg van reeds bestaande afwijkingen hiertegen minder bestand is. Indien dit inderdaad zo is, zou ook de samenhang tussen cirrhosis en carcinoma hepatis althans gedeeltelijk zijn opgehelderd.

Na dit overzicht, waarin zo vele vraagtekens moesten worden geplaatst, zal het duidelijk zijn, dat momenteel nog geen afdoende verklaring kan worden gegeven voor het betrekkelijk veelvuldig voorkomen van leverkanker onder de negroïde bevolking van het eiland Curaçao. Hiervoor is het noodzakelijk, dat eerst meer zekerheid wordt verkregen over de etiologie van het gezwel in het algemeen.

Wél heb ik gedurende de zes jaren, welke ik als patholoog-anatoom op Curaçao werkzaam ben geweest, dezelfde ervaring opgedaan als Higginson in Zuid-Afrika: „minor degrees of periportal fibrosis are frequently found in the livers of adult subjects”<sup>76</sup>. Een ervaring, overi-

gens, welke bezwaarlijk exact in getallen is vast te leggen. Deze fibrose is beslist niet van parasitaire origine, maar houdt misschien verband met onvolwaardige voeding. Wat daarentegen eventuele uitwendige kanker-verwekkende stoffen betreft, hieromtrent valt voor Curaçao nog in het geheel niets te zeggen.

## HOOFDSTUK VI

## CARCINOMA COLI ET RECTI

*Eigen gevallen*

Onder de 531 kwaadaardige gezwellen in de reeks van 3487 obducties, komen 12 carcinomen van de dikke darm voor. Zoals blijkt uit Tabel VI, bezet deze tumor tezamen met multipel myeloom de veertiende en de vijftiende plaats onder de 39 verschillende gezwelsoorten. In 0.3% van alle secties en in 2.3% van alle kanker-secties werd de diagnose gesteld.

Bijzonderheden betreffende deze twaalf gevallen zijn te vinden in Tabel XI.

Van de twaalf patiënten waren zes mannen en zes vrouwen. In de Tabellen VII en VIII zijn de relatieve frequentie en de percentages voor beide geslachten afzonderlijk vermeld. Over het algemeen komt de tumor iets meer voor bij mannen dan bij vrouwen<sup>112, 207</sup>, alhoewel sommige grote statistieken het tegendeel laten zien<sup>157, 208</sup>.

TABEL XI.

De 12 gevallen van carcinoma coli et recti  
Curaçao, 1936—1959

volgorde	jaartal van de obductie	nummer van de obductie	geslacht van de patiënt	leeftijd van de patiënt, in jaren	lokalisatie
1	1936	S. 72	♂	69	flexura lienalis
2	1945	S. 1547	♀	50	sigmoid
3	1946	S. 1644	♀	37	rectum
4	1946	S. 1663	♂	57	rectum
5	1947	S. 1854	♂	40	rectum
6	1949	S. 2067	♀	66	coecum
7	1950	S. 2288	♀	53	colon ascendens
8	1953	S. 2535	♂	48	sigmoid
9	1953	S. 2574	♀	59	coecum
10	1955	S. 2907	♂	48	flexura hepatica
11	1956	S. 3110	♂	25	rectum
12	1957	S. 3315	♀	61	rectum

Carcinomen van de dikke darm worden het meest gediagnostiseerd in het zesde decennium <sup>112, 207</sup>. Zelfs bij het kleine aantal patiënten van het onderhavige onderzoek, is deze tendentie reeds te onderkennen.

Wat de lokalisatie betreft, vijf van de twaalf gezwellen bevonden zich in het rectum. Van de overige zeven waren er twee in het coecum, één in het colon ascendens, één aan de flexura hepatica, één aan de flexura lienalis en twee in het sigmoid gelegen. Ook in dit opzicht toont deze kleine serie van slechts twaalf gevallen dus geen grove afwijkingen van de regel <sup>112, 157, 208</sup>. Volledigheidshalve zij opgemerkt, dat in de gehele reeks van 3487 obducties geen geval van carcinoma appendicis of van carcinoma ani werd aangetroffen.

Het microscopische aspect van de twaalf tumoren was nagenoeg identiek: alle waren het adenocarcinomen met meer of minder sterke slijmproductie. Een kwaadaardig gezwel van andere histologische bouw — sarcoma, melanoblastoma malignum — was in de serie niet aanwezig.

In geen van de twaalf gevallen, tenslotte, werd bij de sectie tevens colitis ulcerosa of polyposis coli gevonden.

### *Geografische pathologie*

Voordat een globaal overzicht zal worden gegeven van de relatieve frequentie van het gezwel in de verschillende werelddelen, eerst drie korte opmerkingen.

In vele statistieken zijn de gevallen van carcinoma coli en van carcinoma recti et ani afzonderlijk geregistreerd, in vele andere daarentegen zijn alle carcinomen van de gehele dikke darm in één rubriek samengevoegd. Willen fouten worden vermeden, dan is zowel voor schrijver als voor lezer nauwkeurigheid geboden! Daarom ook zij er nog eens nadrukkelijk op gewezen, dat in het hier volgende overzicht steeds wordt gesproken over kanker van de *gehele* dikke darm. Overigens vormen de carcinomen van rectum en anus ongeveer de helft — de opgaven in de literatuur variëren van 30 tot 60% — van alle carcinomen van de dikke darm <sup>112</sup>.

Voorts is het — gelukkig — noodzakelijk geworden, onderscheid te maken tussen de ziekte en de sterfte aan deze tumor, aangezien immers heden ten dage reeds een niet te verwaarlozen percentage van de patiënten als gevolg van de moderne behandelingsmethoden definitief geneest <sup>169, 196, 206, 208</sup>.

En in de derde plaats moet worden geconstateerd, dat van kanker van

de dikke darm beslist minder gegevens over de geografische pathologie zijn gepubliceerd dan van sommige andere kwaadaardige gezwellen, zoals bij voorbeeld slokdarm- en leverkanker. Desondanks zijn toch ook in het voorkomen van deze tumor reeds enkele opmerkelijke regionale verschillen onomstotelijk komen vast te staan.

Wat nu de relatieve frequentie in Europa betreft, in Nederland overlijdt de laatste jaren van alle mensen, die aan kanker sterven, ongeveer 12% aan carcinoma coli et recti. Hiermede bezet het gezwel de tweede plaats onder de maligne tumoren, na carcinoma ventriculi. Wanneer echter de sterfte voor mannen en vrouwen afzonderlijk wordt berekend, blijkt het gezwel bij beide geslachten de derde plaats in te nemen: onder de mannen volgt het na maag- en longkanker, onder de vrouwen na borstklier- en maagkanker<sup>107, 108, 109, 110</sup>. In verscheidene andere Europese landen is de situatie nagenoeg of zelfs geheel gelijk aan die in Nederland<sup>25, 178</sup>. Zo is bij voorbeeld in Duitsland blijkens enkele grote statistieken 11.5 tot 15.9% van alle carcinomen gelokaliseerd in de dikke darm<sup>112</sup>. Er zijn echter enkele uitzonderingen: in Noorwegen<sup>129</sup>, Finland<sup>145, 146</sup> en IJsland<sup>42</sup> komt carcinoma coli en vooral carcinoma recti bij beide geslachten opvallend weinig voor.

Onder de blanke bevolking van de Verenigde Staten is kanker van de dikke darm ongeveer even frequent als over het algemeen in Europa, doch onder de negroïde komt de tumor beslist iets minder veelvuldig voor. Dit werd onder andere vastgesteld bij het tweede onderzoek naar de morbiditeit, hetwelk in 1947 en 1948 door het National Cancer Institute in tien grote steden werd uitgevoerd<sup>133</sup>. In dit opzicht gedraagt het gezwel zich dus anders dan bij voorbeeld slokdarm- en leverkanker, waarvan de relatieve frequentie immers over het geheel genomen bij beide bevolkingsgroepen in dit uitgestrekte land nagenoeg dezelfde is. Ook in de reeks van 35.293 secties, van 1918 tot 1947 in het Los Angeles County Hospital verricht, kwam het verschil duidelijk tot uiting: bij de blanke obductie-populatie bezette het gezwel namelijk de tweede plaats onder de maligne tumoren, bij de negroïde daarentegen de vierde<sup>157</sup>.

Omtrent het voorkomen van carcinoma coli et recti in Midden- en Zuid-Amerika, is nog slechts weinig bekend. Enkele publikaties maken melding van een lage frequentie, doch er zijn redenen om aan te nemen, dat deze rapporten een niet geheel juist beeld van de situatie geven<sup>29, 132, 147</sup>.

Ook onder de negroïden in het gebied van de Caribische Zee zou de

tumor niet zeer veelvuldig voorkomen. Hierop wijzen althans enkele mededelingen uit Jamaica<sup>18</sup>,<sup>200</sup>, Antigua<sup>188</sup>, Puerto Rico<sup>104</sup> en de Panama Canal Zone<sup>184</sup>. Zowel in dit gebied alsook in Midden- en Zuid-Amerika zou — blijkens de geciteerde literatuur — 3 tot 8% van alle kankerpatiënten lijden aan carcinoma coli et recti.

Daarentegen is het gezwel in Australië even frequent als in Europa en onder de blanken in Noord-Amerika. Zo bezette het bij voorbeeld ook in de serie van 1060 kanker-secties, door Willis in het Alfred Hospital te Melbourne uitgevoerd, met 190 gevallen (17.9%) de tweede plaats, na carcinoma ventriculi<sup>207</sup>.

In geheel Afrika ten zuiden van de Sahara is kanker van de dikke darm zeldzaam. Dit werd al wel geruime tijd verondersteld op grond van tal van incidentele kleinere onderzoeken. Doch dank zij het zeer intensieve en op hoog peil staande, geografisch-cancerologische werk, dat gedurende het laatste decennium in dit werelddeel werd verricht, heeft men nu zekerheid hieromtrent verkregen<sup>36</sup>,<sup>176</sup>. Blijkens rapporten, welke werden uitgebracht op het in september 1956 te Leopoldville gehouden symposium, komt de tumor met name in Congo<sup>182</sup>, Kampala<sup>33</sup> en Zuid-Afrika<sup>78</sup>,<sup>80</sup> alsmede ook in het voormalige Frans West- en Frans Equatoriaal Afrika<sup>39</sup> opmerkelijk weinig voor.

Over de relatieve frequentie van de verschillende kwaadaardige gezwellen — en derhalve ook van carcinoma coli et recti — in Azië, zijn nog slechts schaarse gegevens bekend. Bovendien moeten de artikelen, welke over dit onderwerp zijn verschenen, zeer kritisch worden gelezen, aangezien deze vrijwel alle betrekking hebben op een klein en bijna steeds ook eenzijdig geselecteerd materiaal. Toch lijkt het waarschijnlijk, dat kanker van de dikke darm in dit werelddeel over het algemeen betrekkelijk weinig voorkomt. Voor Japan — ongetwijfeld het Aziatische land met de meest gedetailleerde en betrouwbare, statistische gegevens — is inderdaad met zekerheid vastgesteld, dat de tumor bij beide geslachten aanzienlijk minder frequent is dan in Engeland en Wales en onder de blanke bevolking van de U.S.A.<sup>179</sup>,<sup>180</sup>,<sup>181</sup>. Onder 33.058 kankerpatiënten, die van 1941 tot 1955 in het Tata Memorial Hospital te Bombay, India, werden behandeld, kwamen slechts 584 gevallen van carcinoma recti (1.8%) en 155 gevallen van carcinoma coli (0.5%) voor<sup>128</sup>. Voorts bezette het gezwel bij een onderzoek onder de Chinezen op Formosa de vierde plaats onder de maligne tumoren<sup>216</sup>, terwijl het in twee statistieken uit Thailand op de zevende plaats stond<sup>130</sup>,<sup>190</sup>.



Daarentegen schijnt het gezwel onder de verschillende bevolkingsgroepen in Indonesië niet bijzonder zeldzaam te zijn <sup>96</sup>.

Samenvattend kan worden geconstateerd, dat kanker van de dikke darm onder de armere negroïde bevolking van het eiland Curaçao zonder enige twijfel aanzienlijk minder veelvuldig voorkomt dan in Europa, Noord-Amerika en Australië. Met name dus ook — zij het in iets geringere mate — minder veelvuldig dan onder de negroïde bevolking van de U.S.A. In Afrika en Azië daarentegen is de frequentie van het gezwel laag, doch er zijn momenteel nog onvoldoende statistische gegevens bekend om reeds met zekerheid tot eventuele graduele verschillen — plaatselijk en ten opzichte van Curaçao — te mogen besluiten.

### *Etiologie*

Wat is bekend omtrent de oorzaken van carcinoma coli et recti in het algemeen, en waaraan zou in het bijzonder de lage frequentie van deze tumor onder de negroïde bevolking van het eiland Curaçao kunnen worden toegeschreven?

Door het Comité voor Geografische Pathologie van de Unio Internationalis Contra Cancrum werd van 14 tot 17 juli 1958 te Kopenhagen een symposion georganiseerd met als onderwerp „The Geographical Pathology of Gastro-intestinal Cancer”. In het verslag <sup>178</sup> van dit slechts drie jaar geleden gehouden symposion moest helaas nog worden geconstateerd, dat „very little is known about the aetiology of gastro-intestinal cancer”. Maar ook al valt er dus momenteel nog slechts weinig met zekerheid te zeggen, toch zijn over de mogelijke oorzaken van kanker van de dikke darm wel enkele opmerkingen te maken.

In de eerste plaats is het begrijpelijk, dat aanvankelijk ook voor dit gezwel — evenals voor carcinoma hepatis — een raciale factor werd overwogen, aangezien het immers onder de negers en negroïden in Afrika en de Verenigde Staten minder veelvuldig bleek voor te komen dan onder de blanken in Europa, Noord-Amerika en Australië. Doch gedurende de laatste jaren heeft men — zoals in het vorige hoofdstuk reeds werd besproken — geleidelijk leren inzien, dat het ras vermoedelijk in het geheel niet van invloed is op de ontwikkeling van kwaadaardige gezwelgroei. Gezien nu deze ervaringen met andere maligne tumoren, wordt het heden ten dage ook niet langer waarschijnlijk geacht, dat bij het ontstaan van kanker van de dikke darm een raciale factor een rol zou spelen.

In de tweede plaats is het reeds geruime tijd algemeen bekend, dat de poliepen van colon en rectum betrekkelijk veelvuldig carcinomateus degenereren <sup>112, 152, 207, 208</sup>. Deze poliepen kunnen zowel solitair alsook multipel — variërend van enkele tot talloze — voorkomen. Zijn er talloze, dan spreekt men van polyposis, welke aandoening nog weer kan worden onderverdeeld in polyposis circumscripta, waarbij een gedeelte van de dikke darm — bij voorbeeld het rectum — is aangedaan, en polyposis diffusa. De poliepen zijn nimmer aangeboren, doch ontwikkelen zich geleidelijk met het klimmen der jaren. Dat deze poliepen dikwijls aanleiding geven tot maligne ontaarding, wordt wel door niemand tegengesproken; hoe frequent dit nu in feite geschiedt, blijkt echter niet nauwkeurig bekend te zijn <sup>112, 151, 152, 207, 208</sup>. Vermelding verdient voorts, dat in vele gevallen van polyposis coli sprake is van een familiale, in aanleg dominant erfelijke ziekte <sup>151</sup>. De eerste verschijnselen van deze — tamelijk zeldzame — familiale polyposis worden gewoonlijk omstreeks het vijftiende levensjaar opgemerkt en de patiënten sterven uiteindelijk vrijwel allen — gemiddeld op ruim veertigjarige leeftijd — aan kanker <sup>151</sup>.

Indien nu de poliepen van de dikke darm onder de negroïde bevolking van Curaçao eveneens weinig zouden voorkomen, dan zou de opvallend lage frequentie van carcinoma coli et recti althans gedeeltelijk zijn verklaard. Dit is echter waarschijnlijk niet het geval. In gesprekken met op het eiland praktizerende chirurgen en internisten bleek mij namelijk wél, dat enkelen van hen inderdaad zelf ook reeds waren getroffen door het relatief weinig voorkomen van kanker van de dikke darm. Doch men had bepaald niet de indruk, dat de poliepen van dit orgaan eveneens zeldzaam zouden zijn. Toegegeven wordt, dat hier slechts sprake is van een indruk, welke niet op getallen is gebaseerd en derhalve ruimte laat voor twijfel. In de reeks sectieverslagen is het antwoord op deze vraag zeker niet te vinden: bij de obductie wordt de darm immers dikwijls niet opengeknipt, althans niet zorgvuldig over de gehele lengte op de aanwezigheid van poliepen geïnspecteerd. Een gericht, nauwkeurig onderzoek naar het voorkomen van deze poliepen onder de negroïde bevolking van Curaçao zou dus wel degelijk zin hebben. De familiale polyposis coli is overigens een te zeldzame aandoening om in dit verband van belang te kunnen zijn <sup>151</sup>.

En in de derde plaats moet hier de chronische, niet specifieke colitis ulcerosa worden genoemd, welke ziekte immers eveneens aanleiding kan

geven tot kwaadaardige gezwelgroei. De opgaven in de literatuur lopen sterk uiteen, hetgeen het gevolg is van verschillen in de selectie van de patiënten<sup>73, 151, 205</sup>. Worden namelijk alle lijdens aan colitis ulcerosa in het onderzoek betrokken, dan blijkt, dat bij 1.9 tot 6% van hen later één of soms zelfs meer carcinomen van colon of rectum tot ontwikkeling komen. Wordt het onderzoek echter uitsluitend beperkt tot patiënten, die gedurende minstens tien jaar in ernstige mate aan de aandoening hebben geleden, dan stijgt dit percentage tot ongeveer 40! Deze ernstige vorm is echter betrekkelijk zeldzaam en zal dus op de totale frequentie van kanker van de dikke darm slechts een geringe invloed uitoefenen. Overigens schijnt de ziekte onder de armere negroïde bevolking van Curaçao weinig voor te komen.

Polyposis coli en colitis ulcerosa zijn dus beide te beschouwen als precarcinomateuze aandoeningen: hieromtrent heerst volledige overeenstemming. Doch evenzeer zijn alle onderzoekers het er over eens, dat andere ziekten van de dikke darm — en met name bacillaire dysenterie, amoebiasis en schistosomiasis mansoni — géén aanleiding geven tot het ontstaan van kwaadaardige gezwelgroei<sup>36, 207</sup>. Was dit wél het geval, dan zou de frequentie van carcinoma coli et recti op Curaçao ongetwijfeld opvallend hoog in plaats van laag zijn!

Vermeldenswaard zijn in dit verband voorts enkele opmerkingen van de bekende geografische canceroloog, J.N.P. Davies, over de situatie in Afrika<sup>36</sup>. Deze heeft er op gewezen, dat in dit werelddeel het voedsel over het algemeen grof is, een groot percentage vezelig materiaal bevat, en sterk gekruid wordt genuttigd. De faeces zijn overvloedig en bevatten eveneens veel vezelig materiaal. Constipatie is een algemene klacht en het is gewoonte, hiervoor veelvuldig clysmata toe te dienen, welke vermoedelijk als regel prikkelende stoffen zullen bevatten. Bovendien schijnt de Afrikaanse neger een opvallend lang colon te bezitten, hetgeen de kans op carcinoom nog vergroot. Mede gezien ook de verschillende, endemisch voorkomende vormen van colitis, zou mogen worden verwacht, dat kanker van de dikke darm in dit werelddeel frequent zou zijn. Doch, zoals gezegd, het tegendeel is het geval!

Zowel carcinoma coli et recti alsook carcinoma ventriculi komen in Afrika weinig voor. Onder de negers in de Verenigde Staten is maagkanker echter even frequent als onder de blanken in Europa, Amerika en Australië. Daarentegen komt kanker van de dikke darm onder de negers in de U.S.A. hoogstwaarschijnlijk wel iets meer voor dan over

het algemeen in Afrika, maar toch duidelijk minder veelvuldig dan onder de blanke bevolking van de drie zojuist genoemde werelddelen. Hieruit valt af te leiden, dat voor het ontstaan van deze twee tumoren verschillende uitwendige kankerverwekkende invloeden aansprakelijk moeten worden gesteld <sup>36, 157</sup>.

Herhaaldelijk is de mogelijkheid geopperd, dat deze carcinogene agentia per os — met spijs en/of drank — in het lichaam zouden worden opgenomen <sup>207</sup>. Daarbij is er de aandacht op gevestigd, dat in de tractus digestivus de inhoud eerst gedurende enkele uren in de maag — in innig contact met het slijmvlies — aanwezig blijft, vervolgens snel en sterk verdund duodenum, jejunum en ileum passeert, en daarna wederom gedurende langere tijd in geconcentreerde toestand — opnieuw in nauw contact met het slijmvlies — in de dikke darm stagneert. Carcinoom nu komt in de maag en de dikke darm over het algemeen zeer veel, in de dunne darm daarentegen uitermate weinig voor. Dit parallellisme zou er voor kunnen pleiten, dat hier inderdaad per os opgenomen kankerverwekkende stoffen een rol spelen <sup>207</sup>.

Voorts is de veronderstelling uitgesproken, dat het bakken, roosteren en roken van spijzen wellicht schadelijk zou kunnen zijn <sup>207</sup>. Daarbij werd er op gewezen, dat bij dieren, waarvan het voedsel deze bewerkingen immers bijna nooit ondergaat, carcinoom van de tractus digestivus zeldzaam is.

Hoe dit alles ook moge zijn, omtrent de aard en de samenstelling van de uitwendige carcinogene factoren is heden ten dage nog niets met zekerheid bekend.

Tot zover deze korte beschouwing over de oorzaken van kanker van de dikke darm in het algemeen. Na dit overzicht zal het duidelijk zijn, dat in het bijzonder voor de opmerkelijk lage frequentie van de tumor onder de armere negroïde bevolking van het eiland Curaçao momenteel nog in het geheel geen verklaring kan worden gegeven.

## HOOFDSTUK VII

## CARCINOMA MAMMAE

*Eigen gevallen*

Onder de 531 kwaadaardige gezwellen in de reeks van 3487 obducties komen 13 gevallen van borstklierkanker voor. Zoals blijkt uit Tabel VI, bezet deze tumor hiermede — tezamen met de hersengezwellen en de sarcomen van de weke delen — de elfde, twaalfde en dertiende plaats in de rangorde van de 39 verschillende typen maligne tumoren. In 0.4% van alle secties en in 2.5% van alle kanker-secties werd de diagnose gesteld.

De dertien patiënten waren allen vrouwen. In Tabel VIII is de relatieve frequentie van de verschillende soorten kwaadaardige gezwellen onder de vrouwelijke obductie-populatie afzonderlijk berekend. In deze tabel bezet de tumor — tezamen met galblaaskanker — de zesde en zevende plaats. Onder de vrouwen werd carcinoma mammae gediagnostiseerd in 0.8% van alle 1649 secties en in 4.8% van de 269 kanker-secties.

TABEL XII

De 13 gevallen van carcinoma mammae  
Curaçao, 1936—1959.

volgorde	jaartal van de obductie	nummer van de obductie	leeftijd van de patiënt, in jaren	lokalisatie	amputatie	lokaal recidief	metastasen
1	1937	S. 172	45	rechts	+	—	+
2	1937	S. 183	63	links	+	—	+
3	1937	S. 198	51	links	+	+	+
4	1940	S. 627	45	beiderzijds	—		+
5	1942	S. 996	34	links	+	+	+
6	1943	S. 1270	45	links	—		+
7	1947	S. 1859	40	links	+	—	+
8	1949	S. 2078	66	links	+	+	+
9	1949	S. 2192	42	rechts	—		+
10	1950	S. 2272	67	links	—		+
11	1956	S. 3036	44	rechts	—		+
12	1958	S. 3465	44	links	+	+	+
13	1959	S. 3636	40	links	+	+	+

Blijkens de literatuur, is de gemiddelde leeftijd van de patiënten met borstklierkanker beduidend lager dan van de lijdens aan de meeste andere maligne tumoren<sup>58, 60, 207</sup>. Zo ook in deze kleine serie. Van de 13 vrouwen zijn namelijk niet minder dan 9 voor hun vijftigste jaar overleden!

Bij negen patiënten was het gezwel in de linker en bij drie in de rechter borst gelegen, terwijl in één geval de aandoening dubbelzijdig was. Volgens vrijwel alle grote statistieken, is de ziekte ook inderdaad iets veelvuldiger — en wel in 48.9 tot 65% van de gevallen — links gelokaliseerd<sup>60</sup>.

Bij acht vrouwen was de mamma kortere of langere tijd voor de dood geamputeerd. Desondanks bleken er bij de obductie in al deze gevallen metastasen aanwezig te zijn. Bovendien hadden vijf van deze acht patiënten een groot lokaal recidief. De overige vijf vrouwen waren — kennelijk vanwege de reeds bestaande, uitgebreide uitzaaiing — niet meer geopereerd.

Het microscopische beeld was in alle dertien gevallen in grote lijnen hetzelfde. Alle tumoren waren grotendeels opgebouwd uit kleine strengesjes en veldjes van atypische epitheliale cellen (carcinoma solidum), terwijl voorts steeds ook een wisselend aantal kleine klierbuisachtige formaties van deze cellen (adenocarcinoma) werd aangetroffen. Van andere histologische typen — carcinoma intraductale, carcinoma gelatinosum, carcinoma planocellulare, de ziekte van Paget et cetera — was geen sprake<sup>58, 165, 207</sup>.

Wel komt, zoals in Hoofdstuk III reeds werd opgemerkt, in de reeks van 3487 secties één geval van sarcoma mammae voor, doch dat valt geheel buiten deze bespreking.

Alle dertien patiënten zijn in de eindfase van het proces gestorven. Aan de hand van de beschikbare gegevens is het mij niet mogelijk, nu nog uit te maken, of in enkele van deze gevallen de kwaadaardige gezwelgroei zich wellicht heeft ontwikkeld in aansluiting aan een reeds tevoren bestaande mastopathia chronica cystica.

Ook valt voor het merendeel van deze vrouwen momenteel niet meer na te gaan, hoe dikwijls ieder van hen gravida is geweest. Dit klemt te meer, aangezien immers ook de gevallen van voortijdig geëindigde zwangerschap van belang zijn. Hierop zal in de laatste paragraaf van dit hoofdstuk, bij de beschouwingen over de etiologie, nader worden ingegaan.

## *Geografische pathologie*

Alvorens een overzicht zal worden gegeven van de relatieve frequentie van borstklierkanker in de verschillende delen van de wereld, eerst drie korte opmerkingen.

In de loop van de jaren is over de geografische pathologie van deze tumor een schat van gegevens verzameld en in de literatuur vastgelegd. Vermoedelijk behoort carcinoma mammae zelfs wel tot de drie of vier kwaadaardige gezwellen, over het voorkomen waarvan momenteel het meeste bekend is! Vanzelfsprekend is het niet de bedoeling, al dit cijfermateriaal hier ook maar enigszins gedetailleerd te vermelden: een summier overzicht is voldoende. Voor meer bijzonderheden en getallen zij verwezen naar een lang en zeer goed gedocumenteerd artikel, dat in 1960 door Wynder en medewerkers in „Cancer” werd gepubliceerd<sup>214</sup>. Zeer veel feiten zijn voorts ook door Segi medegedeeld in een voordracht<sup>148</sup> op het in september 1954 te Washington, D. C., gehouden, geheel aan kanker gewijde, Vijfde Congres van de Internationale Vereniging voor Geografische Pathologie, waar carcinoma mammae één van de vier capita selecta vormde<sup>186</sup>.

In de tweede plaats zal het hier volgende overzicht uitsluitend handelen over de relatieve frequentie van borstklierkanker bij de *vrouw*. Het voorkomen van carcinoma mammae bij de *man* zal niet worden besproken.

En in de derde plaats wordt heden ten dage dank zij de moderne therapie in een zo hoog percentage van de gevallen van borstklierkanker blijvende genezing verkregen, dat scherp onderscheid dient te worden gemaakt tussen de ziekte en de sterfte aan deze tumor<sup>170, 198</sup>.

Wat nu de situatie in Europa betreft, onder de vrouwelijke bevolking van dit werelddeel is carcinoma mammae één van de meest voorkomende kwaadaardige gezwellen. Dit neemt echter niet weg, dat duidelijke verschillen in de relatieve frequentie van deze tumor zijn geconstateerd, niet alleen tussen de landen onderling, doch zelfs ook binnen de grenzen van enkele van deze landen.

In Nederland overlijdt gedurende de laatste jaren van alle vrouwen, die aan kanker sterven, ongeveer 18% aan carcinoma mammae en een zelfde percentage aan carcinoma ventriculi. Hiermede bezetten deze beide gezwellen tezamen de eerste en tweede plaats onder de maligne tumoren<sup>107, 108, 109, 110</sup>.

Een duidelijk beeld van de internationaal sterk uiteenlopende sterfte aan borstklierkanker geven enkele tabellen en grafieken, welke door Segi werden vervaardigd <sup>148, 214</sup>. Zo bleek, bij voorbeeld, de „crude death rate” per 100.000 vrouwen binnen Europa in 1950 te variëren van 36.3 in Engeland en Wales tot 12.4 in Finland; het cijfer voor Nederland was 25.3. Teneinde beter vergelijkbare getallen te verkrijgen, heeft Segi voor tal van landen de „age-adjusted death rate” berekend, waarbij hij de bevolking van Japan in het jaar 1950 als standaard nam. Doch zelfs deze „age-adjusted death rate” bleek binnen Europa nog te variëren van 20.2 tot 9.2! Overigens bezette Nederland met 18.6 de derde plaats in deze tabel, achter Denemarken en Engeland en Wales <sup>148</sup>. Later heeft Segi al deze berekeningen nog eens opnieuw verricht voor de periode van 1952 tot 1954, waarbij hij de bevolking van Japan in 1953 als standaard nam. Hij vond toen geringe verschuivingen ten opzichte van de situatie in 1950 <sup>214</sup>.

Ook in Noord-Amerika komt carcinoma mammae zeer veel voor. Zo bedroegen volgens Segi de „crude” en de „age-adjusted death rate” in Canada in 1950 respectievelijk 23.0 en 18.1 <sup>148</sup>. Voor de U.S.A. dient onderscheid te worden gemaakt tussen de blanke en de negroïde vrouwelijke bevolking. Onder de eerstgenoemde waren de „crude” en de „age-adjusted death rate” in 1950 respectievelijk 25.7 en 17.6, onder de laatste 16.0 en 14.8 <sup>148</sup>. Het behoeft echter geen verwondering te wekken, dat onder beide bevolkingsgroepen in dit uitgestrekte land duidelijke regionale verschillen zowel in de ziekte als in de sterfte aan dit gezwel zijn vastgesteld. Zo, bij voorbeeld, bij het onderzoek naar de „incidence” van kanker, hetwelk door het National Cancer Institute eerst in 1937 en vervolgens opnieuw in 1947 en 1948 in tien grote steden werd uitgevoerd <sup>133, 214</sup>. Deze verschillen, welke vooral in de kleinere statistieken sterk tot uiting zijn gekomen, hebben aanleiding gegeven tot verwarring. Hierop is onder anderen door Steiner gewezen <sup>157</sup>. Het is echter langzamerhand wel zeker geworden, dat over het geheel genomen de tumor onder de blanke vrouwelijke bevolking van de Verenigde Staten toch inderdaad wel iets — zij het ook niet zeer veel — meer voorkomt dan onder de negroïde <sup>157</sup>. Dit is ook het geval in de nu reeds enige malen genoemde reeks van 35.293 obducties, welke van 1918 tot 1947 in het Los Angeles County Hospital zijn verricht. In deze serie bezet carcinoma mammae namelijk bij beide vrouwelijke bevolkingsgroepen de tweede plaats achter carcinoma uteri. Onder de blanke vrouwen werd de diag-



nose gesteld in 2.9% van de secties en in 13.8% van de kanker-secties, onder de negroïde respectievelijk in 1.8 en 12.1%<sup>157</sup>.

De gegevens uit Midden- en Zuid-Amerika zijn veel minder gedetailleerd en betrouwbaar dan die uit Noord-Amerika en uit Europa. Venezuela en Chili zijn de enige twee landen uit dit gebied, welke Segi in zijn tabellen en grafieken vermeldt. In beide blijkt de sterfte aan borstklierkanker zeer laag te zijn. In Venezuela bedroegen de „crude” en de „age-adjusted death rate” per 100.000 vrouwen in 1950 slechts 3.3 en 4.6<sup>148</sup>! En in Chili was in 1953 de „age-adjusted death rate” 6.5<sup>214</sup>. Voorts is ook uit Colombia een opmerkelijk lage frequentie van carcinoma mammae gerapporteerd<sup>29</sup>.

In het artikel van Uttley, dat handelt over de „cancer death rate” onder de negroïde bevolking van Antigua, T.W.I., staat een tabel afgedrukt, waarin voor acht Caribische eilanden de sterfte aan borstklierkanker is aangegeven<sup>188</sup>. Onder de vrouwen op deze eilanden blijkt het gezwel over het geheel genomen 9 tot 12% van alle maligne tumoren te vormen. Voorts heeft ook een zeer recent onderzoek nog eens bevestigd, dat carcinoma mammae onder de vrouwelijke bevolking van Jamaica inderdaad minder veelvuldig voorkomt dan in Noord-Amerika en in een groot deel van Europa, alhoewel het onder de genoemde bevolking na carcinoma uteri het meest frequente kwaadaardige gezwel is<sup>200</sup>. De relatief lage waarden op al deze eilanden zijn echter in vergelijking met de situatie op het nabije Curaçao nog hoog te noemen!

In Australië alsmede ook in Nieuw-Zeeland komt borstklierkanker zeer veel voor. Zo bedroegen volgens Segi in 1950 de „crude” en de „age-adjusted death rate” per 100.000 vrouwen voor Australië respectievelijk 23.8 en 16.1, en voor Nieuw-Zeeland 27.7 en 18.2<sup>148</sup>. Voorts bezette carcinoma mammae in de reeks van 1060 kanker-secties, in het Alfred Hospital te Melbourne verricht, onder de vrouwelijke obductiepopulatie de eerste plaats met 92 (21.7%) van de 425 gevallen<sup>207</sup>. In dit gedeelte van de wereld is de frequentie van het gezwel — in grote lijnen gezien — dus ongeveer even hoog als in sommige West-Europese landen en in Noord-Amerika.

In Afrika zijn momenteel nog vrijwel nergens gedetailleerde gegevens over de samenstelling van de bevolking beschikbaar. Dientengevolge is het tot dusverre in dit werelddeel dan ook nog niet mogelijk geweest, de „death rate” of de „incidence” van de verschillende maligne tumoren voor ieder land nauwkeurig te berekenen. Weliswaar heeft — zoals in

het voorgaande reeds enige malen werd opgemerkt — de geografische cancerologie gedurende het laatste decennium speciaal in Afrika een grote vlucht genomen. Doch daarbij heeft men zich over het algemeen tevreden moeten stellen met ziekenhuis- en laboratorium-statistieken. Toch is er hier en daar reeds een poging gedaan, plaatselijk bij benadering de „incidence” te berekenen en met die in één van de meer ontwikkelde landen te vergelijken.

Zo hebben, bij voorbeeld, Davies en Knowelden in het kader van de zeer bekend geworden „Kampala Cancer Survey” vastgesteld, dat in vergelijking met Denemarken carcinoma mammae in Kampala, Uganda, opmerkelijk weinig voorkomt <sup>33</sup>. Onder de vrouwelijke bevolking van dit gebied vormt het gezwel ongeveer 10% van alle maligne tumoren. Daarbij werd er door Davies op gewezen, dat in Kampala enerzijds opvallend veel vrouwen niet vruchtbaar blijken te zijn, doch dat anderzijds de wél vruchtbare vrouwen over het algemeen veel kinderen krijgen en bovendien gewoon zijn, deze kinderen langdurig borstvoeding te geven.

Door Higginson en Oettle werd van 1953 tot 1956 een „cancer survey” — gecombineerd met een algemeen sociaaleconomisch onderzoek — uitgevoerd onder de Bantoes te Johannesburg, Zuid-Afrika <sup>78</sup>. Borstklierkanker bleek daar — evenals in Kampala — opvallend zeldzaam te zijn, en met name aanzienlijk minder veelvuldig voor te komen dan onder de blanke en negroïde, vrouwelijke bevolking van de U.S.A. Dit houdt zonder twijfel verband met de volgende vier, eveneens bij genoemd onderzoek geconstateerde omstandigheden: ten eerste worden de huwelijken er merendeels op jeugdige leeftijd gesloten; ten tweede is borstvoeding regel; ten derde zijn de vrouwen boven de 55 jaar gemiddeld 7.6 keren zwanger geweest en ten vierde heeft slechts 3% van deze vrouwen géén kind gebaard.

Ook in Congo komt carcinoma mammae weinig voor. Blijkens een mededeling van Thys vormt het gezwel 12% van alle, bij vrouwen gediagnostiseerde, maligne tumoren; daarmee bezet het de derde plaats achter carcinoma cervicis uteri en carcinoma cutis <sup>182</sup>.

Daarentegen hebben Denoix en medewerkers vastgesteld, dat borstklierkanker in het voormalige Frans West- en Frans Equatoriaal Afrika bepaald niet zeldzaam is <sup>39</sup>. Het gezwel vormde namelijk 22% van alle maligne tumoren, welke van 1940 tot 1956 onder de vrouwelijke bevolking van dit uitgestrekte gebied werden gerapporteerd. Daarbij tekenen

deze onderzoekers aan, dat naar een ruwe schatting ongeveer 20% van de vrouwen in deze streken steriel is.

Van alle Aziatische landen zijn — voor zover ik althans kon nagaan — Japan en Ceylon de enige, waarvan een nauwkeurig berekende „death rate” bekend is <sup>148</sup>. En juist in deze beide was in 1950 de „age-adjusted death rate” volgens Segi de laagste ter wereld: respectievelijk 3.3 en 1.5! Uit verscheidene andere landen van dit werelddeel zijn echter wél kleinere onderzoekingen gepubliceerd, waarbij de relatieve frequentie van de verschillende kwaadaardige gezwellen — het kankerpatroon dus — aan een beperkt materiaal werd nagegaan. Deze onderzoekingen hebben met name voor carcinoma mammae uiteenlopende resultaten opgeleverd. Zo deelde bij voorbeeld Khanolkar mede, dat in het Tata Memorial Hospital te Bombay 21.4% van alle vrouwelijke kankerpatiënten aan deze tumor leed <sup>148</sup>. Daarentegen vormde het gezwel in twee statistieken uit Thailand en Formosa slechts 10.5 en 12.67% van alle, bij vrouwen waargenomen, maligne tumoren; toch bezette het hiermede in deze beide statistieken nog de tweede plaats <sup>130, 216</sup>. In Indonesië, tenslotte, schijnt borstklierkanker allerminst zeldzaam te zijn, doch er schijnen tussen de onderscheiden bevolkingsgroepen (Javanen, Bataks, Chinezen) wél graduele verschillen te bestaan. Hierop wijst althans een rapport van Kouwenaar, waarin enkele kleinere onderzoekingen zijn verwerkt <sup>96</sup>.

Na dit overzicht, nog een enkel woord over de toename van carcinoma mammae, welke gedurende de laatste decennia in sommige landen zou zijn geconstateerd. Voor Nederland staat deze toename vast: door van Rijssel werd er in enkele voordrachten <sup>138, 139</sup> op gewezen, dat de sterfte aan borstklierkanker in Nederland — omstreeks 1920 nog ongeveer de helft van die in Groot-Brittannië — gedurende de laatste dertig jaar in alle leeftijdsklassen is verdubbeld en daardoor momenteel de sterfte in Groot-Brittannië evenaart. Van Rijssel merkte daarbij op, dat deze stijging ook valt waar te nemen onder de ongetrouwde vrouwen en dus beslist niet uitsluitend is te verklaren uit de sterke daling van het geboortecijfer, hetwelk in Nederland immers tussen 1880 en 1940 is gehalveerd. Voor verdere beschouwingen alsmede ook voor literatuur over het gecompliceerde probleem van de toename van carcinoma mammae, zij verwezen naar het recente artikel van Wynder en medewerkers <sup>214</sup>.

Deze gehele paragraaf kort samenvattend, kan dus worden vastgesteld, dat borstklierkanker onder de armere negroïde bevolking van het eiland Curaçao zeer zeldzaam is: niet alleen komt het gezwel onder genoemde

bevolking aanzienlijk minder veelvuldig voor dan in Europa, Noord-Amerika en Australië, doch zelfs ook minder dan in Afrika en Azië, voor zover de beschikbare gegevens uit deze laatste twee werelddelen althans vergelijkingen toelaten.

### *Etiologie*

Vermoedelijk is over de etiologie van geen enkele andere maligne tumor meer geschreven en gesproken dan over die van carcinoma mammae. Eén enkel voorbeeld moge voldoende zijn om deze bewering te staven: in 1958 brachten Gerbrandy en Mühlbock in een feuilleton in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde <sup>55</sup> verslag uit over niet minder dan zes conferenties, welke de drie voorgaande jaren waren gehouden en welke alle geheel of grotendeels waren gewijd aan uitsluitend de hormonale aspecten van het mammacarcinoom! Een ook maar enigszins gedetailleerde bespreking van de zeer uitgebreide literatuur over de etiologie van borstklierkanker valt vanzelfsprekend buiten het kader van dit proefschrift: het hier volgende overzicht zal uiteraard beperkt blijven tot de grote lijnen. Voorts zullen ook de — overigens zeer fraaie en belangwekkende — resultaten van het dierexperimentele onderzoek hier niet uitvoerig worden behandeld. Voor vergelijkende beschouwingen over de genese van carcinoma mammae bij mens en dier, zij verwezen naar enkele recente voordrachten van Mühlbock <sup>121, 122, 123</sup>.

Vooropgesteld mag worden, dat de oorzaak of oorzaken van borstklierkanker heden ten dage beslist nog niet nauwkeurig zijn aan te geven. Dit neemt echter niet weg, dat er tóch in de literatuur overeenstemming blijkt te bestaan over bepaalde punten en over de resultaten van sommige onderzoekingen <sup>186, 207, 214</sup>. Met name is het momenteel niet langer aan twijfel onderhevig, dat bij het ontstaan van het gezwel hormonale invloeden — zowel in positieve alsook in negatieve zin — een belangrijke rol spelen.

Reeds geruime tijd is het algemeen bekend, dat de tumor relatief meer voorkomt bij ongetrouwde dan bij getrouwde vrouwen. Het ligt voor de hand, dat bij het zoeken naar een verklaring voor dit verschil steeds in de eerste plaats is gedacht aan de mogelijkheid, dat wellicht de graviditeit een zekere bescherming tegen de ontwikkeling van het gezwel zou bieden. En inderdaad lijken de volgende vijf, door tal van verschillende onderzoekers gedane bevindingen wel voor deze veronderstelling te plei-

ten. Ten eerste blijken de patiënten met mammacarcinoom minder dikwijls zwanger te zijn geweest dan vrouwen van controlegroepen. Ten tweede komt bij kinderloze getrouwde vrouwen de tumor weliswaar minder veelvuldig voor dan bij ongetrouwde vrouwen, doch anderzijds toch bepaald wel meer dan bij getrouwde vrouwen mét kinderen. Ten derde blijkt er een duidelijk verband te bestaan tussen borstklierkanker en sociaaleconomische status, met dien verstande, dat de frequentie van het gezwel afneemt naarmate de welstand geringer is; de stijging van het kindertal — dat wil dus zeggen, van het aantal zwangerschappen — zou hier essentieel zijn. Ten vierde komt de tumor op het platteland minder voor dan in de steden; ook dit zou weer samenhangen met de grotere kinderrijkdom, welke ten plattelande wordt aangetroffen. En ten vijfde zijn de patiënten met carcinoma mammae op iets hogere leeftijd getrouwd dan vrouwen van controlegroepen, terwijl statistisch is vastgesteld, dat het gemiddeld aantal kinderen per gezin afneemt naarmate de moeder op hogere leeftijd in het huwelijk is getreden.

De laatste jaren wint echter het vermoeden veld, dat het de lactatie — meer nog dan de graviditeit — zou zijn, welke belemmerend zou werken op het ontstaan van het gezwel. Het spreekt wel vanzelf, dat de vijf zojuist genoemde overwegingen mutatis mutandis evenzeer zouden kunnen pleiten voor de beschermende invloed van borstvoeding als van zwangerschap. En inderdaad is bij verscheidene, speciaal hierop gerichte onderzoeken komen vast te staan, dat patiënten met carcinoma mammae minder dikwijls, over kortere perioden, en ook op hogere leeftijd hebben gezoogd dan vrouwen van controlegroepen. Voorts is bij de muis de remmende werking van de lactatie op de genese van de tumor onomstotelijk bewezen, terwijl naar alle waarschijnlijkheid ook de lage frequentie van het gezwel bij de koe hieraan moet worden toegeschreven. Het behoeft wel geen betoog, dat bij de verklaring van al deze bevindingen in het bijzonder is gedacht aan het remmende effect, dat de lactatie heeft op de functie — en met name op de hormonale produktie — van de ovaria; daarnaast wordt ook een directe invloed op het borstkliepitheel zelf overwogen.

Dit over de beschermende werking van hormonale mechanismen. Anderzijds is het echter — niet in de laatste plaats dank zij het dierexperimentele werk — duidelijk geworden, dat voor het ontstaan van carcinoma mammae bepaalde hormonen niet alleen onmisbaar zijn, doch zelfs in aanzienlijke mate verantwoordelijk moeten worden gesteld. Be-

doeld worden hier oestron, progesteron en prolactine, de hormonen dus, die ook aansprakelijk zijn voor de sterke fysiologische groei van de mamma gedurende de graviditeit. Bij muizen en ratten is het zelfs mogelijk, uitsluitend door excessieve hormonale stimulatie borstklierkanker op te wekken. Voorts worden — zelfs bij oude patiënten — naast het carcinoom dikwijls nog proliferatieve veranderingen in de zin van mastopathia chronica cystica gevonden; deze aandoening wordt heden ten dage vrijwel algemeen beschouwd als precarcinomeus en als te zijn veroorzaakt door hormonale stoornissen. Anderzijds ontstaat borstklierkanker bij de vrouw niet na castratie op jeugdige leeftijd. Op grond van tal van proefnemingen en overwegingen, op welke hier nu verder niet kan worden ingegaan, is Mühlbock dan ook tot de gevolgtrekking gekomen, dat het basis-principe in de genese van carcinoma mammae bij mens en muis hetzelfde is: de hormonale stimulatie. En, voortbouwend op deze conclusie, is door genoemde onderzoeker vervolgens de hypothese geformuleerd, dat bij de mens *de* essentiële factor zou zijn, de met iedere menstruele cyclus opnieuw terugkerende hormonale groeistimulatie van de borstklier, welke niet door een „fysiologisch” secretiestadium wordt gevolgd, doch in de „onfysiologische” menstruatie een abrupt einde vindt. Hoe dit ook moge zijn, zeker is wel, dat bij het ontstaan van het gezwel hormonale factoren een uiterst belangrijke rol spelen.

In de tweede plaats dienen de erfelijke invloeden te worden genoemd. Bij de muis blijken deze in de genese van het mammacarcinoom inderdaad een factor van betekenis te vormen, hetgeen echter pas met zekerheid kon worden geconstateerd, nadat men had leren werken met genetisch zuivere stammen. Dergelijke stammen worden verkregen door broeder-zuster-paring, welke tenminste twintig opeenvolgende generaties dient te worden herhaald; deze kweekmethode neemt ongeveer zes jaar in beslag. In sommige van deze ingeteelde, genetisch zuivere muizenstammen nu krijgt wel 30 tot 40 procent van de wijfjes spontaan borstklierkanker, in andere stammen daarentegen geschiedt dit slechts uiterst zelden.

Vanzelfsprekend is het bij de mens met zijn zozeer gecompliceerde genetische constitutie oneindig veel moeilijker — zo niet onmogelijk — om met zekerheid uit te maken, of erfelijke invloeden nu al dan niet een rol spelen bij het ontstaan van carcinoma mammae. Er zijn onderzoekingen verricht bij eenige tweelingen en er zijn bepaalde „kankerfamilies” bekend geworden, waarvan de leden in een opmerkelijk hoge fre-

quentie, soms zelfs in drie of vier opeenvolgende generaties, door de aan-  
doening worden getroffen. Voorts is reeds jaren geleden onder anderen  
door onze landgenoot Wassink aangetoond, dat de tumor onder de  
naaste vrouwelijke familieleden van patiënten met carcinoma mammae  
meer voorkomt dan onder de doorsnee vrouwelijke bevolking. Men is  
echter tot het inzicht gekomen, dat de interpretatie van deze bevindingen  
niet eenvoudig is. In de eerste plaats zijn immers de levensgewoonten  
(voeding, kindertal, lactatie) van de bij deze onderzoeken betrokken  
personen van het grootste belang, terwijl voorts ook de invloed van het  
bekende „recall-phenomenon” hierbij niet geheel is uit te sluiten. Was-  
sink zelf heeft hierover in zijn op 8 januari 1959 in het Antoni van  
Leeuwenhoekhuis uitgesproken afscheidsrede<sup>197</sup> gezegd: „Zelf was ik  
tot de overtuiging gekomen, dat heriditeitsstudies bij de mens, in het  
bijzonder met het oog op het ontstaan van tumoren, betrekkelijk weinig  
uitzicht boden en deze richting van onderzoek dus beter aan de dier-  
experimentatoren, die in dit opzicht in een veel gunstiger positie verkeren,  
kon worden overgelaten. Ik geloof, dat dit juist gezien was”. Niettemin  
lijkt het niet onwaarschijnlijk, dat ook bij de mens de genetische consti-  
tutie op het ontstaan van borstklierkanker althans een zekere invloed  
uitoefent.

Dan in de derde plaats een enkel woord over de zogenaamde „melk-  
factor”, welke factor tegenwoordig bij voorkeur met de meer algemene  
naam „mamma-tumor-agens” wordt aangeduid. Dit agens komt bij  
sommige muizenstammen niet, bij andere wél voor; bij laatstgenoemde  
stammen krijgen de jonge muizen het reeds de eerste dag na de geboorte  
via de moedermelk. Behalve in de melk, wordt de factor ook gevonden  
in celvrije extracten van gezwellen en organen, en in het bloed. Boven-  
dien blijkt het agens zich in de dieren te vermeerderen: hoogstwaarschijn-  
lijk is hier dus sprake van een virus. Langzamerhand is men tot het in-  
zicht gekomen, dat dit agens niet mag worden beschouwd als een essen-  
tiële, directe oorzaak van carcinoma mammae, doch slechts als een —  
weliswaar belangrijke — accelerator of intensivator van de kwaad-  
aardige gezwelgroei, welke laatste echter ook wel degelijk in afwezigheid  
van de melkfactor tot ontwikkeling kan komen. In de loop van de jaren  
heeft men zich veel moeite getroost, het mamma-tumor-agens eveneens  
bij borstklierkanker van de vrouw aan te tonen, doch alle pogingen in  
deze richting zijn mislukt. Het bestaan van een melkfactor bij de mens  
wordt heden ten dage dan ook algemeen ontkend.

En in de vierde plaats nog enkele opmerkingen over de zogenaamde „milieu-factoren”. Bij proefnemingen met muizen is vastgesteld, dat zowel beperking van voedsel alsook opvoeren van de lichaamsbeweging (door middel van een looprad) de kans op mammacarcinoom vermindert. Voorts blijkt ook het aantal dieren, dat per kooi wordt gehouden, van invloed te zijn op de frequentie van het gezwel: in kooien met 50 muizen ontstond de tumor namelijk slechts bij 29% van de dieren, doch bij muizen, die elk afzonderlijk in een kooi werden gehouden, bedroeg dit percentage 86! Aangenomen wordt, dat deze milieu-factoren werken via het endocriene systeem en wel in het bijzonder via de hypofyse. Alhoewel moeilijk bewijsbaar, lijkt het wel zeer waarschijnlijk, dat ook bij de mens milieu-factoren in de genese van borstklierkanker een rol spelen. Evenals de melkfactor bij de muis, zullen deze milieu-factoren echter ongetwijfeld niet van essentiële doch slechts van bijkomstige, indirecte betekenis zijn.

Volledigheidshalve zij tenslotte nog vermeld, dat trauma en ontsteking van het orgaan tegenwoordig bepaald niet meer als oorzakelijke factoren worden aangemerkt.

Tot zover deze korte, in grote lijnen gehouden beschouwing over de etiologie van carcinoma mammae. Deze beschouwing is in hoofdzaak gebaseerd op enkele samenvattende overzichten<sup>207, 214</sup> en voordrachten<sup>121, 122</sup> en op het verslag<sup>186</sup> van het in september 1954 te Washington, D.C., gehouden, geheel aan kanker gewijde, Vijfde Congres van de Internationale Vereniging voor Geografische Pathologie, op welk congres carcinoma mammae één van de vier capita selecta vormde. Verwijzingen naar de oorspronkelijke literatuur zijn in deze samenvattende overzichten en in het congresverslag te vinden.

Waarom zou nu in het bijzonder de lage frequentie van het gezwel onder de armere vrouwelijke negroïde bevolking van Curaçao kunnen worden toegeschreven? Zoals in Hoofdstuk I reeds werd vermeld, is op dit eiland het jaarlijkse geboortecijfer per 1000 inwoners uitermate hoog: gedurende de 24 jaren, waarover dit onderzoek zich uitstrekt, is het namelijk steeds hoger dan 28.0 en bijna steeds hoger dan 31.5 geweest! Ter vergelijking zij hier het cijfer voor Nederland medegedeeld, hetwelk bij voorbeeld in 1951 en 1952 „slechts” 22.3 en 22.4 bedroeg. Op Curaçao werden in 1957, 1958 en 1959 op een bevolking van ruim 120.000 zielen respectievelijk 4277, 4280 en 4317 kinderen levend geboren! Minstens even belangrijk als het kindertal is echter de lactatie. Collega Ekker,



als jeugdarts verbonden aan de Geneeskundige Dienst van het Eilandgebied Curaçao, is zo vriendelijk geweest, op mijn verzoek hiernaar een onderzoek te willen instellen, waarvoor ik hem op deze plaats nogmaals gaarne van harte dank betuig. Dit onderzoek <sup>46</sup> omvatte alle zuigelingen, welke in 1958 en 1959 waren geboren en vervolgens op de consultatiebureaux van het Eilandgebied werden gecontroleerd: tezamen ongeveer één-derde van alle gedurende deze twee jaren op Curaçao levend geborenen. Van de gecontroleerde zuigelingen nu bleken op de leeftijd van veertien dagen nog vrijwel allen en op de leeftijd van drie maanden nog ongeveer de helft uitsluitend borstvoeding te krijgen. Ekker achtte het voorts waarschijnlijk, dat dit percentage vroeger nog hoger lag, maar dat het de laatste jaren in ongunstige zin wordt beïnvloed door de propaganda, welke door importeurs van zuigelingenvoeding wordt gemaakt.

Ongetwijfeld is de lage frequentie van carcinoma mammae onder de armere vrouwelijke negroïde bevolking van het eiland Curaçao gedeeltelijk te verklaren uit de veelvuldige graviditeit en daarbij aansluitende lactatie. Immers, juist deze bevolkingsgroep is voornamelijk verantwoordelijk voor de in de vorige alinea vermelde statistische gegevens. Dat dit echter de enige verklaring zou zijn, lijkt niet waarschijnlijk: ook milieu-factoren zullen hierop vermoedelijk wel van invloed zijn, doch daaromtrent is momenteel nog niets met zekerheid bekend.

## HOOFDSTUK VIII

### CARCINOMA GLANDULAE PROSTATAE

#### *Eigen gevallen*

Onder de 531 kwaadaardige gezwellen in de reeks van 3487 obducties komen 8 gevallen van prostaatcarcinoom voor. Zoals blijkt uit Tabel VI, bezet deze gezwelsoort hiermede de achttiende plaats in de rangorde van de 39 verschillende typen maligne tumoren. In 0.2% van alle secties en in 1.5% van alle kanker-secties werd de diagnose gesteld.

In Tabel VII is de relatieve frequentie van de onderscheiden soorten kwaadaardige gezwellen onder de mannelijke obductie-populatie afzonderlijk berekend. In deze tabel bezet de tumor — tezamen met carcinoma hepatis en carcinoma pancreatis — de zevende, achtste en negende plaats. Onder de mannen werd prostaatcarcinoom gediagnostiseerd in 0.4% van alle 1838 secties en in 3.1% van de 262 kanker-secties.

Alle acht gezwellen bleken bij microscopisch onderzoek te zijn opgebouwd uit kleine klierbuisachtige formaties van betrekkelijk weinig atypische, tamelijk monomorfe, epitheliale cellen met kleine, min of meer ronde, chromatinerijke kern: alle toonden dus het gebruikelijke histologische beeld van het vrij hoog gedifferentieerde adenocarcinoma 4, 45, 57, 185, 207. Soliede partijen van enige omvang werden in deze acht tumoren niet aangetroffen. Prostaatcarcinomen van andere microscopische structuur, zoals het zeldzame carcinoma planocellulare en het zeer zeldzame carcinoma gelatinosum, waren in de reeks van 1838 obducties niet aanwezig evenmin overigens als een geval van sarcoma glandulae prostatae 57, 150, 207.

Enkele bijzonderheden betreffende de acht gevallen zijn te vinden in Tabel XIII.

Blijkens de literatuur, ligt de gemiddelde leeftijd van de patiënten met prostaatcarcinoom hoger dan die van de lijdens aan enige andere maligne tumor: de morbiditeit én de mortaliteit zijn namelijk het hoogst in het achtste decennium, terwijl het gezwel bij mannen beneden de veertig jaar nagenoeg niet voorkomt 57, 207. Van de acht patiënten van het onderhavige onderzoek, waren er twee in het zesde, drie in het zevende, en drie in het achtste decennium.

In Tabel XIII is aangegeven, dat vier van de acht gezwellen waren

TABEL XIII.

De 8 gevallen van carcinoma glandulae prostatae  
Curaçao, 1936—1959

volgorde	jaartal van de obductie	nummer van de obductie	leeftijd van de patiënt, in jaren	metastasen	ascenderende cystopyelonephritis
1	1936	S. 104	68	—	+
2	1940	S. 590	75	—	+
3	1947	S. 1844	62	—	+
4	1949	S. 2143	58	+	—
5	1953	S. 2551	52	—	+
6	1955	S. 2899	70	+	+
7	1957	S. 3195	62	+	+
8	1959	S. 3594	78	+	+

uitgezaaid. Hoewel bij een dusdanig kleine reeks het maken van enige gevolgtrekking vanzelfsprekend niet verantwoord is, lijkt dit weinig te zijn. Verscheidene grote sectiestatistieken geven althans aanmerkelijk hogere percentages te zien <sup>47, 207</sup>. Zoals in Hoofdstuk II reeds werd opgemerkt, zijn de obductierapporten van Hartz en van der Hoeven echter weinig uitgebreid: het is dus mogelijk, dat er in één of meer van deze vier gevallen wél metastasen werden waargenomen, doch dat deze niet werden genoteerd. Hoe dit ook moge zijn, de in het archief bewaarde coupes laten voor alle vier tumoren niet de minste twijfel bestaan over de juistheid van de diagnose „adenocarcinoma glandulae prostatae”!

Het gezwel komt als regel in de achterste lamellen van het orgaan tot ontwikkeling <sup>57, 88</sup>. Dientengevolge groeit het bij voorkeur per continuïtatem door in de bodem en de achterwand van de urineblaas en ook niet zelden in de uitmonding van één of beide ureteren <sup>57</sup>. Belemmering van de afvloed van de urine, uitzetting van ureteren en pyela, en ascenderende infectie van de tractus uropoeticus kunnen hiervan het gevolg zijn. Inderdaad werden deze afwijkingen — zij het in wisselend sterke mate — in zeven van de acht gevallen bij de sectie gevonden. In hoeverre ook doorgroei in en afsluiting van urethra en rectum had plaatsgevonden, blijkt uit de obductieverslagen niet steeds even duidelijk.

Wat tenslotte de uiteindelijke doodsoorzaak betreft, bij géén van de acht patiënten was van één enkele sprake. Steeds hebben namelijk verschillende factoren — cachexie, uitgebreide uitzaaiing, verminderde nierfunctie, opstijgende ontsteking van de urinewegen, arteriosclerotische veranderingen, bronchopneumonie — tezamen tot het intreden van de dood geleid.

### *Geografische pathologie*

Over het voorkomen van en de sterfte aan prostaatcarcinoom, zijn aanzienlijk minder gegevens gepubliceerd dan voor sommige andere tumoren, zoals bij voorbeeld lever- en borstklierkanker, het geval is. Dit is onder meer het gevolg van de omstandigheid, dat eerstgenoemd gezwel in vele statistieken — helaas — niet afzonderlijk is vermeld, doch met verscheidene andere maligne tumoren van de tractus urogenitalis in één rubriek is samengevat <sup>149</sup>.

Voorts mag bij het hier volgende overzicht niet uit het oog worden verloren, dat prostaatcarcinoom gemiddeld op hogere leeftijd voorkomt dan enig ander kwaadaardig gezwel <sup>57, 207</sup>. Dientengevolge zal de relatieve frequentie van deze tumor in de minder ontwikkelde landen met hun jongere bevolkingen lager zijn dan in Europa, Noord-Amerika en Australië. Bovendien neemt — zoals overigens wel geheel vanzelf spreekt — in alle landen ter wereld mét het ouder worden van de bevolking de sterfte aan dit gezwel voortdurend toe.

En in de derde plaats heeft men vooral de laatste jaren steeds beter leren inzien, dat scherp onderscheid dient te worden gemaakt tussen de klinische en de histologische diagnose „carcinoma glandulae prostatae”. Enerzijds leert namelijk de klinische ervaring, dat in de meer beschaafde landen ongeveer 5% van alle mannen boven de 50 jaar overlijdt aan deze tumor <sup>82</sup>. Of, anders uitgedrukt, dat in deze landen ongeveer 10% van alle mannen, die aan kanker sterven, succombeert aan prostaatcarcinoom <sup>207</sup>. Doch anderzijds wordt bij histologisch onderzoek in prostaten van oudere mannen, die klinisch geen enkel verschijnsel van deze aandoening hebben getoond, opmerkelijk dikwijls een klein „latent” carcinoom aangetroffen <sup>4, 45, 82, 88</sup>. Het percentage, waarin een dergelijk „occult” carcinoom wordt gevonden, hangt vanzelfsprekend af van de uitgebreidheid van het histologische onderzoek: de getallen uit de literatuur variëren van 14 tot 46% van alle mannen, ouder dan 50 jaar. Maar

bovendien blijkt dit percentage te stijgen met de leeftijd: van ongeveer 4% in het vijfde tot ongeveer 50% in het negende decennium! De eerste mededelingen betreffende deze histologische onderzoekingen verschenen in het midden van de dertiger jaren en ontmoetten — begrijpelijkerwijze — nog geruime tijd na hun verschijnen ernstige kritiek<sup>207</sup>. Doch deze kritiek heeft uiteindelijk geen stand kunnen houden: vanuit verschillende laboratoria zijn namelijk nieuwe betrouwbare artikelen gepubliceerd, waarin de eerder gedane bevindingen volkomen werden bevestigd. Deze „latente” of „occulte” carcinomen tonen reeds onmiskenbare infiltratieve groei en zijn dus wezenlijk verschillend van het preïnvasieve carcinoma in situ, zoals dat bij voorbeeld in het slijmvlies van de portio uteri voorkomt<sup>88</sup>. De algemene opvatting is, dat deze „latente” of „occulte” carcinomen wel degelijk „echte” carcinomen zijn, welke na een zeer lange, symptomenloze periode van uiterst langzame ontwikkeling en groei tenslotte gaan uitzaaien en tot de dood leiden<sup>82, 88</sup>. Deze biologisch latente periode wordt wel op twintig jaar geschat<sup>82</sup>.

Tot zover deze drie algemene, inleidende opmerkingen. Achtereenvolgens zal nu de relatieve frequentie van het gezwel in de vijf werelddelen zeer kort worden besproken.

Wat Europa betreft, in Nederland is gedurende de laatste jaren 8.4 tot 9.1% van alle mannen, die aan kanker zijn gestorven, overleden aan prostaatacarcinoom<sup>107, 108, 109, 110</sup>. Hiermede bezette deze tumor steeds de vierde plaats, na maag-, long- en darmkanker; wanneer echter de sterfte aan carcinoma coli en carcinoma recti afzonderlijk wordt berekend, bezet prostaatacarcinoom bij de mannen de derde plaats<sup>107, 108, 109, 110</sup>. Voor zover ik althans kon nagaan, is de situatie in de meeste andere landen van dit werelddeel in grote lijnen wel ongeveer gelijk aan die in Nederland<sup>25, 145</sup>.

In Noord-Amerika komt het gezwel zeker even veelvuldig voor als in Europa, doch in dit uitgestrekte gebied zijn — natuurlijk — tal van regionale verschillen geconstateerd. De frequentie onder de blanken en de negroïden is er over het geheel genomen dezelfde. Zo bleek, bij voorbeeld, bij het onderzoek naar het voorkomen van kanker, dat in 1947 en 1948 door het National Cancer Institute in tien grote steden van de U.S.A. werd uitgevoerd, de frequentie onder de negroïde bevolking in twee steden iets lager, maar in vijf andere steden iets hoger te zijn dan onder de blanke bevolking<sup>133</sup>. In de reeks van 35.293 secties, van 1918 tot 1947 in het Los Angeles County Hospital verricht, bezette de tumor

onder de totale mannelijke obductie-populatie met 8.8% van de kankersecties de derde plaats, na maag- en longkanker. Worden echter de gevallen van carcinoma coli en carcinoma recti evenals ook alle systeemziekten samengeteld, dan neemt het gezwel de vijfde plaats in. Het verschil tussen de blanken en de negroïden — respectievelijk 9.1 en 12.5% — is in deze reeks statistisch niet significant <sup>157</sup>.

Over het voorkomen van prostaatcarcinoom in Midden- en Zuid-Amerika alsmede ook in het gebied van de Caribische Zee is nog betrekkelijk weinig met zekerheid bekend. Ten dele geven de statistieken een zelfde hoge frequentie te zien als ook in Europa en Noord-Amerika is vastgesteld. In een serie van 1564 obducties op negroïde mannen, die afkomstig waren van de Engelse West-Indische eilanden en in de Panama Canal Zone zijn gestorven, bezette de tumor zelfs met 36 (18.3%) van de 197 kankersecties de tweede plaats, na carcinoma ventriculi <sup>184</sup>! En onder de mannelijke bevolking van Puerto Rico kwam het gezwel in de jaren 1954, 1955 en 1956 als doodsoorzaak achter maag-, long- en slokdarmkanker op de vierde plaats; op dit eiland was in 1954 de „incidence” per 100.000 mannen 6.9 <sup>104</sup>. Daarentegen wordt in een aantal andere artikelen uit deze streken melding gemaakt van een lagere frequentie, doch juist op deze laatste publikaties valt wel een en ander aan te merken. Zo handelt, bij voorbeeld, een statistiek van Correa uit Colombia niet over obducties maar over operatiepreparaten en proefexcisies, met als gevolg onder meer opmerkelijk veel gevallen van carcinoma cutis <sup>29</sup>. En een artikel van Uttley over de sterfte aan kanker onder de negroïde bevolking van het eiland Antigua van 1887 tot en met 1957 is — noodgedwongen — gebaseerd op een materiaal met een hoog percentage dubieuze en vage diagnoses <sup>188</sup>. Enkele rapporten over de relatieve frequentie van de verschillende maligne tumoren op Jamaica, tenslotte, omvatten slechts de gegevens van één of van enkele jaren: een te korte periode om de invloed van het toeval geheel uit te sluiten <sup>18, 200</sup>. Het is duidelijk, dat nog verscheidene, omvangrijke en betrouwbare mededelingen dienen te verschijnen, alvorens een juist inzicht in het voorkomen van prostaatcarcinoom in dit deel van de wereld kan worden verkregen.

In Australië is de frequentie van het gezwel een weinig lager dan over het algemeen in Europa en Noord-Amerika, doordat de bevolking er verhoudingsgewijs iets minder oude en zeer oude mannen telt. Zo zijn bij voorbeeld in de reeks van 1060 kankersecties, door Willis in het

Alfred Hospital te Melbourne verricht, onder de 635 obducties op mannen 40 gevallen van prostaatacarcinoom (6.3%) aanwezig. Tóch bezet de tumor in deze serie nog de vijfde plaats, na maag-, darm-, long-, en mond- en neuskeelholtekanker <sup>207</sup>.

In Afrika is, zoals in het voorgaande nu reeds enige malen werd vermeld, speciaal gedurende het laatste decennium het geografisch-cancerologisch onderzoek intensief beoefend <sup>36, 176</sup>. Gedetailleerde rapporten zijn met name gepubliceerd uit Kampala, Uganda <sup>33</sup>, uit het voormalige Frans West- en Frans Equatoriaal Afrika <sup>39</sup>, en uit Johannesburg in Zuid-Afrika <sup>78</sup>. Uit deze mededelingen blijkt, dat het gezwel onder de negroïde bevolking van deze gebieden ongeveer evenveel voorkomt als in Europa en in Noord-Amerika. Door Davies is er echter met nadruk op gewezen, dat deze bevindingen in feite betekenen, dat de tumor in Afrika veel frequenter is, aangezien in dit werelddeel immers slechts ongeveer 10% van de bevolking ouder is dan 45 jaar <sup>33, 36</sup>. Thys berichtte weliswaar nog in 1956, dat prostaatacarcinoom in Congo zeldzaam zou zijn, doch diens materiaal bestond slechts voor 40% uit secties en voor 60% uit operatiepreparaten <sup>182</sup>.

Zoals in Hoofdstuk VI reeds werd opgemerkt, zijn over de relatieve frequentie van de verschillende kwaadaardige gezwellen in Azië nog slechts schaarse gegevens bekend. Deze gegevens zijn bovendien bijna zonder uitzondering gebaseerd op incidentele onderzoeken van betrekkelijk beperkte omvang. Officiële cijfers betreffende „incidence” en sterfte zijn — voor zover ik althans kon nagaan — momenteel nog slechts gepubliceerd in Japan en Ceylon. Uit alle tot dusverre verschenen mededelingen blijkt echter, dat prostaatacarcinoom in dit werelddeel opmerkelijk weinig voorkomt. Dit werd vrij recent door enkele rapporten uit Thailand <sup>130, 190</sup>, Formosa <sup>216</sup>, Japan <sup>149</sup> en Indonesië <sup>96</sup> nog weer eens bevestigd. Doch ook in de oudere literatuur, welke in deze en andere <sup>157</sup> publikaties wordt aangehaald, heerst hieromtrent volledige overeenstemming. Weliswaar kunnen tegen de meeste van deze onderzoeken wel enkele bezwaren worden aangevoerd en moeten de resultaten met enige reserve worden beschouwd. Maar dat inderdaad de tumor in Azië opvallend infrequent is, kan heden ten dage toch bepaald niet meer in twijfel worden getrokken.

Deze gehele paragraaf kort samenvattend, kan worden vastgesteld, dat prostaatacarcinoom onder de armere negroïde bevolking van het eiland Curaçao aanzienlijk minder voorkomt dan in Europa, Amerika, Australië en Afrika. Met name komt het gezwel onder de genoemde be-

volking minder voor dan onder de negroïden in Afrika, in Noord-Amerika en elders in het gebied van de Caribische Zee. Vergelijking met Azië, waar eveneens een lage frequentie van de tumor is geconstateerd, is momenteel nog niet goed mogelijk door het ontbreken van voldoende gegevens uit dit werelddeel.

Tenslotte dient met zekerheid te worden uitgesloten, dat dit, door mij gevonden, betrekkelijk zelden voorkomen van prostaatcarcinoom op Curaçao slechts schijn zou zijn en in feite zou zijn te wijten aan de relatief lage gemiddelde leeftijd van de mannelijke obductie-populatie. Bij het onderhavige onderzoek nu werd de diagnose gesteld bij 8 van de 740 secties op mannen, die ouder waren dan 50 jaar. Dat wil dus zeggen, in 1.1%, hetgeen inderdaad opmerkelijk weinig is, aangezien immers in grote delen van de wereld ongeveer 5% van alle mannen boven de 50 jaar aan dit gezwel overlijdt!

### *Etiologie*

Over de oorzaak of oorzaken van prostaatcarcinoom is heden ten dage helaas nog slechts zeer weinig bekend. Bij beschouwingen over mogelijke carcinogene factoren, worden als regel drie punten naar voren gebracht. Deze zullen hier nu achtereenvolgens kort worden besproken.

In de eerste plaats is het begrijpelijk, dat verband is gezocht met de zogenaamde goedaardige hypertrofie van het orgaan. Beide zijn immers proliferatieve processen, welke overwegend op hogere leeftijd en niet zelden zelfs tezamen bij één zelfde patiënt voorkomen. Voorts is er door Steiner op gewezen, dat van beide ziekten de frequentie in de verschillende delen van de wereld min of meer parallel loopt<sup>157</sup>. En bovendien is door Edwards c.s. statistisch aangetoond, dat de tumor vaker in een hypertrofische dan in een niet-hypertrofische prostaat tot ontwikkeling komt<sup>45</sup>. Herhaaldelijk is dan ook verondersteld, dat de zogenaamde goedaardige hypertrofie een precarcinomateuze aandoening zou zijn. Dit is echter nimmer bewezen of zelfs ook maar waarschijnlijk gemaakt en wordt door verscheidene onderzoekers bestreden. Deze laatsten zijn van oordeel, dat beide afwijkingen misschien gedeeltelijk wel door dezelfde mechanismen worden veroorzaakt, doch beslist niet in een directe causale relatie tot elkaar staan<sup>45</sup>. Alhoewel over dit onderwerp zo langzamerhand een uitgebreide literatuur is verschenen, kan deze vraag momenteel nog steeds niet definitief worden beantwoord en zijn de meningen nog verdeeld<sup>45, 157, 207</sup>.



In de tweede plaats wordt algemeen aangenomen, dat bij het ontstaan van het gezwel hormonale invloeden een rol spelen, evenals dat ook bij enkele andere maligne tumoren het geval is. Het is welbekend, dat vele gemetastaseerde prostaatacarinomen tijdelijk in hun groei worden geremd door bilaterale orchidectomie en toediening van oestrogenen<sup>54</sup>. Dit gunstige effect is zowel klinisch alsook histologisch onomstotelijk vastgesteld<sup>51</sup>. Daarentegen is het nog in het geheel niet zeker, welke nu eigenlijk de hormonale mechanismen zijn, die voor het veroorzaken van het gezwel aansprakelijk zouden zijn te stellen. Gedacht wordt aan langdurige veranderingen in de bloedspiegels van de mannelijke en vrouwelijke hormonen, en wel met name aan een verhoging van de androgenen en/of een daling van de oestrogenen. Baker heeft zich afgevraagd, of het ontstaan van de tumor wellicht het gevolg zou kunnen zijn van de met het klimmen der jaren steeds afnemende produktie van oestrogenen in het lichaam<sup>3</sup>. Op deze wijze zou ook de geleidelijke doch vrij sterke toeneming van prostaatacarinoom op hogere leeftijd enigszins zijn verklaard. Doch, zoals gezegd, dit zijn alle slechts hypothesen: vast staat hieromtrent nog niets.

Bij ogenschijnlijk gezonde Afrikaanse negers zijn tal van afwijkingen in de endocriene verhoudingen geconstateerd. Zo zijn, bij voorbeeld, de oestrogenen in bloed en urine bij mannelijke en vrouwelijke Bantoes niet zelden sterk verhoogd, hetgeen mogelijk het gevolg is van een verminderde afbraak van deze stoffen in de — veelal beschadigde — lever<sup>34, 36</sup>. Het is aantrekkelijk, verband te leggen tussen deze stoornissen in de hormoonhuishouding en de frequentie van bepaalde kwaadaardige gezwellen in dit werelddeel<sup>34, 36</sup>. Eenvoudig is dit echter niet. Immers, bij het veelvuldig voorkomen van prostaatacarinoom in Afrika zou eerder een lage dan een sterk verhoogde oestrogenen-spiegel passen.

In de derde plaats dienen de genetische factoren te worden genoemd. Woolf<sup>209</sup> heeft in 1960 in Utah vastgesteld, dat de sterfte aan prostaatacarinoom onder de mannelijke bloedverwanten van lijdens aan dit gezwel drie maal hoger is dan in een controlegroep. Daarentegen is de sterfte aan andere maligne tumoren onder de mannelijke en vrouwelijke bloedverwanten niet groter dan in controlegroepen. Woolf wijst tevens op een soortgelijk onderzoek, dat in 1956 in Italië werd gepubliceerd, doch hij is zeer voorzichtig in de formulering van zijn conclusie: „the results of this study are compatible with the hypothesis that carcinoma of the prostate has a genetic component that is organ specific”. Dit is

begrijpelijk en juist. Bij de mens met zijn zo zeer gecompliceerde genetische constitutie is het immers uiterst moeilijk — zo niet onmogelijk — om met zekerheid uit te maken, of erfelijke invloeden nu al dan niet een rol spelen bij het ontstaan van kwaadaardige gezwellen.

Tot zover deze drie punten. Volledigheidshalve dient nog te worden opgemerkt, dat bij enkele speciaal hierop gerichte onderzoeken geen duidelijk verband tussen de frequentie van prostaatcarcinoom en de sociaaleconomische status kon worden aangetoond <sup>26, 61, 62, 63</sup>. Voorts worden ontsteking van en steenvorming in het orgaan heden ten dage door wel niemand meer als carcinogene factoren aangemerkt <sup>45, 207</sup>.

Bij dieren — oudere honden uitgezonderd — schijnt de tumor spontaan zeer weinig voor te komen <sup>207</sup>. Wel is men er in geslaagd, door middel van benzopyreen en methylcholantreen bij ratten en muizen prostaatcarcinoom te verwekken, doch deze experimenten hebben het inzicht in de pathogenese en de etiologie van het gezwel niet noemenswaard ver groot.

Uit dit korte overzicht blijkt wel, dat omtrent de oorzaken van de tumor momenteel nog slechts uiterst weinig bekend is. Het zal derhalve duidelijk zijn, dat in het bijzonder voor de opvallend lage frequentie van prostaatcarcinoom onder de armere negroïde bevolking van het eiland Curaçao nog in het geheel geen verklaring kan worden gegeven.

Niettemin moge hier één — speculatieve — opmerking volgen. Het staat wel vast, dat de voeding van de genoemde bevolking niet optimaal is (zie blz. 12), terwijl voorts een meer of minder sterke mate van fibrosis hepatis gedurende de afgelopen zes jaren opvallend dikwijls door mij als toevallige bevinding bij de obductie werd geconstateerd (zie blz. 67). Het zou derhalve niet onmogelijk zijn, dat ook op Curaçao — evenals in Afrika — met name onder de armere bevolking latente hormonale stoornissen zouden voorkomen en dat de opmerkelijk lage frequentie van prostaatcarcinoom hiermede op enige wijze zou samenhangen. Weliswaar komt het gezwel op Curaçao weinig en in Afrika juist veelvuldig voor, doch er zouden hier geheel verschillende endocriene afwijkingen in het spel kunnen zijn. In Afrika zijn de laatste jaren onderzoeken naar veranderingen in de hormoonhuishouding verricht <sup>34</sup>. Het zou zin hebben, soortgelijke onderzoeken ook op Curaçao te doen plaatsvinden en de resultaten hiervan te vergelijken met die in Afrika. Wellicht, dat zodoende bepaalde aspecten van de kankerpatronen van de betrokken gebieden beter te verklaren zouden zijn.

HOOFDSTUK IX

CARCINOMA VESICAE URINARIAE

*Eigen gevallen*

Onder de 531 kwaadaardige gezwellen in de reeks van 3487 obducties komen 7 gevallen van blaaskanker voor. Zoals blijkt uit Tabel VI, bezet deze gezwelsoort hiermede — tezamen met de sarcomen van de organen — de negentiende en twintigste plaats in de rangorde van de 39 verschillende typen maligne tumoren. In 0.2% van alle secties en in 1.3% van alle kanker-secties werd de diagnose gesteld.

Van de zeven patiënten waren vier mannen en drie vrouwen. In de Tabellen VII en VIII is de relatieve frequentie van de onderscheiden soorten kwaadaardige gezwellen voor beide geslachten afzonderlijk berekend. Toevalligerwijze neemt de tumor in deze beide tabellen — tezamen met twee andere gezwelsoorten — de achttiende, negentiende en twintigste plaats in. Over het algemeen echter komt blaascarcinoom ongeveer drie maal meer voor bij mannen dan bij vrouwen<sup>20, 156, 207.</sup>

Enkele bijzonderheden betreffende de zeven gevallen zijn te vinden in Tabel XIV.

De leeftijd van de patiënten was opvallend laag: de oudste was 64,

TABEL XIV.

De 7 gevallen van carcinoma vesicae urinariae  
Curaçao, 1936—1959

volgorde	jaartal van de obductie	nummer van de obductie	geslacht van de patiënt	leeftijd van de patiënt, in jaren	lokalisatie	metastasen	ascenderende cystopyelonephritis
1	1938	S. 345	♂	60		—	+
2	1940	S. 629	♂	64	trigonum	+	—
3	1941	S. 804	♀	59		+	+
4	1943	S. 1225	♂	37	trigonum	+	+
5	1948	S. 1897	♂	54	rechts-achter	—	+
6	1953	S. 2604	♀	57	fundus	+	+
7	1959	S. 3643	♀	55	trigonum	—	+

en de gemiddelde leeftijd bedroeg slechts 55 jaar! Daarentegen varieert de gemiddelde leeftijd in enkele grote statistieken van 63 tot 70 jaar<sup>20, 207</sup>. Het is duidelijk, dat uit een dergelijke kleine serie geen conclusie mag worden getrokken. De verklaring is echter bepaald niet te vinden in de samenstelling van de obductie-populatie: 25.2 % van de overledenen was namelijk ouder dan 60 jaar!

Omtrent het macroscopische aspect van de zeven gezwellen valt in de sectieverslagen onvoldoende te lezen. Met name is momenteel niet meer na te gaan, hoeveel van deze tumoren een papillomateuze bouw hebben gehad dan wel door maligne degeneratie van een papilloom zijn ontstaan.

Wat de lokalisatie in de blaas betreft, drie gezwellen waren in het trigonum tot ontwikkeling gekomen, één in de fundus, en één rechts in de achterwand. Van twee tumoren waren in de obductierapporten geen nauwkeurige gegevens over oorsprong en uitbreiding te vinden. In géén van de zeven gevallen werd bij de sectie een divertikel of een rest van de urachus aangetroffen. Overigens wordt in de literatuur opgegeven, dat ongeveer 80 % van alle blaascarcinomen ontstaat in trigonum en naaste omgeving<sup>20, 156, 207</sup>.

Bij microscopisch onderzoek bleken de eerste zes gezwellen van de serie in grote lijnen ongeveer dezelfde histologische structuur te bezitten. Alle waren opmerkelijk ongedifferentieerd en waren opgebouwd uit grotere en kleinere velden en ten dele ook uit smalle strengetjes van zeer atypische, epitheliale cellen: in deze zes gevallen was dus sprake van carcinoma solidum. Als gevolg van de sterke atypie was er nauwelijks nog gelijkenis te constateren met het zogenaamde overgangsepitheel van het normale blaasslijmvlies. De zevende en laatste tumor van deze kleine serie (S. 3643) bleek een carcinoma planocellulare cornificans te zijn. Blaascarcinomen van andere microscopische bouw, zoals het carcinoma papilliferum of het betrekkelijk zeldzame adenocarcinoma, komen derhalve in de gehele reeks van 3487 obducties niet voor, evenmin overigens als een geval van sarcoma vesicae urinariae<sup>120, 156, 203, 207</sup>.

Twee van de zeven gezwellen waren ten tijde van het overlijden van de patiënt nog niet uitgezaaid. Uit de in het archief bewaarde coupes blijkt echter, dat er toch ook in deze twee gevallen wel degelijk sprake is geweest van een onmiskenbaar, infiltratief groeiend carcinoom.

Het is welbekend, dat de tumor zeer dikwijls per continuïtatem doorwoekert tot in de uitmonding van één of van beide ureteren, hetgeen be-

lemmering van de afvloed van de urine, uitzetting van ureteren en pyela, ascenderende infectie, pyonefrose en uremie ten gevolge kan hebben. Inderdaad werden deze veranderingen — alhoewel in wisselend sterke mate — in zes van de zeven gevallen bij de sectie gevonden. Voorts spreekt het welhaast vanzelf, dat vrijwel steeds ook nog andere afwijkingen — bronchopneumonie, arteriosclerose, metastasen, cachexie, decubitus — hebben bijgedragen tot het intreden van de dood.

### *Geografische pathologie*

Bij het vergelijken van de frequentie van blaascarcinoom in de verschillende landen en werelddelen, doen zich over het algemeen twee moeilijkheden voor.

In de eerste plaats zijn — zeker in vergelijking met sommige andere kwaadaardige gezwellen — momenteel nog slechts betrekkelijk weinig exacte gegevens betreffende het voorkomen van deze tumor beschikbaar. Dit is mede het gevolg van de omstandigheid, dat blaascarcinoom in vele statistieken niet afzonderlijk wordt vermeld, doch met één of meer andere maligne tumoren van de tractus urogenitalis wordt gecombineerd<sup>149</sup>. Gelukkig valt dit laatste bezwaar soms mee. Zo omvat, bij voorbeeld, in de mededelingen van het Nederlandse Centraal Bureau voor de Statistiek de rubriek „kwaadaardige nieuwvormingen van urineblaas en overige urineorganen” in feite bijna uitsluitend gevallen van blaascarcinoom<sup>107, 108, 109, 110</sup>. De gezwellen van vrijwel alle andere urine- en geslachtsorganen zijn in deze publikaties namelijk in aparte rubrieken ondergebracht, en bovendien zijn sarcomen van de blaas zeldzaam.

De tweede moeilijkheid is, dat in de urineblaas tumoren van sterk uiteenlopende maligniteit worden aangetroffen, zodat een reeks van geleidelijke overgangen kan worden opgesteld: van het goedaardige papilloom (ook wel benigne papillair fibroepithelioom genaamd) enerzijds, via het maligne papilloom of atypisch fibroepithelioom, naar het karakteristieke carcinoma papilliferum anderzijds<sup>156</sup>. Niet steeds is het mogelijk, met zekerheid uit te maken, of een bepaald gezwel nu al dan niet tot de groep van de carcinomen moet worden gerekend<sup>157, 207</sup>. Zelfs bij het vervaardigen van sterfte- en obductiestatistieken zijn arbitraire beslissingen veelal niet te vermijden. Daarbij dient te worden bedacht, dat ook een histologisch benigne tumor door afsluiting van één of beide ureteren tot urosepsis en dientengevolge tot de dood kan leiden.

Wat nu het voorkomen in Europa betreft, in Nederland overlijdt gedurende de laatste jaren van alle mannen, die aan kanker sterven, 3.1 tot 3.3% aan blaascarcinoom; hiermede bezet het gezwel de zesde plaats, na maag-, long-, darm- en prostaatacarcinoom en leukemie. Bij de vrouwen neemt de tumor met 1.5 tot 1.6% van alle kwaadaardige gezwellen de elfde of twaalfde plaats in. En onder de gezamenlijke bevolking veroorzaakt de tumor jaarlijks 2.4 tot 2.5% van de totale sterfte aan kanker<sup>107, 108, 109, 110</sup>. Voorts is er door Breur in een voordracht op de Achtste Algemene Kankerdag, welke 9 november 1957 te Nijmegen werd gehouden, op gewezen, dat zelfs binnen de grenzen van het kleine Nederland significante regionale verschillen in de frequentie van het gezwel zijn geconstateerd<sup>20</sup>. In de meeste andere Europese landen is de situatie — voor zover ik althans kon nagaan — in grote lijnen wel ongeveer gelijk aan die in Nederland<sup>25, 145</sup>.

Begrijpelijkerwijze zijn ook in de Verenigde Staten zowel onder de blanke als onder de negroïde bevolkingsgroep betrekkelijk grote plaatselijke verschillen in het voorkomen van blaascarcinoom vastgesteld. Dit is onder andere aan het licht gekomen bij het onderzoek, dat in 1947 en 1948 door het National Cancer Institute in tien grote steden werd uitgevoerd<sup>133</sup>. Niettemin kan worden gezegd, dat in de U.S.A. de tumor onder de blanken over het geheel genomen ongeveer even frequent is als in Europa, doch onder de negroïden duidelijk iets minder veelvuldig voorkomt. Overigens heeft onder anderen Steiner<sup>157</sup> zich afgevraagd, of de bij het zojuist genoemde onderzoek aan de dag getreden verschillen inderdaad alle wel geheel reëel zijn. Deze vraag kan momenteel nog niet met zekerheid worden beantwoord; er blijft enige reden tot twijfel. In de zeer grote serie van 35.293 secties, welke van 1918 tot 1947 in het Los Angeles County Hospital zijn verricht, bezette het gezwel met 3.5% van alle maligne tumoren de tiende plaats. In deze reeks is het verschil tussen de blanken en de negroïden — respectievelijk 3.8 en 3.1% — statistisch niet significant<sup>157</sup>.

Over de frequentie van blaascarcinoom in Midden- en Zuid-Amerika alsmede ook in het gebied van de Caribische Zee zijn heden ten dage nog slechts weinig nauwkeurige en gedetailleerde gegevens bekend. Blijkens een recente mededeling, komt het gezwel op Jamaica zeker evenveel — zo niet meer — voor als in Noord-Amerika en in Europa<sup>200</sup>. Voorts werd door de in 1950 op Puerto Rico in het leven geroepen Centrale Kanker-Registratie gerapporteerd<sup>104</sup>, dat aldaar in de jaren 1954, 1955

en 1956 respectievelijk 2.0, 2.3 en 2.7% van de totale sterfte aan kanker door deze tumor zou zijn veroorzaakt; het laatstgenoemde percentage komt hoogstwaarschijnlijk het meest met de werkelijkheid overeen! Artikelen van het eiland Antigua<sup>188</sup> en uit Colombia<sup>29</sup> maken weliswaar melding van een iets lagere frequentie, doch tegen deze publikaties zijn wel enkele bedenkingen in te brengen; vermoedelijk is het gezwel er in feite minder zeldzaam. Hier kan derhalve worden herhaald, hetgeen in het vorige hoofdstuk reeds ten aanzien van prostaatacarcinoom werd opgemerkt: het is duidelijk, dat nog verscheidene, omvangrijke en betrouwbare mededelingen dienen te verschijnen, alvorens een juist inzicht in het voorkomen van blaascarcinoom in dit deel van de wereld kan worden verkregen.

In Australië is het gezwel ongeveer even frequent als in Europa en onder de blanke bevolking van de U.S.A. Zo bezette het, bij voorbeeld, in de serie van 1060 opeenvolgende kanker-secties, door Willis in het Alfred Hospital te Melbourne verricht, met 37 gevallen (3.5%) de tiende plaats. Van deze 37 obducties waren er 27 uitgevoerd op mannen en 10 op vrouwen<sup>207</sup>.

Ook in Afrika zijn in het voorkomen van de tumor duidelijke regionale verschillen geconstateerd: over het algemeen schijnt het gezwel in dit werelddeel ongeveer even frequent te zijn als in Europa, doch in bepaalde gebieden komt het opvallend veelvuldig voor, terwijl het daarentegen in andere streken tamelijk zeldzaam is<sup>157</sup>. Enerzijds is het reeds lange jaren welbekend, dat blaascarcinoom in Egypte frequent is. Dit is steeds toegeschreven aan de in dit land eveneens veel voorkomende schistosomiasis haematobium, doch de laatste tijd wordt een directe causale relatie tussen beide aandoeningen door sommige onderzoekers weer enigszins in twijfel getrokken<sup>36</sup>. Hierop zal in de volgende paragraaf, bij de bespreking van de etiologie, nader worden ingegaan. Anderzijds schijnt de tumor in het gebied van Johannesburg betrekkelijk zeldzaam te zijn<sup>36, 74</sup>, evenals in Congo<sup>182</sup>. En tenslotte komt het gezwel in het voormalige Frans West- en Frans Equatoriaal Afrika zowel onder de mannelijke alsook onder de vrouwelijke bevolking ongeveer evenveel voor als in Europa, Noord-Amerika en Australië<sup>39</sup>, hetgeen ook het geval is in Kampala, Uganda<sup>33</sup>. Daarbij is er door Davies bij herhaling met nadruk op gewezen, dat in Kampala bij géén van de patiënten met blaaskanker tevens schistosomiasis kon worden aangetoond, doch dat velen van hen leden aan chronische cystitis: gevolg van een door gonorrhoe veroorzaakte strictuur van de urethra<sup>33, 36</sup>.

Zoals in de voorgaande hoofdstukken nu reeds enige malen werd vermeld, zijn over de relatieve frequentie van de verschillende maligne tumoren in Azië merendeels nog slechts incidentele onderzoeken van zeer beperkte omvang gepubliceerd. Blaascarcinoom vormt hierop — helaas — geen uitzondering. Niettemin mag uit hetgeen tot dusverre in de literatuur is vastgelegd worden geconcludeerd, dat het gezwel in dit gehele werelddeel tamelijk zeldzaam is. Zo verwijst, bij voorbeeld, Steiner in zijn bekende boek over geografische cancerologie<sup>157</sup> naar verscheidene oudere artikelen uit Japan, China en de Filippijnen, waarin zonder uitzondering melding wordt gemaakt van een opmerkelijk lage frequentie van de tumor. En deze indruk wordt bevestigd door enkele nieuwe rapporten, welke gedurende de laatste jaren in Indonesië<sup>96</sup>, Thailand<sup>130, 190</sup>, Formosa<sup>216</sup> en Japan<sup>149</sup> zijn verschenen.

Deze gehele paragraaf kort samenvattend, kan worden vastgesteld, dat blaascarcinoom onder de armere *mannelijke* negroïde bevolking van het eiland Curaçao iets minder veelvuldig voorkomt dan over het algemeen in Europa, Noord-Amerika, Australië en grote delen van Afrika. In de genoemde werelddelen overlijdt namelijk van alle mannen, die aan kanker sterven, over het geheel genomen minstens 3% aan dit gezwel, op Curaçao daarentegen — blijkens het onderhavige onderzoek — slechts 1.5%. Dit verschil is klein: aanzienlijk geringer dan de verschillen, welke in de relatieve frequentie van de vijf, in de voorgaande hoofdstukken besproken, maligne tumoren konden worden aangetoond. Toch blijkt het verschil bij vergelijking met verscheidene representatieve sterfte- en sectiestatistieken wel degelijk significant te zijn. Met name, onder andere, bij vergelijking met zowel de blanke alsook de negroïde, mannelijke obductie-populatie van de zeer grote, door Steiner bewerkte serie van 35.293 secties uit het Los Angeles County Hospital<sup>157</sup>.

Meer spectaculair doch in feite minder betekenisvol, is het verschil in plaats bij rangschikking naar relatieve frequentie. In de genoemde werelddelen bezet het gezwel bij de mannen namelijk over het algemeen de zesde tot achtste plaats, terwijl het daarentegen bij het onderhavige onderzoek onder de mannelijke obductie-populatie — tezamen met twee andere tumoren — de achttiende, negentiende en twintigste plaats inneemt.

Bij de vrouwen zijn over de gehele wereld de variaties in het voorkomen van blaascarcinoom zeer veel kleiner dan bij de mannen. De frequentie van het gezwel onder de armere *vrouwelijke* negroïde bevolking van het eiland



Curaçao verschilt dan ook nauwelijks of niet — en bepaald niet significant — van die in andere landen.

### *Etiologie*

Omtrent de oorzaken van blaascarcinoom is in de loop der jaren — en met name zeer recent — reeds betrekkelijk veel met zekerheid komen vast te staan. Dit is meer dan ten aanzien van de meeste andere maligne tumoren kan worden gezegd.

Reeds sinds 1895 is het bekend, dat het gezwel opmerkelijk veel voorkomt bij arbeiders, die betrokken zijn bij de vervaardiging van anilinekleurstoffen. In dat jaar verscheen namelijk in Langenbeck's Archiv für klinische Chirurgie een kort artikel van de Duitse chirurg Ludwig Rehn, welk artikel nog in 1956 door Fred W. Stewart, de tot oordelen bevoegde hoofdredacteur van „Cancer”, „a model of conciseness” werd genoemd <sup>166</sup>. Bij Rehn waren in vrij korte tijd verscheidene patiënten met blaascarcinoom onder behandeling gekomen, die alle werkzaam bleken te zijn in een naburig fuchsinebedrijf. Hij kende de klinische verschijnselen van de anilinevergiftiging en meende, dat het ontstaan van de tumoren het gevolg zou zijn van het inademen van anilinedampen. Vandaar, dat deze gezwellen nog lange tijd de „anilinetumoren van de urineblaas” zijn genoemd. Na Percival Pott is Rehn hoogstwaarschijnlijk de eerste geweest, die een „environmental” en wel speciaal een „occupational cancer” als zodanig heeft herkend <sup>166</sup>.

Sindsdien zijn in tal van landen rapporten gepubliceerd, waarin werd bevestigd, dat het gezwel inderdaad opvallend frequent is onder die arbeiders in de chemische industrie, die bij hun werk in contact komen met aromatische aminen. De vraag, welke stoffen nu eigenlijk precies voor het ontstaan van de tumoren aansprakelijk moesten worden gesteld, bleef echter lange tijd onbeantwoord. Hiervoor zijn de volgende drie oorzaken aan te wijzen <sup>13</sup>. Ten eerste diende een keuze te worden gemaakt uit vele honderden chemische verbindingen. Ten tweede vormde de zeer lange latente periode van deze gezwellen een grote moeilijkheid. En ten derde bleef iedere poging, de tumoren bij proefdieren te verwekken, zonder resultaat. Aanvankelijk bestond de neiging, allerlei stoffen carcinogene eigenschappen toe te schrijven. Later werd meer in het bijzonder verdenking opgevat ten aanzien van 1- en 2-naftylamine, benzidine, aniline, auramine en magenta. Tot dusverre is echter nog

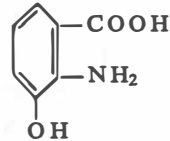
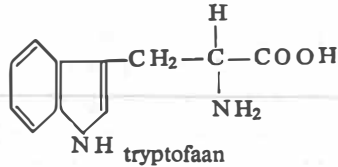
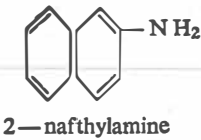
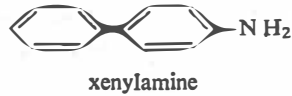
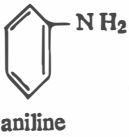
slechts van 2-nafthylamine, benzidine en xenylamine (para-aminobifenyyl) het carcinogene vermogen met zekerheid vastgesteld <sup>12, 13</sup>.

Na vele vruchteloze pogingen door verschillende groepen onderzoekers, zijn namelijk Hueper en Wolfe er tenslotte in 1937 als eersten in geslaagd, in klassiek geworden experimenten bij honden door voeding met 2-nafthylamine na 2 tot 5 jaar blaascarcinoom te doen ontstaan. Bonser c.s. heeft, gebruik makend van zeer sterk gezuiverde 2-nafthylamine, deze proeven twee maal — achtereenvolgens in 1943 en 1956 — met succes weten te herhalen. Voorts heeft Spitz het gezwel — eveneens bij honden, doch na een veel langere inductieperiode — door middel van benzidine kunnen verwekken. En bovendien is de tumor gedurende de laatste jaren gediagnostiseerd bij verscheidene arbeiders in een rubberfabriek, een drukkerij en een plasticsindustrie, die respectievelijk met 2-nafthylamine, benzidine en xenylamine in aanraking waren geweest <sup>12, 13, 111</sup>.

Het is duidelijk, dat vele werkers — niet alleen in de kleurstoffenfabrieken, doch eveneens in tal van andere bedrijfstakken — door deze „industrial cancer hazard” worden bedreigd. Dit geldt niet uitsluitend voor hen, die zich bezig houden met de fabricage; ook zij, die met verpakking of transport zijn belast, kunnen gevaar lopen <sup>10</sup>. In verscheidene landen zijn dan ook reeds beschermende wettelijke bepalingen uitgevaardigd <sup>12, 173, 174</sup>. Daarnaast is echter vooral door Hueper <sup>89, 90, 91, 93</sup> bij herhaling nadrukkelijk gewezen op de mogelijkheid, dat ook buiten de industrie personen aan de carcinogene werking van aromatische aminen en hun derivaten zouden kunnen zijn blootgesteld, aangezien deze verbindingen aanwezig zijn in levensmiddelen, dranken, cosmetica, kleding, lederwaren et cetera. Dit probleem is onder andere op het „Symposium on potential cancer hazards from chemical additives and contaminants to foodstuffs”, dat in augustus 1956 te Rome is gehouden, uitvoerig besproken <sup>174</sup>.

Rehn had reeds in 1895 verondersteld, dat de schadelijke stoffen niet via het bloed doch met de urine de blaas zouden bereiken. Eerst ongeveer zestig jaar later kon deze veronderstelling inderdaad worden bevestigd. Gedurende de laatste twee decennia zijn namelijk uitgebreide onderzoeken verricht over de stofwisseling van de aromatische aminen in het lichaam van de mens en van verschillende proefdieren <sup>126</sup>. Daarbij is gebleken, dat de aromatische aminen worden opgenomen door de huid, de longen of het darmkanaal, en na opneming worden getrans-

porteed naar de lever. In de lever volgt omzetting in een aantal metaboliëten, van welke speciaal de ortho-aminofenolen van belang zijn. Ortho-aminofenolen zijn aromatische aminen, die naast de aminogroep een hydroxylgroep dragen; de invoering van een hydroxylgroep is een algemeen optredende reactie en dient ter detoxicatie. Deze ortho-aminofenolen nu, welke door de nieren met de urine worden uitgescheiden, blijken de eigenlijke carcinogene stofwisselingsprodukten van de aromatische aminen te zijn, hetgeen door Bonser c.s. in reeksen proefnemingen is bewezen.



Zeer merkwaardig is wel, dat bij deze, zojuist beschreven, zogenaamde ontgifting van de aromatische aminen in de lever in feite carcinogene metaboliëten — ortho-aminofenolen — worden gevormd, welke echter onmiddellijk onschadelijk worden gemaakt door conjugatie met sulfaat of glucuronaat. Deze geconjugeerde ortho-aminofenolen kunnen in de urine door de enzymen sulfatase en beta-glucuronidase gedeeltelijk weer in de vrije — carcinogene — ortho-aminofenolen worden omgezet, welke dan ter plaatse hun kankerverwekkende invloed kunnen uitoefenen <sup>13, 15</sup>.

Het is nu vooral Boyland geweest, die heeft gezocht naar analogieën in de etiologie van het industriële en het „spontane” blaascarcinoom,

waarbij hij is uitgegaan van de, in de voorgaande alinea's vermelde, nieuwere inzichten in de stofwisseling van de aromatische aminen. Boyland heeft gezocht naar carcinogene ortho-aminofenolen, welke — vanzelfsprekend in geconjugeerde vorm — als natuurlijke metabolieten in de urine van normale personen zouden voorkomen, en hij heeft deze inderdaad gevonden in drie afbraakprodukten van het aminozuur tryptofaan. Bovendien bleek bij vele lijdens aan blaaskanker de uitscheiding van vrij 3-hydroxyanthranilzuur, één van deze drie natuurlijke metabolieten van tryptofaan, duidelijk verhoogd te zijn. Boyland heeft dan ook de hypothese opgesteld, dat vrij 3-hydroxyanthranilzuur de oorzaak van het „spontane” blaascarcinoom zou zijn <sup>15, 21</sup>.

Deze, bij genoemde patiënten aangetoonde, duidelijk verhoogde uitscheiding van vrij 3-hydroxyanthranilzuur zou op verschillende wijzen zijn te verklaren. Enerzijds zou de vorming van deze verbinding in het lichaam kunnen zijn toegenomen als gevolg van een pathologische verhoging van de desbetreffende natuurlijke stofwisselingsprocessen. Anderzijds zou ook de beta-glucuronidase-activiteit in de urine vermeerderd kunnen zijn. Weliswaar is bij lijdens aan blaaskanker een dergelijke versterkte enzymactiviteit in de urine gevonden, doch het is momenteel nog de vraag, of dit nu als de oorzaak dan wel als het gevolg van de gezwelgroei moet worden beschouwd <sup>15, 21</sup>. Het onderzoek hierover is nog in volle gang. Toch mag met dankbaarheid worden geconstateerd, dat onze kennis omtrent de etiologie van niet alleen het industriële maar ook het „spontane” blaascarcinoom gedurende het laatste decennium op waarlijk indrukwekkende wijze is toegenomen. Vergelijking met het weinige, dat heden ten dage nog slechts over de oorzaken van de meeste andere maligne tumoren bekend is geworden, maakt deze vooruitgang te opmerkelijker!

In de tweede plaats dient in dit korte overzicht betreffende de etiologie van blaascarcinoom de schistosomiasis haematobium te worden genoemd. Zoals in de vorige paragraaf werd opgemerkt, staat het reeds jarenlang vast, dat beide aandoeningen in Egypte veelvuldig voorkomen. Hoewel het bewijs nimmer kon worden geleverd, is steeds aangenomen, dat in genoemd land de parasiet in het merendeel van de gevallen de directe verwekker van het gezwel zou zijn. En inderdaad worden beide ziekten zeer dikwijls tezamen bij één zelfde patiënt aangetroffen. De laatste tijd wordt een directe causale relatie tussen deze beide aandoeningen door sommige onderzoekers echter weer enigszins in twijfel ge-

trokken. De bekende geografische canceroloog Davies <sup>36</sup> schreef hierover in 1959 het volgende:

„In Africa carcinoma of the urinary bladder is a very commonly recorded growth which, because of its supposed direct association with urinary schistosomiasis, has been much discussed, particularly in Egypt and the Gold Coast. In Johannesburg the incidence of bladder cancer is low, despite the fact that schistosomiasis is common, and this is the more general experience in Africa, for there are many areas with a high incidence of schistosomiasis and no great amount of bladder cancer. Moreover, bladder cancer is common in Kampala where there is no schistosomiasis but much urinary obstruction and infection from gonorrhoea. It is particularly in Egypt that the causal association of schistosomiasis and bladder cancer has been postulated, based on the similar geographic distribution of the two diseases, on the occurrence of the cancer on an average at least 20 years earlier in life than in Europe, and on the frequency with which squamous and anaplastic forms are seen rather than the papillary. This latter fact, however, is noted in non-schistosomal areas; papillary carcinoma is much less frequently seen than the other forms in Kampala. The significance of the early age of onset cannot be determined unless the age distribution of the population is known. It is probable that the association of schistosomiasis with bladder cancer is less likely to be due to direct irritation than to the bacterial cystitis and calcinosis that result so frequently in Egypt. It is in chronically infected bladders that most African bladder cancer develops. No one has claimed any association between intestinal schistosomiasis and colonic or rectal cancer.”

Tot zover deze beschouwing van Davies, welke hier ter wille van de duidelijkheid onverkort werd overgenomen. Over het directe oorzakelijke verband tussen schistosomiasis en blaascarcinoom kan momenteel dus nog geen definitieve uitspraak worden gedaan <sup>157, 207</sup>. Wel moge er naar aanleiding van de opmerkingen van Davies op worden gewezen, dat ook bij het onderhavige onderzoek geen geval van carcinoma papilliferum van de urineblaas werd aangetroffen. Voorts was ook de gemiddelde leeftijd van de zeven patiënten opvallend laag — alhoewel niet twintig jaar lager dan in Europa. Anderzijds werd er in de eerste paragraaf van dit hoofdstuk reeds de aandacht op gevestigd, dat een dergelijke serie van slechts zeven gevallen te klein is om enige conclusie te mogen trekken.

In de derde plaats moet — volledigheidshalve — worden vermeld, dat

het gezwel herhaaldelijk is gevonden bij patiënten met exstrophia vesicae urinariae<sup>207</sup>. Merendeels schijnen dit adenocarcinomen te zijn, en het ligt voor de hand, dat het ontstaan van deze tumoren in verband is gebracht met de cysteuze en glandulaire metaplasie van het slijmvlies, welke bij deze, betrekkelijk zeldzame, aangeboren afwijking dikwijls voorkomt<sup>207</sup>. Voorts is het bekend, dat het gezwel relatief veelvuldig tot ontwikkeling komt in een divertikel en — minder frequent — in een rest van de urachus<sup>156, 207</sup>.

In de vierde en laatste plaats nog een enkele opmerking over de causale relatie tussen cystitis en blaascarcinoom. Vele onderzoekers, onder wie met name Willis dient te worden genoemd, achten het niet aannemelijk, dat chronische cystitis, langdurige obstructie in de tractus uropoeticus en blaasstenen voor de etiologie van de tumor van betekenis zouden kunnen zijn<sup>157, 207</sup>. Volgens Willis en ook Steiner kunnen blaasstenen wel het gevolg, doch vrijwel nooit de oorzaak van het gezwel zijn<sup>157, 207</sup>. Lijnrecht hiertegenover staat de mening van Davies, die het waarschijnlijk acht, dat blaaskanker bij schistosomiasis haematobium niet rechtstreeks door de inwerking van de parasiet doch indirect — als gevolg van de secundaire bacteriële cystitis en calcinosis — zou ontstaan. Bovendien zou de tumor volgens Davies ook in Kampala dikwijls zijn toe te schrijven aan chronische cystitis, welke echter in laatstgenoemd gebied veelal het gevolg zou zijn van een door gonorrhoe veroorzaakte stricatuur van de urethra<sup>36</sup>. Ook over het verband tussen cystitis en blaascarcinoom heerst heden ten dage dus bepaald nog geen overeenstemming!

Welke factoren zijn nu, tenslotte, aansprakelijk te stellen voor de opmerkelijk lage frequentie van het gezwel onder de armere mannelijke negroïde bevolking van het eiland Curaçao? Na het voorgaande zal het duidelijk zijn, dat momenteel een antwoord op deze vraag nog in het geheel niet kan worden gegeven. Hoezeer onze kennis betreffende de etiologie van blaascarcinoom gedurende het laatste decennium ook is toegenomen<sup>126</sup>, toch zal het inzicht nog aanzienlijk moeten worden verdiept, alvorens regionale verschillen in de relatieve frequentie van deze tumor afdoende kunnen worden verklaard.

## SAMENVATTING

Doel van het in dit proefschrift neergelegde onderzoek is, de relatieve frequentie van de onderscheiden soorten kwaadaardige gezwellen onder de negroïde bevolking van het eiland Curaçao vast te stellen.

In de Inleiding wordt uiteengezet, op grond van welke overwegingen dit onderzoek werd aangevat. Daarbij worden tevens enkele opmerkingen gemaakt over de betekenis van de geografische cancerologie in het algemeen.

In de meeste landen van Europa alsmede ook in Noord-Amerika is de relatieve frequentie van de verschillende typen maligne tumoren — het kankerpatroon — reeds geruime tijd tamelijk nauwkeurig bekend. Daarentegen waren hieromtrent uit Midden- en Zuid-Amerika, Afrika en Azië tot voor kort nog slechts zeer weinig betrouwbare gegevens beschikbaar. Vooral het laatste decennium heeft de geografische cancerologie echter een grote vlucht genomen. Deze recente onderzoekingen hebben het in hoge mate waarschijnlijk gemaakt, dat exogene factoren een zeer belangrijke zo niet overheersende invloed uitoefenen op de relatieve frequentie van de onderscheiden soorten kwaadaardige gezwellen. Het ras is hierop vermoedelijk niet rechtstreeks van invloed, zulks in tegenstelling tot hetgeen lange jaren werd gemeend.

Een geschikt object voor geografisch cancerologisch onderzoek vormen geëmigreerde bevolkingsgroepen. Het ligt namelijk voor de hand, dat de gewijzigde uitwendige omstandigheden, waaronder deze groepen leven, geleidelijk veranderingen in hun kankerpatroon teweegbrengen.

Zeer fraai is geografisch cancerologisch onderzoek te verrichten onder de negers. Behalve in hun stamlanden in Afrika, wonen immers tevens ook miljoenen van hen reeds vele generaties in het gebied van de Caribische Zee en in de Verenigde Staten. Uit verscheidene Afrikaanse stamlanden zijn — juist gedurende het laatste decennium — kritische en verantwoorde mededelingen over de relatieve frequentie van de maligne tumoren verschenen. In het tweede immigratiegebied — de Verenigde Staten — zijn reeds zeer vele, omvangrijke en gedetailleerde rapporten over het kankerpatroon van de negroïde bevolking gepubliceerd. Daarentegen zijn mij uit het eerste immigratiegebied — de eilanden en landen in en rondom de Caribische Zee — nagenoeg geen grote, betrouwbare statistieken over dit onderwerp bekend. Het onderhavige onderzoek beoogt, deze leemte — althans enigermate — te vullen.

In Hoofdstuk I wordt een overzicht gegeven van de politieke, fysische en sociaaleconomische aardrijkskunde van het eiland Curaçao, waarbij vooral de nadruk wordt gelegd op de samenstelling, de gezondheids-toestand en de geneeskundige verzorging van de bevolking. Van 1 januari 1936 tot 1 januari 1960 is de bevolking toegenomen van 55.463 tot 127.840 zielen. Deze sterke aanwas is voornamelijk het gevolg geweest van het zeer grote aantal geboorten: het jaarlijkse geboortecijfer per 1000 inwoners was in deze periode steeds hoger dan 28.0 en zelfs bijna steeds hoger dan 31.5. Bovendien is het absoluut aantal sterfgevallen gedurende deze 24 jaren over het geheel genomen constant gebleven: jaarlijks ongeveer 600. Dientengevolge is het sterftecijfer per 1000 inwoners gedaald van 10.9 in 1936 tot 5.0 in 1959. De overgrote meerderheid van de bevolking — naar schatting ruim 70 % — bestaat uit op het eiland zelf geboren negroïden (voor de term „negroid”, zie blz. 23 en 24). De gezondheidstoestand is gedurende de laatste drie decennia aanzienlijk verbeterd en kan momenteel relatief goed worden genoemd. De meeste tropische epidemische aandoeningen komen op Curaçao niet of nauwelijks voor, terwijl de ziekte en vooral de sterfte aan tuberculose en lues op spectaculaire doch niet geheel verklaarde wijze is afgenomen. Daarentegen zijn bacillaire dysenterie en paratyfus en in mindere mate ook amoebendysenterie er wél frequent. De voedingstoestand van de bevolking kan vergeleken met West-Europa matig, maar in vergelijking tot vele omliggende landen en eilanden zeer redelijk zo niet goed worden genoemd. Patiënten met lichte tot matig sterke deficiënties — met name avitaminosen — zijn echter niet zeldzaam. De economie van het eiland is vrijwel geheel gebaseerd op een zeer grote raffinaderij, welke er in 1915 werd gevestigd ter verwerking van — voornamelijk uit Venezuela afkomstige — ruwe olie. Curaçao vormde in de dertiger jaren nog slechts een kleine, eenvoudige gemeenschap, doch heeft sindsdien in nagenoeg ieder opzicht — staatkundige verhoudingen, welvaart, geneeskundige voorzieningen, levensgewoonten, sociale verhoudingen — een grote ontwikkeling doorgemaakt.

In Hoofdstuk II wordt uiteengezet, hoe het onderhavige onderzoek werd uitgevoerd. Mede doordat andere betrouwbare en voor dit doel bruikbare gegevens ontbraken, geschiedde het door bestudering van de sectieverslagen, welke aanwezig waren in het archief van de Pathologisch-Anatomische Afdeling van het Lands-Laboratorium voor de Volksgezondheid op Curaçao. Ter beschikking stond een nagenoeg ononder-



broken reeks van 3937 niet-geselecteerde obducties, verricht van 1 januari 1936 tot 1 januari 1960. Alle sectierapporten, welke naar vermelding van geslacht, leeftijd en ras van de patiënt en naar beschrijving van de gevonden afwijkingen onvolledig waren, werden van het verdere onderzoek uitgesloten, evenals alle verslagen van obducties op niet-negroïden. Dit betrof in totaal 450 gevallen, zodat de studie uiteindelijk werd gebaseerd op een serie van 3487 secties. In de laatste kolom van Tabel I (blz. 21) is aangegeven, hoe de 3487 secties zijn verdeeld over de 24 jaren, waarover het onderzoek zich uitstrekt, terwijl in Tabel II (blz. 23) deze negroïde obductie-populatie van 3487 zielen is verdeeld naar geslacht en naar leeftijd.

Voorts wordt in het tweede hoofdstuk de totstandkoming alsmede de representatieve waarde van de serie secties uitvoerig besproken. Er wordt op gewezen, dat in het algemeen een dergelijke reeks obducties steeds een zekere selectie inhoudt. Betoogd wordt echter, dat in het onderhavige geval dank zij tal van omstandigheden, welke alle verband hielden met de bijzondere situatie ter plaatse, nagenoeg geen selectie heeft plaatsgevonden. Uitermate gunstig is bovendien het opmerkelijk hoge obductie-percentage: de 3487 geseceerden vormden tezamen namelijk ruim 28% van alle negroïden, die in deze 24-jarige periode op Curaçao zijn overleden! Van één vorm van selectie is echter wel degelijk sprake geweest: de geobduceerde patiënten waren in overgrote meerderheid afkomstig uit de bevolkingsgroepen met lagere maatschappelijke welstand. Samenvattend wordt derhalve geconcludeerd, dat de serie van 3487 secties, waarop het onderzoek is gebaseerd, in hoge mate als representatief mag worden beschouwd voor de armere negroïde bevolking van het eiland Curaçao.

In Hoofdstuk III worden de resultaten van het onderzoek medege-deeld. In de gehele reeks van 3487 obducties werden in totaal 531 maligne tumoren, tezamen behorend tot 39 verschillende soorten kwaadaardige gezwellen, aangetroffen. In Tabel III (tegenover blz. 24) zijn deze 531 maligne tumoren verdeeld naar jaar en naar gezwelsoort. Deze tabel vormt de essentie van het proefschrift: hierin is het resultaat van het onderzoek samengevat en hierop zijn alle volgende tabellen, conclusies en beschouwingen gebaseerd.

Van alle 3487 geobduceerde negroïden is dus 15.2% overleden aan kanker. Dit getal 15.2 is echter een gemiddelde en zegt betrekkelijk weinig, hetgeen duidelijk tot uiting komt in Tabel IV (blz. 27). Afzonder-

lijk berekend voor vier opeenvolgende tijdvakken van telkens zes jaren, blijkt het percentage namelijk te stijgen van 11.3 via 12.5 en 15.1 tot 21.0! Deze stijging van de relatieve sterfte aan kanker is in tal van landen geconstateerd en vloeit voort uit het ouder worden van de bevolking enerzijds en de verminderde sterfte aan infectieziekten en andere ontstekingsprocessen anderzijds.

In Tabel V (blz. 28) zijn de 3487 secties en de 531 kanker-secties verdeeld naar het geslacht en naar de leeftijd van de patiënten.

De 531 maligne tumoren, welke in de reeks van 3487 obducties werden aangetroffen, behoren tot 39 verschillende soorten kwaadaardige gezwellen. In Tabel VI (blz. 31) zijn deze 39 soorten in numerieke volgorde gerangschikt, waarbij van ieder type achtereenvolgens het aantal gevallen, het percentage van de 3487 secties en het percentage van de 531 kanker-secties is vermeld. En in de Tabellen VII en VIII (blz. 32 en 33) zijn deze gegevens voor de mannelijke en de vrouwelijke negroïde obductiepopulatie afzonderlijk berekend.

*Uit deze Tabellen VI, VII en VIII blijkt, dat van zes tumoren de frequentie onder de negroïde bevolking van Curaçao duidelijk afwijkt van hetgeen over het algemeen elders in de wereld is vastgesteld. Carcinoma oesophagi en carcinoma hepatis komen op het eiland namelijk opmerkelijk veel voor, terwijl daarentegen de frequentie van carcinoma coli et recti, carcinoma mammae, carcinoma glandulae prostatae en carcinoma vesicae urinariae opvallend laag is.*

Deze zes gezwelsoorten worden in het vierde tot en met negende hoofdstuk één voor één aan een nadere beschouwing onderworpen, waarbij steeds in drie paragrafen achtereenvolgens de eigen gevallen, de geografische pathologie en de etiologie van de betrokken tumor worden besproken. Telkens wordt in de tweede paragraaf, bij het overzicht van de geografische pathologie, duidelijk aangetoond, dat de relatieve frequentie van het desbetreffende gezwel op Curaçao inderdaad aanzienlijk afwijkt van die in het merendeel van de wereld. Bovendien wordt steeds aan het einde van de derde paragraaf, na het overzicht van de etiologie, meer in het bijzonder nagegaan, of er enige verklaring is te geven voor deze afwijkende frequentie.

*De opmerkelijkste bevinding bij het onderhavige onderzoek is wel, dat carcinoma oesophagi onder de negroïde bevolking van het eiland Curaçao de meest voorkomende maligne tumor blijkt te zijn. Zoals is aangegeven in Tabel VI, neemt slokdarmkanker onder de 39 verschillende soorten*

kwaadaardige gezwellen in de reeks van 3487 obducties met 92 gevallen de eerste plaats in. In 2.6% van alle 3487 secties en in 17.3% van de 531 kanker-secties werd de diagnose gesteld. Deze situatie mag zonder voorbehoud enig ter wereld worden genoemd. Voorts is het — zo niet uniek — dan toch wel zeer uitzonderlijk, dat de tumor onder de vrouwelijke bevolking minstens evenveel voorkomt als onder de mannelijke. In de Tabellen VII en VIII is de relatieve frequentie voor beide geslachten afzonderlijk berekend.

In Hoofdstuk IV wordt carcinoma oesophagi behandeld. In Tabel IX (blz. 39) zijn de 92 patiënten verdeeld naar geslacht en naar leeftijd. Zeer opvallend is, dat 76 van de 92 tumoren ter hoogte van de bifurcatie van de trachea waren gelegen, terwijl de overige 16 zich in het onderste gedeelte van de oesophagus, onmiddellijk boven de cardia, bevonden. Op de derde predilectieplaats — de mond van de slokdarm — werd merkwaardigerwijze géén gezwel aangetroffen!

Op grond van inlichtingen van op het eiland praktizerende artsen enerzijds en van eigen literatuurstudie en theoretische beschouwingen anderzijds, wordt verondersteld, dat de voornaamste oorzaak voor het uitermate veelvuldig voorkomen van carcinoma oesophagi onder de armere, mannelijke én vrouwelijke, negroïde bevolking van Curaçao dient te worden gezocht in de op het eiland heersende gewoonte, het volksvoedsel — funchi genaamd — zeer heet te eten. Daarnaast zijn hoogstwaarschijnlijk misbruik van alcohol en onvolwaardige voeding voor deze situatie medeverantwoordelijk.

Hoofdstuk V is gewijd aan carcinoma hepatis. Onder de 531 maligne tumoren in de serie van 3487 secties komen 19 gevallen van leverkanker voor. Bijzonderheden betreffende deze 19 gevallen zijn te vinden in Tabel X (blz. 54). De relatieve frequentie van het gezwel onder respectievelijk de totale, de mannelijke, en de vrouwelijke obductie-populatie is vermeld in de Tabellen VI, VII en VIII (blz. 31, 32 en 33). Geconstateerd wordt, dat de tumor op Curaçao beslist meer voorkomt dan over het algemeen in Europa, Amerika en Australië, doch er anderzijds aanzienlijk minder frequent is dan in grote delen van Afrika en Azië. Het betrekkelijk veelvuldig voorkomen van leverkanker op Curaçao houdt mogelijk verband met de lichte tot matige fibrosis hepatis, welke op dit eiland niet zelden als toevallige vondst bij de sectie wordt aangetroffen. Deze fibrose is zeker niet van parasitaire origine, maar is wellicht het gevolg van een deficiënt dieet.

Carcinoma coli et recti wordt besproken in Hoofdstuk VI. Bij het onderhavige onderzoek werden onder de 531 maligne tumoren in de reeks van 3487 obducties 12 gevallen van kanker van de dikke darm gevonden. Bijzonderheden betreffende deze 12 gevallen zijn vermeld in Tabel XI (blz. 69). Het gezwel is onder de armere negroïde bevolking van het eiland Curaçao zeer veel minder frequent dan in Europa, Noord-Amerika en Australië; vergelijking met de andere werelddelen is bij gebrek aan voldoende betrouwbare gegevens momenteel nog niet verantwoord. In de derde paragraaf van dit hoofdstuk wordt er op gewezen, dat heden ten dage nog slechts weinig bekend is omtrent de etiologie van carcinoma coli et recti in het algemeen. Voor de lage frequentie van de tumor op Curaçao kan dan ook nog in het geheel geen verklaring worden gegeven.

In Hoofdstuk VII wordt carcinoma mammae behandeld. In Tabel VIII (blz. 33) is berekend, dat deze diagnose onder de vrouwelijke obductiepopulatie in 0.8 % van alle 1649 secties en in 4.8 % van de 269 kankersecties werd gesteld. Geconcludeerd wordt, dat het gezwel op Curaçao relatief weinig voorkomt. Een zeer belangrijke oorzaak van deze lage frequentie is zonder twijfel veelvuldige graviditeit alsmede lactatie. Het geboortecijfer per 1000 inwoners is namelijk gedurende de 24 jaren, waarover het onderzoek zich uitstrekt, steeds hoger dan 28.0 en zelfs bijna steeds hoger dan 31.5 geweest, terwijl borstvoeding onder de armere negroïde bevolking van het eiland regel is.

Hoofdstuk VIII is gewijd aan carcinoma glandulae prostatae. In Tabel VII (blz. 32) is aangegeven, dat deze tumor onder de mannelijke obductiepopulatie in 0.4 % van alle 1838 secties en in 3.1 % van de 262 kankersecties werd aangetroffen. In 8 (1.1 %) van de 740 obducties op mannen, ouder dan 50 jaar, werd de diagnose gesteld. Omtrent de etiologie van het gezwel in het algemeen en de oorzaken van de lage frequentie op Curaçao in het bijzonder, valt momenteel nog slechts weinig te zeggen. Misschien spelen bij dit laatste latente hormonale stoornissen, wellicht samenhangend met leverbeschadiging, een rol.

In Hoofdstuk IX, tenslotte, wordt carcinoma vesicae urinariae besproken. Zoals blijkt uit Tabel VII, werd deze tumor onder de mannelijke obductiepopulatie in 0.2 % van alle 1838 secties en in 1.5 % van de 262 kankersecties gevonden. Het gezwel komt dus onder de armere *mannelijke* negroïde bevolking van het eiland Curaçao iets minder veelvuldig voor dan over het algemeen in Europa, Noord-Amerika, Australië

en grote delen van Afrika. Dit verschil is echter niet zeer groot; met name is het geringer dan de verschillen, welke in de relatieve frequentie van de vijf, in de voorgaande hoofdstukken behandelde, maligne tumoren zijn aangetoond. Ondanks de, in de derde paragraaf van dit hoofdstuk vermelde, nieuwe inzichten in de etiologie van blaascarcinoom in het algemeen, kan in het bijzonder voor de tamelijk lage frequentie van deze gezwelsoort op Curaçao momenteel nog in het geheel geen verklaring worden gegeven.

## SUMMARY

The purpose of the study embodied in the present thesis is to establish the relative frequencies of the various types of malignant tumours in the negroid population of the island of Curaçao.

In the Introduction an exposition is given of the considerations which induced the present author to enter upon this investigation. It further contains a few observations on the significance of geographical cancerology in general.

In most countries of Europe as well as in North-America the relative frequencies of the various forms of malignant tumours — the cancer pattern or cancer panorama — have been known fairly accurately for a considerable time. On the other hand, until recently only very few reliable data were available on this subject from Central- and South-America, Africa and Asia. Especially during the last decade geographical cancerology has expanded enormously, however. These recent investigations have made it highly probable that exogenous factors exercise a very important, if not predominating, influence on the relative frequencies of the various types of malignant tumours. Presumably race has no direct influence on it, which is in contrast with long-held views.

Migrated population groups form a suitable object for geographical cancerologic research. For it is obvious that the altered external circumstances, in which these groups have come to live, will gradually give rise to changes in their cancer pattern.

Excellent geographical cancerologic studies are to be made among the negroes. Apart from those in their cradle-lands in Africa, millions of others have lived for many generations in the region of the Caribbean Sea and in the U.S.A. From several African countries critical and dependable communications on the relative frequencies of the various malignant tumours have appeared, notably during the last decade. And in the second immigration-area — the United States — numerous extensive and detailed reports on the cancer pattern of the negroid population have already been published. On the other hand, from the first immigration-area — the islands and countries surrounding the Caribbean Sea — hardly any comprehensive, reliable statistics are known on the subject. To fill this gap, to some extent at least, has been the aim of the present investigation.

In Chapter I a survey is given of the political, physical, and socio-

economic geography of the island of Curaçao, in which special emphasis is laid on the composition, state of health and medical care of the population. From January 1<sup>st</sup>, 1936 to January 1<sup>st</sup>, 1960 the population increased from 55.463 to 127.840 inhabitants. This marked growth mainly resulted from the very great number of births: in this period the annual birth rate per 1000 inhabitants was constantly higher than 28.0 and even nearly always exceeded 31.5. In addition the absolute number of deaths over these 24 years remained on the whole stationary: about 600 annually. Consequently the death rate per 1000 inhabitants fell from 10.9 in 1936 to 5.0 in 1959. The great majority of the population — approximately over 70% — consists of negroids born in the island itself. The health conditions have improved considerably during the last three decades and at present may be described as fairly good. Most of the tropical epidemic diseases are non-existent or practically so, while the morbidity and particularly the mortality from tuberculosis and syphilis has declined in a spectacular, but not fully explained, manner. Against that bacillary dysentery and paratyphoid fever and in a less degree amoebiasis are of frequent occurrence. Compared with Western Europe the nutritional state of the population may be called moderate, but in comparison with many surrounding countries and islands quite reasonable if not good. Patients with slight to moderate deficiencies — notably avitaminoses — are not uncommon, however. The economy of the island is nearly entirely based upon a major petroleum industry which was established in 1915 for the refining of crude oil, chiefly imported from Venezuela. In the thirties Curaçao was only a small simple community, but since then it has undergone a great development in nearly every respect: political constellation, welfare, medical provisions, habits of living, social relations.

Chapter II gives an exposition of the method adopted for the present investigation. Partly owing to the lack of other reliable data, it was conducted by studying the autopsy records present in the files of the Pathological Department of the Government Laboratory for Public Health in Curaçao. The material available consisted of a practically continuous series of 3937 unselected necropsies, performed from January 1<sup>st</sup>, 1936 to January 1<sup>st</sup>, 1960. All records that were incomplete as to statement of sex, age and race of the patient and as to description of the findings, were excluded from further investigation as well as all records of post-mortem examinations on non-negroids. This was true of 450 cases in all, so that ultimately the study was based upon a series of 3487

autopsies. The last column of Table I (page 21) shows the distribution of the 3487 necropsies over the 24 years covered by the investigation, whereas in Table II (page 23) this negroid autopsy-population of 3487 cases has been classified according to sex and age.

The second chapter further contains a detailed discussion of the formation and the representative value of the autopsy series. It is pointed out that as a rule such a series is bound to imply a certain selection. It is argued, however, that thanks to a number of circumstances all connected with the specific local situation hardly any selection has taken place. An additional, extremely favourable factor is the remarkably high necropsy-percentage: together the 3487 autopsied cases represented over 28% of all negroids deceased in Curaçao in this 24-year period! One form of selection did play a part, however: the great majority of the autopsied patients belonged to the lower social classes. Summarizing it is concluded, then that the series of 3487 post-mortem examinations on which the investigation is based may be regarded as highly representative of the poorer negroid population of the island of Curaçao.

In Chapter III the results of the study are reported. In the entire series of 3487 necropsies in total 531 malignant neoplasms, together belonging to 39 different types of cancer, were encountered. In Table III (facing page 24) these 531 malignant tumours are divided according to year and primary site. This table constitutes the essence of the thesis: it summarizes the results of the investigation and it forms the basis of all subsequent tables, conclusions and discussions.

Of all 3487 autopsied negroids, then, 15.2% died of cancer. 15.2 is an average figure, however, and is comparatively insignificant, which is clearly expressed in Table IV (page 27). Calculated separately for four consecutive periods of six years each, the percentage is found to rise from 11.3 via 12.5 and 15.1 to 21.0! This increase in the relative mortality from cancer has been observed in numerous countries and results from the ageing of the population on the one hand and the decline in mortality from infectious diseases and other inflammatory processes on the other hand.

In Table V (page 28) the 3487 autopsies and the 531 cancer-autopsies have been grouped according to sex and age of the patients.

The 531 malignant neoplasms encountered in the series of 3487 post-mortem examinations belong to 39 different types of cancer. In Table VI (page 31) these 39 types have been ranked in numerical order, while



stating of each in succession the number of cases, the percentage of the 3487 autopsies and the percentage of the 531 cancer-autopsies. In Tables VII and VIII (page 32 and 33) these data have been calculated separately for the male and the female negroid autopsy-population.

*From these Tables VI, VII and VIII it appears that among the negroid people of Curaçao the relative frequencies of six forms of cancer are markedly different from what has generally been recorded in other parts of the world. For carcinoma oesophagi and carcinoma hepatis are strikingly common in the island, whereas the frequencies of carcinoma coli et recti, carcinoma mammae, carcinoma glandulae prostatae and carcinoma vesicae urinariae are notably low.*

These six types of cancer are considered more closely in the fourth to the ninth chapter inclusive. Each chapter consists of three sections discussing our own cases, the geographical pathology and the etiology of the tumour concerned respectively. In each second section containing the survey of the geographical pathology, it is clearly demonstrated that the relative frequency of the tumour in question in Curaçao is indeed considerably different from that in the greater part of the world. Moreover at the end of each third section after the outline of the etiology, an enquiry is made whether any explanation can be given of this divergence in frequency.

*The most remarkable finding in the present investigation is the fact that carcinoma oesophagi proves to be the commonest malignant tumour in the negroid population of the island of Curaçao. As is shown in Table VI, the first place among the 39 various types of cancer is taken by oesophageal carcinoma with 92 cases. The diagnosis was made in 2.6% of all 3487 autopsies and in 17.3% of the 531 cancer-autopsies. Without reserve this situation may be called unique in the world. Furthermore it is — if not unique — still quite exceptional indeed that the tumour is equally prevalent in females as in males. In Tables VII and VIII the relative frequencies for the two sexes have been calculated separately.*

Chapter IV deals with carcinoma oesophagi. In Table IX (page 39) the 92 patients have been classified according to sex and age. A striking feature is that 76 of the 92 neoplasms were located near the bifurcation of the trachea, whereas the remaining 16 were found at the lower end of the oesophagus directly above the cardia. Strangely enough not a single tumour was encountered at the third site of predilection: the orifice of the oesophagus!

On the strength of information obtained from local physicians as well as our own study of the literature and theoretical considerations, it is postulated that the principal cause of the exceedingly frequent occurrence of cancer of the oesophagus among the poorer negroid population of Curaçao, male as well as female, should be traced to the habit prevailing in the island of consuming the national food — called *funchi* — at an extremely high temperature. Alcoholic excess and a deficient diet are highly likely to be additionally responsible for this situation.

Chapter V is devoted to carcinoma hepatis. Among the 531 malignant neoplasms in the series of 3487 necropsies there are 19 cases of cancer of the liver. Details regarding these 19 cases are shown in Table X (page 54). The relative frequencies of the tumour in the total, the male and the female autopsy-population respectively, are given in Tables VI, VII and VIII (pages 31, 32 and 33). It is concluded that this type of cancer is decidedly more prevalent in Curaçao than in Europe, America and Australia, but on the other hand considerably rarer than in large parts of Africa and Asia. The comparatively frequent occurrence of carcinoma of the liver in Curaçao may be related with slight to moderate hepatic fibrosis, which is not seldom encountered in this island as an incidental finding at post-mortem examinations. This fibrosis is assuredly not of parasitic origin but might be the result of dietary deficiency.

Carcinoma coli et recti is discussed in Chapter VI. Among the 531 malignant neoplasms in the series of 3487 autopsies 12 cases of cancer of the large intestine were found. Particulars relating to these 12 cases are presented in Table XI (page 69). The tumour is much more uncommon in the poorer negroid people of the island of Curaçao than in Europe, North-America and Australia; comparison with the other continents is as yet unwarranted owing to lack of sufficient reliable data. In the third section of this chapter it is pointed out that at the present time only very little is known on the etiology of carcinoma coli et recti in general. Accordingly the low frequency of this form of cancer in Curaçao must as yet remain completely unexplained.

Carcinoma mammae is discussed in Chapter VII. In Table VIII (page 33) it is calculated that in the female autopsy-population the diagnosis was made in 0.8 % of all 1649 necropsies and in 4.8 % of the 269 cancer-necropsies. The conclusion is drawn that this type of tumour is relatively rare in the island. A highly important cause of this low frequency is undoubtedly to be found in multiple pregnancies and lactation. For

over the 24 years covered by the investigation the birth rate per 1000 inhabitants was always higher than 28.0 and even nearly always exceeded 31.5, while breast feeding is the rule with the poorer negroid population of Curaçao.

Chapter VIII deals with carcinoma glandulae prostatae. In Table VII (page 32) it is shown that in the male autopsy-population this type of tumour was encountered in 0.4% of all 1838 necropsies and in 3.1% of the 262 cancer-necropsies. The diagnosis was made in 8 (1.1%) of the 740 post-mortem examinations on males past 50 years of age. For the present nothing much is to be said upon the etiology of the tumour in general and upon the causes of the low frequency in Curaçao in particular. Latent hormonal disturbances, perhaps associated with liver damage, might play a part here.

Chapter IX, finally, discusses carcinoma vesicae urinariae. It appears from Table VII that in the male autopsy-population this tumour was found in 0.2% of all 1838 necropsies and in 1.5% of the 262 cancer-necropsies. So carcinoma of the bladder is slightly less frequent among the poorer *male* negroids of the island of Curaçao than in Europe, North-America, Australia and large parts of Africa in general. This difference is not very great, however; notably it is slighter than the differences demonstrated in the relative frequencies of the five preceding malignant tumours. Notwithstanding the recent discoveries regarding the etiology of bladder cancer described in the third section of this chapter, so far no satisfactory explanation can be given for the comparatively low frequency of this type of tumour in Curaçao.

## VERKLARING VAN ENKELE TERMEN 43, 99

Een *rate* is een maat voor de absolute kans of waarschijnlijkheid, aan een bepaalde ziekte te lijden, respectievelijk te sterven.

Een *incidence rate* wordt berekend door het aantal *nieuwe* gevallen van een bepaalde ziekte, dat zich gedurende een vastgestelde periode voordoet, te delen door de gehele bevolking.

Een *incidence rate* wordt gewoonlijk aangegeven als cijfer per 100.000 inwoners.

Een *prevalence rate* wordt berekend door het *totale* aantal gevallen van een bepaalde ziekte, dat zich gedurende een vastgestelde periode voordoet, te delen door de gehele bevolking.

Een *death rate* wordt berekend door het totale aantal gevallen van sterfte aan een bepaalde ziekte, dat zich gedurende een vastgestelde periode voordoet, te delen door de gehele bevolking.

Een *death rate* wordt gewoonlijk aangegeven als cijfer per 1000 of per 100.000 inwoners.

Een *age-adjusted* of *age-standardized death rate* wordt verkregen door de *crude* of werkelijke *death rate* om te rekenen tot cijfer voor een gegeven standaard-bevolking.

Met de *relatieve frequentie* van een kwaadaardig gezwel wordt bedoeld de frequentie van deze éne gezwelsoort in verhouding tot de totale frequentie van alle maligne tumoren tezamen.

## LITERATUUR

„No man can possibly read more than a small fraction of the literature on even a small section of the subject”

Rupert A. Willis

„Pathology of Tumours”

1. AHLBOHM, H. E.: Prädisponierende Faktoren für Plattenepithelkarzinom in Mund, Hals und Speiseröhre; eine statistische Untersuchung am Material des Radiumhemmets, Stockholm. *Acta Radiologica*. 18: 163—185, 1937
2. ANNAMUNTHODO, H.: Observations on cancer of the oesophagus. *The West Indian Medical Journal*. 8: 92—100, 1959
3. BAKER, R.: Studies on cancer prevention in urology. I. Prostate. *Annals of Surgery*. 137: 29—35, 1953
4. BARON, E. en A. ANGRIST: Incidence of occult adenocarcinoma of the prostate after fifty years of age. *Archives of Pathology*. 32: 787—793, 1941
5. BASERGA, R., H. YOKOO en G. C. HENEGAR: Thorotrast-induced cancer in man. *Cancer*. 13: 1021—1031, 1960
6. BERMAN, C.: Primary carcinoma of the liver. A study in incidence, clinical manifestations, pathology and aetiology. London, H. K. Lewis and Co. Ltd. 1951
7. BERMAN, C.: Nutritional states in the causation of primary liver cancer. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 598—624, 1955
8. BIGELOW, N. H. en A. W. WRIGHT: Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood. *Cancer*. 6: 170—178, 1953
9. BIGELOW, N. H.: Carcinoma of the esophagus developing at the site of lye stricture. *Cancer*. 6: 1159—1164, 1953
10. BILLIARD-DUCHESNE, J. L.: Cas Français de tumeurs professionnelles de la vessie. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 16: 284—288, 1960
11. BOGOCH, A., W. G. B. CASSELMAN, M. P. MARGOLIES en H. L. BOCKUS: Liver disease in sickle cell anemia; a correlation of clinical, biochemical, histologic and histochemical observations. *The American Journal of Medicine*. 19: 583—609, 1955
12. BONSER, G. M.: The experimental aspect of industrial bladder cancer. *Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland*. 5: 202—206, 1955
13. BONSER, G. M., L. BRADSHAW, D. B. CLAYSON, J. W. JULL en L. N. PYRAH: The importance of metabolic mechanisms in the aetiology of carcinoma of the bladder. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 16: 267—272, 1960
14. BOTHWELL, TH. H. en B. A. BRADLOW: Siderosis in the Bantu. A. M. A. *Archives of Pathology*. 70: 279—292, 1960
15. BOYLAND, E.: Aetiology of cancer of the bladder. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 16: 273—276, 1960
16. BRADFORD HILL, A.: Principles of medical statistics. London, The Lancet. Ltd. Second Edition. 1939
17. BRAS, G., D. B. JELLIFFE en K. L. STUART: Histological observations on hepatic disease in Jamaican infants and children. *Documenta de Medicina Geographica et Tropica*. 6: 43—60, 1954
18. BRAS, G., S. E. H. BROOKS en E. E. DEPASS: Data about malignant neoplasms and about the incidence of cirrhosis of the liver in Jamaica. *Documenta de Medicina Geographica et Tropica*. 7: 146—153, 1955

19. BRAS, G. en D. M. BERRY: A case of veno-occlusive disease of the liver in a cow. *The West Indian Medical Journal*. 5: 37—38, 1956
20. BREUR, K., J. G. A. H. KAALEN en G. TH. J. BAKKER: Kanker van de blaas. *Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland*. 7: 146—164, 1957
21. BROWN, R. R., J. M. PRICE, E. J. SATTER en J. B. WEAR: The metabolism of tryptophan in patients with bladder cancer. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 16: 299—303, 1960
22. BURRELL, R. J. W.: Oesophageal cancer in the Bantu. *South African Medical Journal*. 31: 401—409, 1957
23. BUTLER, J., H. BRAUNSTEIN, D. G. FREIMAN en E. A. GALL: Incidence, distribution, and enzymatic activity of carcinoma of the prostate gland. *A. M. A. Archives of Pathology*. 68: 243—251, 1959
24. CAMAIN, R.: Report. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 13: 617—622, 1957
25. CLEMMESSEN, J.: On cancer incidence in Denmark and other countries. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 7: special number, 1951
26. CLEMMESSEN, J. en A. NIELSEN: The social distribution of cancer in Copenhagen, 1943 to 1947. *British Journal of Cancer*. 5: 159—171, 1951
27. CLEMMESSEN, J., A. NIELSEN en K. LOCKWOOD: On the aetiology of bladder tumours. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 16: 289—298, 1960
28. COHART, E. M. en C. MULLER: Socioeconomic distribution of cancer of the gastrointestinal tract in New Haven. *Cancer*. 8: 379—388, 1955
29. CORREA, P.: Statistical study of cancer in Antioquia. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 491—500, 1955
30. DAVIES, J. N. P.: Nutritional states as causal factors of cancer. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 416—423, 1955
31. DAVIES, J. N. P.: Primary liver carcinomas in Uganda Africans. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 661—666, 1955
32. DAVIES, J. N. P.: Incidence of primary liver carcinoma in Kampala. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 13: 606—616, 1957
33. DAVIES, J. N. P.: The results achieved by the Kampala cancer survey. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 13: 891—897, 1957
34. DAVIES, J. N. P.: Cancer in relation to other diseases in Africa. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 13: 898—903, 1957
35. DAVIES, J. N. P.: Collection of statistical data on cancer in Africa. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 13: 904—910, 1957
36. DAVIES, J. N. P.: Cancer in Africa. In: D. H. COLLINS: *Modern trends in pathology*. London, Butterworth and Co. Ltd. 132—160, 1959
37. DE NEDERLANDSE ANTILLEN. Uitgave van de Regeringsvoorlichtingsdienst der Nederlandse Antillen. Curaçao. Oktober 1958
38. DENOIX, P. F.: La fréquence du cancer du foie dans le monde. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 564—582, 1955
39. DENOIX, P. F., J. R. SCHLUMBERGER, C. LAURENT en L. MAUJOL: Le cancer chez le Noir en Afrique Française. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 13: 911—948, 1957
40. DORMANN, E.: Das Oesophaguscarcinom; Ergebnisse der unter Mitarbeit von 39 Pathologischen Instituten Deutschlands durchgeführten Erhebung über das Oesophaguscarcinom (1925—1933). *Zeitschrift für Krebsforschung*. 49: 86—108, 1940

41. DORN, H. F. : The incidence of primary cancer of the liver in the Negro in Africa and the United States. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 648—653, 1955
42. DUNGAL, N.: Cancer in Iceland, with special reference to stomach cancer. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 550—556, 1955
43. DUNHAM, L. J. en H. F. DORN: Techniques in the geographic pathology of cancer. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 472—481, 1955
44. EDMONDSON, H. A. en P. E. STEINER: Primary carcinoma of the liver; a study of 100 cases among 48.900 necropsies. *Cancer*. 7: 462—503, 1954
45. EDWARDS, C. N., E. STEINTHORSSON en D. NICHOLSON: An autopsy study of latent prostatic cancer. *Cancer*. 6: 531—554, 1953
46. EKKER, I., Jeugdarts van de Geneeskundige Dienst van het Eilandgebied Curaçao: persoonlijke mededeling. 1961
47. ELKIN, M. en H. P. MUELLER: Metastases from cancer of the prostate; autopsy and roentgenological findings. *Cancer*. 7: 1246—1248, 1954
48. EPSTEIN, S. S. en H. J. SHAW: Multiple malignant neoplasms in the air and upper food passages. *Cancer*. 11: 326—333, 1958
49. First Meeting of the Sub-Committee on Geographic Pathology for Africa South of the Sahara. Johannesburg, 1957. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 15: 1313—1314, 1959
50. FISHER, R. A.: *Statistical methods for research workers*. Edinburgh, Oliver and Boyd. Ltd. 1938
51. FRANKS, L. M.: Estrogen-treated prostatic cancer; the variation in responsiveness of tumor cells. *Cancer*. 13: 490—501, 1960
52. Frequentie van kwaadaardige aandoeningen. Vraag en antwoord. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 100: 2074—2076, 1956
53. GARDNER, D. L. en R. F. OGILVIE: The late results of injection of thorotrast: two cases of neoplastic disease following contrast angiography. *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 78: 133—144, 1959
54. GERBRANDY, J.: Hormonale invloeden op het gemetastaseerde mamma- en prostaatcarcinoom in de kliniek. *Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland*. 7: 71—88, 1957
55. GERBRANDY, J. en O. MÜHLBOCK: Zes conferenties over de hormonale aspecten van het mammacarcinoom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 102: 837—839, 1958
56. GIELEN, R. J., Röntgenoloog op Curaçao: persoonlijke mededeling. 1961
57. GÖGL, H. en F. J. LANG: Bösartige Geschwülste der Prostata. In: E. Kaufmann: *Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie*. 11. und 12. Auflage. Berlin, Walter de Gruyter and Co. II: 83—87, 1957
58. GÖGL, H. en F. J. LANG: Bösartige epitheliale Gewächse der Brustdrüse. In: E. Kaufmann: *Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie*. 11. und 12. Auflage. Berlin, Walter de Gruyter and Co. II: 385—398, 1957
59. GOODNER, J. T. en W. L. WATSON: Cancer of the esophagus; its association with other primary cancers. *Cancer*. 9: 1248—1252, 1956
60. GRADY, H. G.: The pathologic anatomy of cancer of the breast; a summary of the replies to the questionnaire of the International Society of Geographic Pathology. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 685—689, 1955

61. GRAHAM, S., M. LEVIN en A. M. LILIENFELD: The socioeconomic distribution of cancer of various sites in Buffalo, N.Y., 1948—1952. *Cancer*. 13: 180—191, 1960
62. Great Britain, Registrar General: The Registrar General's Decennial Supplement, England and Wales, 1931. Iia, Occupational Mortality. London, England. His Majesty's Stationery Office. 1938
63. Great Britain, Registrar General: The Registrar General's Decennial Supplement, England and Wales, 1951. I, Occupational Mortality. London, England. Her Majesty's Stationery Office. 1954
64. GREEN, T. W., C. L. CONLEY en M. BERTHRONG: The liver in sickle cell anemia. *Bulletin of The Johns Hopkins Hospital*. 92: 99—127, 1953
65. HAENSZEL, W.: Incidence of and mortality from stomach cancer in the United States. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 17: 347—364, 1961
66. HANSLUWKA, H. en J. KRETZ: Mortality from cancer of the digestive system in Austria. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 17: 380—387, 1961
67. HARTZ, PH. H.: The incidence of malignant tumors in unselected autopsy material at Curaçao, Netherlands West Indies. *American Journal of Cancer*. 40: 355—358, 1940
68. HARTZ, PH. H.: De Geneeskunde. In: *Oranje en de zes Caraïbische parelen*. Amsterdam, J. H. de Bussy. 170—175, 1948
69. HARTZ, PH. H.: Het St. Elisabeth's Gasthuis. In: *Oranje en de zes Caraïbische parelen*. Amsterdam, J. H. de Bussy. 176—178, 1948
70. HARTZ, PH. H.: Enige gegevens omtrent het voorkomen van carcinoma bij de inheemse bevolking van Curaçao, N.W.I. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*. 92: 1319—1322, 1948
71. HARTZ, PH. H.: The incidence of sarcoma, leucaemia and allied diseases in the native population of Curaçao, N.W.I. *Documenta Neerlandica et Indonesica de Morbis Tropicis*. 2: 161—165, 1950
72. HARTZ, PH. H.: The incidence of carcinoma of the oesophagus in the Caribbean region and in Venezuela, compared with that of gastric cancer. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 14: 548—553, 1958
73. HICKEY, R. C. en R. T. TIDRICK: Cancer in patients with chronic ulcerative colitis. *Cancer*. 11: 35—39, 1958
74. HIGGINSON, J.: Malignant neoplastic disease in the South African Bantu. *Cancer*. 4: 1224—1232, 1951
75. HIGGINSON, J., TH. GERRITSEN en A. R. P. WALKER: Siderosis in the Bantu of Southern Africa. *The American Journal of Pathology*. 29: 779—815, 1953
76. HIGGINSON, J.: Relation of carcinoma of the liver to cirrhosis, malaria, syphilis and parasitic diseases. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 625—643, 1955
77. HIGGINSON, J.: Pathogenesis of liver cancer in the Johannesburg area. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 13: 590—598, 1957
78. HIGGINSON, J. en A. G. OETTLE: The incidence of cancer in the South African Bantu. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 13: 949—955, 1957
79. HIGGINSON, J. en A. G. OETTLE: Carcinoma of the oesophagus in the South African Bantu. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 14: 554—557, 1958
80. HIGGINSON, J. en A. G. OETTLE: Gastro-intestinal cancer in Africa, South of the Sahara. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 17: 333—338, 1961
81. HIMSWORTH, H. P.: *Lectures on the liver and its diseases*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, Ltd. Second Edition. 1950



82. HIRST, A. E. en R. TH. BERGMAN: Carcinoma of the prostate in men 80 or more years old. *Cancer*. 7: 136—141, 1954
83. HOCH-LIGETI, C.: Production of liver tumours by dietary means: effect of feeding chillies to rats. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 7: 606—611, 1951
84. HOETINK, H.: Het patroon van de oude Curaçoise samenleving. *Academisch Proefschrift*, Amsterdam. 1958
85. HOU, P. C.: Primary carcinoma of the liver in the community of Hong Kong. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 657—661, 1955
86. HOU, P. C.: The relationship between primary carcinoma of the liver and infestation with *Clonorchis sinensis*. *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 72: 239—246, 1956
87. HUDSON, P. B., A. L. FINKLE en R. S. TOTTEN: Prostatic cancer. I. A classification of adenocarcinoma of the prostate gland. *Cancer*. 5: 1225—1228, 1952
88. HUDSON, P. B., A. L. FINKLE, J. A. HOPKINS, E. E. SPROUL en A. P. STOUT: Prostatic cancer. XI. Early prostatic cancer diagnosed by arbitrary open perineal biopsy among 300 unselected patients. *Cancer*. 7: 690—703, 1954
89. HUEPER, W. C.: Environmental cancer. In: F. HOMBURGER en W. H. FISHMAN: *The physiopathology of cancer*. New York, Hoeber-Harper. 730—777, 1953
90. HUEPER, W. C.: Recent developments in environmental cancer. *A. M. A. Archives of Pathology*. 58: 360—399, 475—523 en 645—682, 1954
91. HUEPER, W. C.: Potential role of non-nutritive food additives and contaminants as environmental carcinogens. *A. M. A. Archives of Pathology*. 62: 218—249, 1956
92. HUEPER, W. C.: Role of occupational and environmental air pollutants in production of respiratory cancers. *A.M.A. Archives of Pathology*. 63: 427—450, 1957
93. HUEPER, W. C.: Carcinogens in the human environment. *A.M.A. Archives of Pathology*. 71: 237—267 en 355—380, 1961
94. KETTLER, L. H.: Primäre Leberkrebsse. In: E. KAUFMANN: *Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie*. Berlin, Walter de Gruyter and Co. 11. und 12. Auflage. II: 1214—1230, 1958
95. KHANOLKAR, V. R.: Habits and customs as causal factors of cancer. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 423—428, 1955
96. KOUWENAAR, W.: Incidence of cancer in Indonesia. *Documenta Neerlandica et Indonesica de Morbis Tropicis*. 3: 357—367, 1951
97. LEWIS, J. H.: *The biology of the negro*. Chicago, The University of Chicago Press. 327—355, 1942
98. LINDEN, W. VAN DER: Selectieverschijnselen in ziekenhuisgegevens. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 104: 1108—1111, 1960
99. LOMBARD, H. L.: Statistical studies in cancer. In: F. HOMBURGER en W. H. FISHMAN: *The physiopathology of cancer*. New York, Hoeber-Harper. 778—812, 1953
100. MACKIE, B. S. en V. J. MCGOVERN: The mechanism of solar carcinogenesis; a study of the role of collagen degeneration of the dermis in the production of skin cancer. *A.M.A. Archives of Dermatology*. 78: 218—244, 1958
101. MACMAHON, H. E., A. S. MURPHY en M. I. BATES: Endothelial-cell sarcoma of liver following thorotrast injections. *The American Journal of Pathology*. 23: 585—611, 1947

102. MALLORY, G. K. en T. B. MALLORY: The liver. In: J. F. A. McMANUS: Progress in fundamental medicine. Philadelphia, Lea and Febiger. 91—138, 1952
103. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death. Geneva, World Health Organization. 1957
104. MARCIAL, V. A.: Cancer morbidity in Puerto Rico. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 16: 1539—1550, 1960
105. MARSDEN, A. T. H.: Primary carcinoma of the liver in Malaya. Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie. 18: 644—647, 1955
106. MEINSMA, L.: Positie en taak van de Centrale Kanker-Registratie. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 100: 1252—1253, 1956
107. MEINSMA, L.: Kanker in cijfers. Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland. 7: 201—240, 1957
108. MEINSMA, L.: Sterfte aan kanker, 1957. Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland. 8: 287—297, 1958
109. MEINSMA, L.: Sterfte aan kanker, 1958. Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland. 9: 191—201, 1959
110. MEINSMA, L.: Sterfte aan kanker, 1959. Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland. 10: 323—333, 1960
111. MELICK, W. F. en J. J. NARYKA: Xenylamine (para-aminobiphenyl) bladder tumors in man. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 16: 277—283, 1960
112. MERKEL, H.: Geschwülste des Darmes. In: E. KAUFMANN: Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie. Berlin, Walter de Gruyter and Co. 11. und 12. Auflage. I: 1173—1207, 1956
113. MIKAT, B.: Geographical distribution of malignant neoplasms of the digestive organs in the Federal Republic of Germany in 1955. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 17: 397—400, 1961
114. MOERTEL, CH. G., M. B. DOCKERTY en A. H. BAGGENSTOSS: Multiple primary malignant neoplasms. Cancer. 14: 221—248, 1961
115. MOFFIE, D., Neuroloog-Psychiater op Curaçao: persoonlijke mededeling. 1960
116. MONTAGU, M. F. A.: Origins of the American Negro. Psychiatry. 7: 163—174, 1944
117. MOSBECH, J. en Aa. VIDEBAEK: On the etiology of esophageal carcinoma. Journal of the National Cancer Institute. 15: 1665—1673, 1955
118. MOSBECH, J.: The etiology of esophageal cancer. American Journal of Clinical Pathology. 26: 658—661, 1956
119. MOSBECH, J.: Genetic considerations in polyps and cancer of the gastro-intestinal tract. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 17: 302—306, 1961
120. MOSTOFI, F. K., R. V. THOMSON en A. L. DEAN: Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. Cancer. 8: 741—758, 1955
121. MÜHLBOCK, O.: De hormonale genese van het mamma-carcinoom. Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland. 4: 41—48, 1954
122. MÜHLBOCK, O.: Factoren in de genese van het mammacarcinoom. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 103: 53—56, 1959
123. MÜHLBOCK, O.: Vergelijkende beschouwingen over het mammacarcinoom bij mens en dier. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 103: 186—187, 1959
124. NINARD, B.: Tumeurs du foie. Paris, Le Français. 1950
125. OBERLING, CH.: What can experimentation teach us with regard to the geographical distribution of cancer? Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie. 18: 429—441, 1955

126. Panel on the aetiology of cancer of the bladder. The Seventh International Cancer Congress. London, 1958. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 16: 267—303, 1960
127. PAYMASTER, J. C.: Cancer of the buccal mucosa; a clinical study of 650 cases in Indian patients. *Cancer*. 9: 431—435, 1956
128. PAYMASTER, J. C.: Incidence and distribution of gastro-intestinal cancer in India. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 17: 330—332, 1961
129. PEDERSEN, E. en K. MAGNUS: Gastro-intestinal cancer in Norway. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 17: 373—379, 1961
130. PIYARATN, P.: Relative incidence of malignant neoplasms in Thailand. *Cancer*. 12: 693—696, 1959
131. PRATES, M. D.: On the etiology of primary cancer of the liver in the natives of Mozambique. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 13: 662—668, 1957
132. PRUDENTE, A. en D. BANDIERA: Distribution of gastro-intestinal cancer in South America. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 17: 342—346, 1961
133. Public Health Service. Federal Security Agency: Cancer Morbidity Series, 1—10 (Public Health Service Publications No 13, 65, 67, 112, 126, 152, 178, 216, 217, 244). Washington, D.C., U.S. Government Printing Office. 1950—1952
134. QUISENBERRY, W. B.: Gastro-intestinal cancer in Hawaii. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 17: 324—329, 1961
135. RAVEN, R. W.: Cancer of the oesophagus. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 14: 558—563, 1958
136. REES, W., Director of the World Mental Health Organization: persoonlijke mededeling. 1957
137. RHODES, K.: Two types of liver disease in Jamaican children. *The West Indian Medical Journal*. 6: 1—29, 73—93 en 145—178, 1957
138. RIJSSEL, TH. G. VAN: The increase of the death rate from cancer of the breast in the Netherlands. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 731, 1955
139. RIJSSEL, TH. G. VAN: Mortality from cancer of the breast in Great Britain and the Netherlands. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 101: 1515—1516, 1957
140. RIVAS ROZ, M.: Primitive malignant tumors of the liver. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 666—667, 1955
141. ROBERTS, J. C. en K. E. CARLSON: Hepatic duct carcinoma seventeen years after injection of thorium dioxide. *A.M.A. Archives of Pathology*. 62: 1—7, 1956
142. ROULET, F. C.: Anatomie pathologique du cancer primitif du foie. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 583—598, 1955
143. ROYCE, R. K. en L. V. ACKERMAN: Carcinoma of the bladder; clinical, therapeutic and pathologic aspects of 135 cases. *The Journal of Urology*. 65: 66—86, 1951
144. SANTA CRUZ, J. Z.: Cancer of the esophagus in the Philippines. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 14: 545—547, 1958
145. SAXÉN, E.: Report from the Finnish Cancer Registry. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 556—562, 1955
146. SAXÉN, E.: Gastro-intestinal cancer in Finland. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 17: 367—372, 1961
147. SCHAPIRO, M. M.: The geographical pathology of neoplastic disease in Honduras. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 486—491, 1955

148. SEGI, M.: Geographical and racial distribution of cancer of the breast. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 668—685, 1955
149. SEGI, M., S. FUJISAKU en M. KURIHARA: Geographical comparison of deaths from malignant neoplasms; a study of age-adjusted death rates for malignant neoplasms in various countries. *Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum*. 14: 591—598, 1958
150. SIERACKI, J. C.: Epidermoid carcinoma of the human prostate; report of three cases. *Laboratory Investigation*. 4: 232—240, 1955
151. SLOOTEN, E. A. VAN: Polyposis coli. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 97: 2343—2348 en 2400—2405, 1953
152. SLOOTEN, E. A. VAN: Over poliepen in de dikke darm. *Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland*. 5: 85—96, 1955
153. SOMMERS, S. C.: Endocrine changes with prostatic carcinoma. *Cancer*. 10: 345—358, 1957
154. SONG, Y. S.: Cirrhosis of the liver in sickle cell disease; report of a case with a review of the literature. *A.M.A. Archives of Pathology*. 60: 235—239, 1955
155. SONG, Y. S.: Hepatic lesions in sickle cell anemia. *The American Journal of Pathology*. 33: 331—351, 1957
156. STAEMMLER, M.: Die Geschwülste der Harnblase. In: E. KAUFMANN: *Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie*. Berlin, Walter de Gruyter and Co. 11. und 12. Auflage. II: 874—895, 1957
157. STEINER, P. E.: Cancer: race and geography; some etiological, environmental, ethnological, epidemiological, and statistical aspects in Caucasoids, Mongoloids, Negroids, and Mexicans. Baltimore, The Williams and Wilkins Company. 1954
158. STEINER, P. E.: World distribution of cancer and the etiological significance of racial studies. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie*. 18: 442—457, 1955
159. STEINER, P. E.: The etiology and histogenesis of carcinoma of the esophagus. *Cancer*. 9: 436—452, 1956
160. STEINER, P. E.: Cancer of the liver. In: D. H. COLLINS: *Modern trends in pathology*. London, Butterworth and Co. Ltd. 161—179, 1959
161. STEINER, P. E. en J. HIGGINSON: Cholangiocellular carcinoma of the liver. *Cancer*. 12: 753—759, 1959
162. STEINER, P. E.: Precision in the classification of cirrhosis of the liver. *The American Journal of Pathology*. 37: 21—47, 1960
163. STEINER, P. E.: Cancer of the liver and cirrhosis in Trans-Saharan Africa and the United States of America. *Cancer*. 13: 1085—1166, 1960
164. Stenen getuigen van honderd jaar Sint Elisabeth Gasthuis. Curaçao, N.V. Paulus Drukkerij. 1955
165. STEWART, F. W.: Tumors of the breast. *Atlas of Tumor Pathology*. 9. 34. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology. 1950
166. STEWART, F. W.: Ludwig Rehn (1849—1930). *Cancer*. 9: 431, 1956
167. STEWART, H. L.: Experimental cancer of the alimentary tract. In: F. HOMBURGER en W. H. FISHMAN: *The physiopathology of cancer*. New York, Hoeber-Harper. 3—45, 1953
168. STUART, K. L. en G. BRAS: Venous-occlusive disease of the liver in Barbados; case reports. *The West Indian Medical Journal*. 5: 33—36, 1956

169. SUERMONDT, W. F. en G. KORTHOF: Carcinoom van het colon en van het rectum. Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland. 5: 53—68, 1955
170. Symposion over de prognose en de behandeling van carcinoma mammae. Rotterdam, 1953. Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland. 3: 133—237, 1953
171. Symposium on geographical pathology and demography of cancer. Oxford, 1950. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 7: special number, 1951
172. Symposium on the development of mammary cancer. Amsterdam, 1955. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 12: 525—741, 1956
173. Symposium on cancer prevention. The Sixth International Cancer Congress. Sao Paulo, 1954. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 13: 1—166, 1957
174. Symposium on potential cancer hazards from chemical additives and contaminants to foodstuffs. Rome, 1956. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 13: 169—363, 1957
175. Symposium on cancer of the liver among African Negroes. Kampala, 1956. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 13: 507—873, 1957
176. Symposium on cancer in Africa, South of the Sahara. Leopoldville, 1956. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 13: 875—975, 1957
177. Symposium on geographical pathology of cancer of the esophagus. The Sixth International Cancer Congress. Sao Paulo, 1954. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 14: 545—569, 1958
178. Symposium on geographical pathology of gastro-intestinal cancer. Copenhagen, 1958. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 17: 283—400, 1961
179. TAKEDA, K.: Cancer of the stomach in Japan from the viewpoint of pathological anatomy. Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie. 18: 538—550, 1955
180. TAKEDA, K.: Statistics of cancer of the esophagus in Japan from the viewpoint of pathological anatomy. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 14: 564—569, 1958
181. TAKEDA, K.: Geographical pathology of cancer of the stomach in Japan. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 17: 316—323, 1961
182. THYS, A.: Report from malignant tumors observed at the laboratory of Stanleyville in African races. Acta, Unio Internationalis Contra Cancrum. 13: 971—975, 1957
183. TJOEN SIE FAT, H. C.: Onderzoek naar de sociaal-hygiënische toestand op de Bovenwindse Eilanden der Nederlandse Antillen. Academisch Proefschrift, Leiden. 1954
184. TOMLINSON, W. J. en L. A. WILSON JR.: Esophageal carcinoma in British West Indian and Panamanian Negroes; a study of the incidence, etiologic factors and pathologic anatomy in fifty cases. Archives of Pathology. 39: 79—80, 1945
185. TOTTEN, R. S., M. W. HEINEMANN, P. B. HUDSON, E. E. SPROUL en A. P. STOUT: Microscopic differential diagnosis of latent carcinoma of prostate. A.M.A. Archives of Pathology. 55: 131—141, 1953
186. Transactions of the Fifth Meeting of the International Society of Geographical Pathology. Washington, D.C., 1954. Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und Bakteriologie. 18: 379—950, 1955
187. TRIEGER, N., I. I. SHIP, G. W. TAYLOR en D. WEISBERGER: Cirrhosis and other predisposing factors in carcinoma of the tongue. Cancer. 11: 357—362, 1958

188. UTTLEY, K. H.: The cancer death rate in the coloured population of Antigua West Indies, over the last seventy years. *British Journal of Cancer*. 13: 153—163, 1959
189. VEENHUIZEN, J. J., destijds Waarnemend Hoofd van de Geneeskundige Dienst van het Eilandgebied Curaçao: persoonlijke mededeling. 1960
190. VELLIOS, F., S. G. GOONCHORN en P. SUVANATEMIYA: The relative frequency of tumors in Thailand (Siam). *Cancer*. 6: 188—191, 1953
191. Verslag van het Eilandgebied Curaçao, 1959. Curaçao, Drukkerij „De Curaçao-sche Courant” N.V. 1960
192. VINKE, B.: De megaloblastaire voedingsanaemie op Curaçao. *Academisch Proefschrift, Groningen*. 63—67, 1954
193. WAALER, E. en M. GRIMSTVEDT: The clinical diagnoses of the causes of death and their reliability. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*. 43 : 330—338, 1958
194. WAHI, P. N.: Diet and cirrhosis of the liver. *Archives of Pathology*. 47: 119—152, 1949
195. WARREN, S. en W. L. DRAKE: Primary carcinoma of the liver in hemochromatosis. *The American Journal of Pathology*. 27: 573—609, 1951
196. WASSINK, W. F.: De curatieve behandeling van endeldarmkanker door middel van electro-coagulatie en radiumbestraling. *Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland*. 5: 69—84, 1955
197. WASSINK, W. F.: De eenheid van experimentele en klinische research in de cancerologie. *Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland*. 8: 9—20, 1958
198. WASSINK, W. F.: Vooruitgang in de behandeling van kwaadaardige gezwellen. I. Algemene inleiding. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 103: 17—24, 1959
199. WASZINK, H. M., destijds Inspecteur van de Volksgezondheid van de Nederlandse Antillen: persoonlijke mededeling. 1960
200. WATLER, D. C., G. BRAS en H. G. McDONALD: The incidence of malignant neoplasms in Jamaica. *The West Indian Medical Journal*. 8: 249—261, 1959
201. WATSON, T. A.: Incidence of multiple cancer. *Cancer*. 6: 365—371, 1953
202. WATSON, W. L.: Cancer of the esophagus; some etiological considerations. *American Journal of Roentgenology*. 41: 420—424, 1939
203. WHEELER, J. D. en W. T. HILL: Adenocarcinoma involving the urinary bladder. *Cancer*. 7: 119—135, 1954
204. WHITFIELD, H. J.: Prostatism in the negro with clinical and pathological studies. *The Journal of Urology*. 64: 106—114, 1950
205. WIEBENGA, A. H.: Colitis ulcerosa non specifica. In: *Vorderingen der geneeskunst, 1949—1952*. Leiden, Universitaire Pers Leiden. 188—194, 1953
206. WIEBERDINK, J. en H. LOKKERBOL: De vooruitgang van de kankertherapie. IV. Kanker van de dikke darm. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 103: 112—113, 1959
207. WILLIS, R. A.: *Pathology of tumours*. London, Butterworth and Co. Ltd. Third Edition. 1960
208. WILSON, J. S. en R. TENNANT: Carcinoma of the colon; a 10-year study. *Cancer*. 11: 278—282, 1958
209. WOOLF, CH. M.: An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer*. 13: 739—744, 1960

210. Woordenlijst van de Nederlandse taal. 's Gravenhage, Staatsdrukkerij- en Uitgeverijbedrijf. 1954
211. WYNDER, E. L., I. J. BROSS en E. DAY: A study of environmental factors in cancer of the larynx. *Cancer*. 9: 86—110, 1956
212. WYNDER, E. L., S. HULTBERG, F. JACOBSSON en I. J. BROSS: Environmental factors in cancer of the upper alimentary tract; a Swedish study with special reference to Plummer-Vinson (Paterson-Kelly) syndrome. *Cancer*. 10: 470—487, 1957
213. WYNDER, E. L., I. J. BROSS en R. M. FELDMAN: A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer*. 10: 1300—1323, 1957
214. WYNDER, E. L., I. J. BROSS en T. HIRAYAMA: A study of the epidemiology of cancer of the breast. *Cancer*. 13: 559—601, 1960
215. WYNDER, E. L. en I. J. BROSS: A study of etiological factors in cancer of the esophagus. *Cancer*. 14: 389—413, 1961
216. YEH, S. en E. V. COWDRY: Incidence of malignant tumors in Chinese, especially in Formosa. *Cancer*. 7: 425—436, 1954
217. SAR, A. VAN DER: The occurrence of carriers of abnormal haemoglobin S and C on Curaçao. Academisch Proefschrift, Groningen. 1959
218. ZANEN, G. E. VAN: Expression of the S-haemoglobin gene on the island of Curaçao. Academisch Proefschrift, Groningen. 1962 (in bewerking)
219. MARSDEN, A. T. H.: The geographical pathology of cancer in Malaya. *British Journal of Cancer*. 12: 161—176, 1958

