

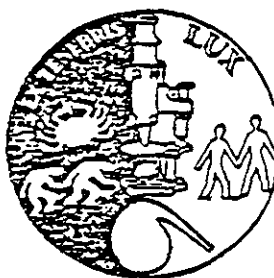
250

ELFDE  
JAARBOEK



VAN KANKERONDERZOEK  
EN KANKERBESTRIJDING IN NEDERLAND

1961



Eleventh Yearbook for Cancer Research and Fight against Cancer in the Netherlands

UITGEGEVEN DOOR  
DE VEREENIGING HET NEDERLANDSCH KANKERINSTITUUT  
MET STEUN VAN DE STICHTING KONINGIN WILHELMINA FONDS  
J. H. DE BUSSY - AMSTERDAM

F-125

## BIJ ASBESTOSIS PULMONUM

*Dr. M. Frenkel en Dr. H. de Jager*

### INLEIDING

Bij lijders aan asbestose van de long is bronchuscarcinoom tienmaal frequenter dan in een vergelijkbare leeftijdsgroep van de bevolking als geheel (zie (1)). Deze waarneming heeft er toe geleid dat men in deze gevallen tussen asbestose en het bronchuscarcinoom een oorzakelijk verband aanneemt. De recente literatuur bevat bovendien aanwijzingen dat ook andere tumoren bij asbestose vaker zouden voorkomen. Vooral bij de betrekkelijk zeldzame mesotheliomaten van de pleura, sommige ovariumgezwellen en bij de zeer zeldzame mesotheliomen van het peritoneum is een relatie met asbestose aan het licht gekomen. Een door ons waargenomen isoleerder met een mesotheliom van het peritoneum zal worden beschreven.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

De patiënt, een 46-jarige isoleerder, werkte vanaf zijn 16e jaar met asbest. Soms moest hij hierbij oude isolaties van huizen slopen, een zeer stoflig karvel. Desondanks hoestte patiënt vrijwel niet. Wel gaf hij des morgens wat helder slijm op. Enkele malen was hij aan een röntgenologisch onderzoek onderworpen, waarbij nooit longafwijkingen aan het licht zouden zijn gekomen. Sinds zijn jeugd rookte hij een pakje sigaretten per dag. Tot juli 1960 was hij volkomen gezond. Toen merkte hij op dat zijn buik in de loop van enkele weken dik was geworden. Opneming op de chirurgische afdeling van Prof. Dr. A. KUNNER in het Binnen-Gasthuis, Amsterdam, volgde.

Er werd een harde tumormassa in de onderbuik gevoeld terwijl het abdomen was opgezet. Bij laparotomie kwam 1 liter ascitesvocht te voorschijn terwijl op het pariëtale en viscerale peritoneum talrijke grote en kleinere tumoren werden gezien. Dr. R. VAN DAM, patholoog-anatoom van het Binnen-Gasthuis, stelde de diagnose: mesothelioma peritonei.

In december 1960 werd patiënt, die inmiddels last had gekregen van pijn en toenemende zwelling van de buik, voor palliatieve bestraling

in het Antoni van Leeuwenhoekhuis opgenomen. Bij het onderzoek viel op dat patiënt was vermagerd en een grijsbruine verkleuring van de huid had, vooral gelokaliseerd op voorhoofd, buik, aan de genitalia en in de lijnen van de handpalm. Deze pigmentaire deed aanvankelijk denken aan de ziekte van Addison. Er werden echter geen slijmvliespigmentaties gevonden en de bloeddruk was nagenoeg normaal: 110/90 mm Hg. Ook het mineraalspectrum (natrium 139,5 m eq/L., kalium 4,8 m eq/L., chloride 86 m eq/L. en bicarbonaat 30,4 m eq/L.) was meer in overeenstemming met chlorideverlies ten gevolge van braken dan met bijrietschorsinsufficiëntie. In de longen werden noch bij fysisch noch bij röntgenologisch onderzoek afwijkingen gevonden. Wel vond collega Dr. Boorgaard in het sputum vormsels die op asbestvezels geleken, echter geen tumorcellen. De buik was sterk opgezet en bevatte ascites alsmede enkele grote tumormassa's.

In de urine, waaraan het spoorlijk gewicht t.g.v. de uitdroging 1016 bedroeg, werd noch eiwit noch glucose gevonden. Er bestond een geringe urubillourie. In het sediment werden enkele witte doch geen rode bloedcellen gezien. De bezinking bedroeg 67 mm en het hemoglobinegehalte slechts 9,4 g%. Het witte bloedbeeld (leukocyten 9900/mm<sup>3</sup>, staakernigen 1%, segmentkernigen 82%, lymfocyten 11%) was nagenoeg normaal.

Patiënt overleed cachectisch. De klinische diagnose luidde: mesothelioma peritonei bij (latente) asbestose van de longen.

#### SAMENVATTING SECTIEBEVINDINGEN (S. 3114)

Er was een matige voedingstoestand. De huid was bruin verkleurd, de huid van de onderbuik toonde een bruinzwarte kleur t.g.v. lokale estraling. In de buikholt bevond zich, verdeeld over loketten, 2 liter eldiergeel, iets slijmig vocht. Het gehele peritoneum parietale en viscerale was bedekt met grijswit, wat slijmig, vast tumorweefsel, dat op de darmen een tot 1 cm dikke laag vormde (fig. 1). Boven en achter de laas werden vuistgrote tumormassa's gevonden. Hierin bevonden zich net geel, slijmig vocht gevulde cysten. Ook het omentum majus was in tumorplaat veranderd terwijl lever, milt en maag door een dikke morlaag waren bedekt.

Bij het openknippen van de tractus intestinalis bleek dat het slijmvlies intact was. Oppervlakkig in de lever werden tumorhaarden gevonden, waarbij men de indruk kreeg dat deze door groei van buitenaf waren ontstaan (fig. 1). Er was in de buik- of bekkenorganen geen aanwijzing vinden dat het tumorproces buiten de peritoneale holte was ontstaan. Er werden metastasen gevonden in para-aortale lymfklieren en in de lymfklieren van het kleine bekken en van de liezen.

In de linker pleuraholte werd 1 liter geelbruin, iets troebel vocht gevonden terwijl de basis van de linker onderkwab slecht ontplooid was. Vaks bestonden geen vergroeiingen. In de rechter pleuraholte was vrij veel vocht; rechtsomder waren enkele vergroeiingen tussen de pleuraladen. De longen wogen 1300 gram, voelden iets vaster aan dan normaal en waren daarbij tevens licht emfysemateus. De pleura was een witte verdikte (fig. 1). Het insnijden van de longen ging wat stug. Het revlak was grijsstoud met een iets bruine bijtint, en toonde talrijke zwarte

plekjes. Aan de bifurcatie van de trachea werden een tweetal grotere delen door tumor ingenomen lymfklieren gevonden. De bronchustakken werden tot ver perfect opengesloopt. Hierbij werden geen afwijkingen gevonden. Het diafragma toonde links en rechts aan de bovenzijde hyaline verdikkingen. Tumorweefsel was macroscopisch niet herkenbaar. Het hart woog 260 gram en toonde geen afwijkingen.

#### MICROSCOPIE

Het tumorweefsel uit de buikholt is opgebouwd uit middelgrote, matig polymorfe, kubische tot platte cellen, die vaak onregelmatige spleten bekleden (fig. 2). Er is infiltrerende groei, o.a. in het diafragma, waarbij er ook een enkel tumorplekje wordt gevonden aan de bovenzijde van het diafragma. De metastasen in de lymfklieren tonen hetzelfde beeld als het tumorweefsel in de buikholt.

De longen tonen een matig emfyseem en talrijke fibrosehaarsjes, soms ook grotere gebieden van fibrose, waarin talrijke, met kool- en ijzerpigment beladen cellen en kransvormige halter- of knutsvormige, plantend-bruine lichaampjes (asbestlichaampjes) worden gevonden (fig. 3). Ook zijn er kleinere, vaak dubbelbrekende vezels. In de alveoli treft men vele met kool- en ijzerpigment beladen cellen aan terwijl ook vrij in de alveoli en op plaatsen zonder fibrose, asbestlichaampjes worden gevonden. De pleura is licht fibrus; de pleuradekcellen tonen matige tot sterke polymorfie (fig. 4), zijn soms ook iets gewaakt en dan niet van tumor te onderscheiden (fig. 5), terwijl rechts basaal in lymfspleten van de pleura cellen worden gevonden die zeker als tumorcellen geluid moeten worden (fig. 6). In bronchustakken en -takjes is soms metaplasie en polymorfie van het epitheel herkenbaar terwijl verspreid in de longen haarsjes worden gevonden, veelal slechts enkele alveoli groot, waar polymorfe cellen alveolaarschotten bekleden (fig. 7). Het celtype komt daarbij overeen met dat van de tumor in de buikholt. Deze haarsjes zijn niet speciaal gebonden aan plaatsen waar asbestlichaampjes worden gevonden. Er worden geen grote tumorhaarden in de long gevonden. In een enkele longtubusklier is een asbestlichaampje aanwezig. Elders in het lichaam, met name in milt, lever, abdominale lymfklieren en in tumorweefsel in de buikholt, worden geen asbestlichaampjes of vezels gezien. Wel vallen op de sterke hemoxidatie van de milt en de stapeling van ijzer in Kupffercellen van de lever. Helaas is de huid van de patiënt niet onderzocht; mogelijk moet de bruine verkleuring ook aan sinterosis worden toegeschreven.

#### Bespreking

Zowel uit preventief als uit sociaal oogpunt is het belangrijk indien een maligne tumor als beroepsziekte wordt herkend. Wat is het verband tussen mesothelioma peritonei en asbest? Een kleine uitweiding over asbest is hier op zijn plaats (8, 2).

Reeds in de oudheid kende men asbest, een vezelachtig materiaal voor een groep minerale met lange buigzame vezels, die zich voor spinnen en weven leken en volkomen onbrandbaar waren. De Grieken maakten hiervan pijpen voor de olifanten in hun tempels, de Romeinen vermoedde dat de bijwaden van de webestekken onbrandbaar waren.

aan van de overleden niet te verontreinigen met de as van schepwiel. P. VAN DER LINDEN  
zou hebben vermeld, dat slaven door de bewerking van asbest ziek werden. Zowel van  
KARL DE GROEN als van KARL DE VIJFDE bestaat er een legende, dat de kelzer om op  
zijn gansen iedruk te maken, het tafelkleed in het brandende ligardvuur wierp om het er  
dan weer onbeschadigd uit te laten halen. Kennelijk wordt hier op asbest gezinspeeld, dat  
destijds kostbaar was als „de perlen van Indië“.

Hoewel het eerste herkende geval van longasbestose uit 1900 dateert (zie (1)), is het  
gevaar van asbeststof pas omstreeks 1930, zowel door de sterke verzekeringsmaatschappijen  
als door diigenen die voor de veiligheid in fabrieken en bedrijven verantwoordelijk zijn,  
algemeen erkend.

De chemische samenstelling van asbest wisselt met de vindplaats. De  
belangrijkste bestanddelen zijn Si, Fe, Mg en Ca. In de vorige eeuw nam  
het gebruik van asbest sterk toe. Er werden grote asbestdopen ontdekt  
in Canada en Zuid-Afrika. De tegenwoordige toepassingen van asbest  
zijn legio; men denke slechts aan het begrip „eternit“ en aan frictie-  
platen en rem schoenen in auto's.

*Libestose van de longen* is een ernstige ziekte, die soms in 1 tot 10 jaar  
onder verschijnselen van kortademigheid, cyanose en insufficiëntie van  
de rechter hartkamer tot de dood leidt. De diagnose wordt gesteld op de  
betroepene anamnese (het contact met asbest is soms maar zeer kort), het  
kenmerkende röntgenbeeld met vlekig-streepige schaduwtekening in  
de ondervelden van de longen en op het aantonen van asbestlichaampjes  
in het sputum. Dit zijn asbestvezels, bekleed met een laagje ijzerthoudend  
wit, dat zich met Berlijn's blauw kleurt.

Bij ongeveer 13 procent van de asbestosislijders komen pijnlijke „asbestwasten“ van de  
palmaire zijde van de hand voor. In deze wassen bevinden zich asbestvezels. In een enkel  
geval is maligne degeneratie van zulk een was waargenomen.

Soms wordt een grijsbruine verkleuring van de huid vermeld waarvan de aard niet is  
opgehelderd.

Er blijken echter ook talrijke asymptomatische gevallen te bestaan.  
Groene beschreef in 1933 de eerste gevallen van *bronchuscarcinoom*  
bij asbestosis (zie (2)). In 1942 vermeldde HARE het eerste Nederlandse  
eval (3). De latente periode, die verloopt tussen het eerste asbestcon-  
tact en het bronchuscarcinoom is gemiddeld 23 jaar (1).

In enkele publicaties, die zich met dit aspect van asbestose bezighou-  
den, worden naast bronchuscarcinomen ook gevallen van *mesothelioma*  
*pleurae* vermeld. VAN DER SCHOOER wijdt in 1938 een mededeling aan  
et mesothelioma pleurae bij asbestose (4). In een publicatie van WAGNER  
n medewerkers (5) worden 43 gevallen beschreven, die de schrijvers in  
orte tijd waarnamen bij asbestcontacten in het mijngebied van Zuid-  
frika. De gemiddelde latente periode tussen eerste contact en het mani-  
st worden van de tumor is hier langer dan bij het bronchuscarcinoom,  
nelijk 30-40 jaar.

In 1934 werd door LACHEN een autopsie van een asbestpatiënt be-  
heven bij wie het peritoneum bezaaid was met tumorknobbels, die  
oor een primaire *peritoneumtumor* werden gehouden (6). In de longen  
n deze patiënt werden geen maligne veranderingen gevonden. Naar  
inleiding van de voordracht van VAN DER SCHOOER over mesothelioma  
leurae, vroeg SCHORNAGEL zich af, of een mesothelioma peritonei, dat  
ij had waargenomen bij een isoleerder met asbestose, met deze laatste

aanboeking in oorzakelijk verband kon staan (4). KRAM (7) vermeldt  
een reeks van 30 patiënten met asbestose, die in The London Hospital  
warel opgenomen en aldaar ad exitum waren gekomen (13 vrouwen,  
15 mannen). Veertien patiënten hadden longcarcinoom (10 mannen,  
4 vrouwen). Negen vrouwen en 1 man hadden ovariumcarcinomen of  
peritoneale tumoren. In minstens 4 van deze gevallen kon de bron van de  
tumoren van het peritoneum niet in het ovarium worden gezocht. Het  
gelokte niet om in de buiktumoren asbestvezels aan te tonen. De latente  
periode na het eerste asbestcontact was in deze groep buiktumoren langer  
dan voor het bronchuscarcinoom, namelijk meer dan 30 jaar. Het is  
opvallend, dat onze patiënt eveneens 30 jaar na het begin van het asbest-  
contact ziek is geworden. Ook WAGNER et al. vermelden in de grote  
serie pleuramesotheliomen een geval van mesothelioma peritonei (3).

Het is moeilijk voor te stellen dat de combinatie van asbestose met  
mesothelioma peritonei, gezien in het licht van de bovenvermelde waar-  
nemingen, een toevallige zou zijn. De vraag is op welke wijze asbestose  
na zulk een lange latente periode tot buiktumoren aanleiding kan geven.  
Worden asbestvezels op de duur naar de buikholte verplaatst, zijn wel-  
licht opgeloste bestanddelen uit deze vezels op afstand carcinogeen of  
betreft het hier slechts een zeer ongevoelbaar metastaseringstype van niet-  
herkende bronchuscarcinomen of pleuramesotheliomen? In enkele geval-  
len is doorgroei van een pleuragezwel door het diafragma waargenomen.  
Anderzijds heeft men bij asbestose in de milt en in de abdominale lymf-  
klieren wel eens asbestvezels gevonden. Veel frequenter is de aanwezig-  
heid van asbestvezels in de ontlasting van asbestosislijders (door inslikken  
van sputum). Men kan zich voorstellen dat deze microscopisch dunne  
naaldjes de darmwand kunnen passeren. In het geval van LACHEN is  
asbest, hoewel microscopisch niet zichtbaar, röntgenspectrografisch in het  
mesotheliomaweefsel aangenomen (6).

In ons eigen geval werden noch in de buikholte noch in lever of milt  
asbestlichaampjes of vezels gevonden. Er was doorgroei in het dia-  
fragma waarbij men de indruk kreeg dat deze doorgroei van onder-  
af had plaats gevonden. Slechts op een enkel plekje werd microscopisch  
duidelijk herkenbaar tumorweefsel aan de bovenzijde van het diafragma  
gevonden. Ook werd, met name rechts onder, tumor in lymfplexen van  
de pleura visceralis gevonden terwijl het bedekkend pleuramesothel  
sterke polymorfe tronde en soms gewoekerd was, waarbij differentiatie  
van tumor niet mogelijk bleek. Een primair (of gelijktijdig) ontstaan van  
het tumorproces in de pleuraholte was niet uit te sluiten alhoewel de  
macroscopische bevindingen hiervoor niet pleiten.

In de longen zelf werden haardjes gevonden waar polymorfe kubische  
cellen alveolairschotten bekleedden. Ook hier stonden we voor de moe-  
lijkheid deze haarden te interpreteren: metastatisch, primair of gelij-  
ktijdig ontstaan? De hemosiderose van de milt en van de lever (en mooge-  
lijk ook van de huid) kon niet verklaard worden (verband met bloedclinkjes  
in de long of met het ijzer uit de asbestvezels?).

#### Conclusie

Uit de literatuur blijkt dat bij sterke verontreiniging van de inademings-

licht met asbeststof, na 3-10 jaar een ernstige ventilatoire insufficiëntie kan ontstaan, die soms tot de dood leidt. Bij de overlevenden bestaat na gemiddeld 23 jaar een grote kans op bronchuscarcinoom en na 20-40 jaar op mesotheliomen van pleura en/of peritoneum.

Op grond van deze gegevens achten wij het verband tussen het mesothelioma peritonei van onze patiënt en zijn beroep (isolceerder) welhaast zeker.

Deze waarneming is nogmaals een aanwijzing om bij patiënten met tumoren een nauwkeurige beroepsanamnese op te nemen.

### Summary

#### MESOTHELIOMA PERITONEI IN ASBESTOSIS PULMONUM

A case is presented of a 46-year-old patient in whom in July 1960 a mesothelioma of the abdominal cavity was found. The man had worked during 30 years in an atmosphere contaminated with asbestos (insulation material). Clinically nor roentgenologically there were signs of asbestosis. The patient died half a year later.

At autopsy a grey-white tumour mass in the abdominal cavity covering the serosal layers was found (fig. 1) and a litre of silny fluid. There was no primary tumour in the intestinal tract or in the other abdominal organs. There was ingrowth in the liver (fig. 2) and the diaphragm. In the left pleural cavity one litre of fluid was found and at the right lower side of the lungs there were adhesions between the pleural layers. There was some emphysema, anthracosis and fibrosis of the lungs and slight thickening of the visceral pleural layer (fig. 3). The parietal pleural layer of the diaphragm showed hyaline thickening but macroscopically no tumour growth. The bronchial tree did not show pathological lesions. In the retroperitoneal lymph nodes, in the inguinal lymph nodes and in the hilar lymph nodes of the lung tumour deposits were found.

Microscopically the tumour tissue of the peritoneal cavity and of the lymph nodes was composed of pleomorphic flat or cuboidal cells forming clefts and tubules and sometimes papillary formations (fig. 4). There was infiltrating growth among others in the diaphragm and microscopically small tumorous foci were found at the upper side of the diaphragm. In the lung, besides fibrosis, emphysema, anthracosis and cells laden with iron pigment, many asbestos bodies were found (fig. 5). The somewhat thickened pleural layer was covered in many places by pleomorphic cells (fig. 6), sometimes showing proliferation and then becoming indistinguishable from tumour cells (fig. 7). In a few lymph vessels of the pleural layer, namely at the right lower side, tumour cells were found (fig. 6). In the bronchial tree there were small areas of metaplasia and pleomorphism of cells whereas in the lung tissue itself many foci were found in which alveolar septa were covered by pleomorphic cells of the same type as were found in the tumour tissue of the peritoneal cavity (fig. 7). These areas were not bound to areas with asbestos bodies. Most times they involved only a few alveoli. Nowhere in the lung large tumours were found. In a hilar lymph node of the lung an asbestos body was seen. Nowhere else in the other organs asbestos bodies were found.

A remarkable fact was the haemodiorrhesis of the spleen. Also the Kupfer cells of the liver contained iron pigment. No microscopy of the skin which showed a brown pigmentation was done. Possibly this pigmentation was also caused by haemodiorrhesis.

Concluding, the combination of asbestosis of the lung and a mesothelioma of the peritoneal cavity was observed. The macroscopic impression was that the peritoneal cavity was primarily involved. We could not, however, with certainty exclude a primary (or concomitant?) involvement of the pleural cavity, whereas microscopically many small tumours in the lung were found. These could be explained as metastases of the peritoneal tumour as well as primary (or concomitant?) tumours.

Referring to this case and the case described in the literature it is concluded that the causal relationship between asbestosis and mesothelioma peritonei is very probable. The explanation, however, remains obscure.



Fig. 1 Bovenanzicht stukje darmpakket (opengedrukt), doorsnede lever en stukje dunne darmpakket + tumor, stukje long met kas verdikte pleura.

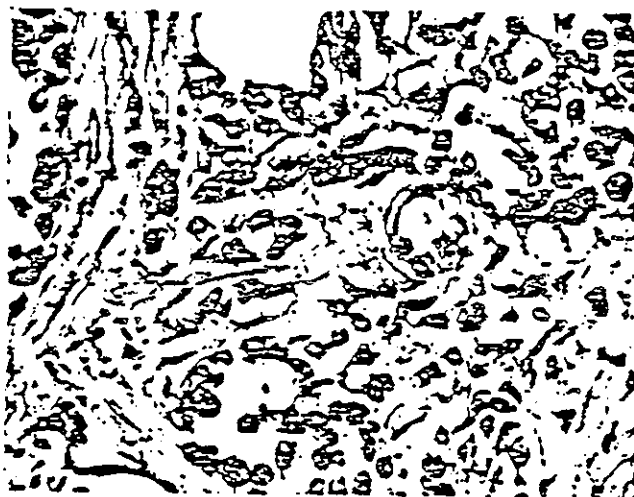


Fig. 2  
Microscopisch beeld van de tumor  
uit de buikholte.



Fig. 3  
Long met asbestlichaampjes.



Fig. 4  
Polymorf pleura-endothel (?)

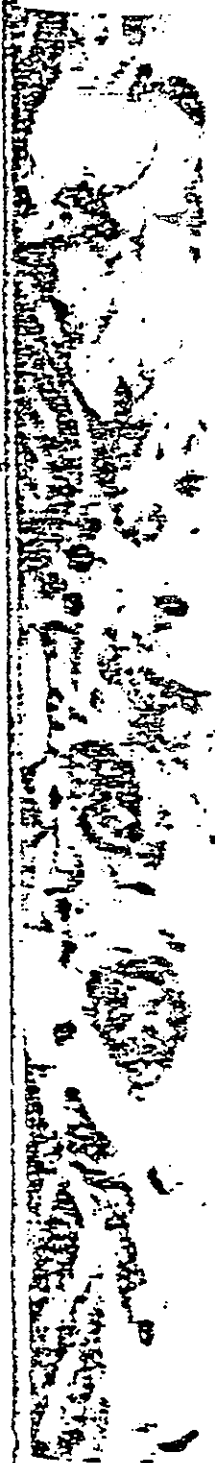


Fig. 6 Tumoreellen in





Fig. 5 Gewoekerd polymorf pleura-endothel (?)



Fig. 7 Tumorhaardjes in longatvcoli.

- 1 BOHLIG, H.
- 2 HAMPE, J. F.
- 3 HAMPE, J. F.
- 4 SCHOOT, H.
- 5 WAGNER, J.
- 6 LEICHER, F.
- 7 KEAL, E. E.

sch beeld van de tumor  
uite.

stelsellichaampjes.

ura-endorhezi (?)

Fig. 6 Tumorezellen in lymfospieren in de pleura visceralis.



### *Literatuur*

- 1 BOHLIG, H. / G. JACOB / H. MÜLLER  
Die Asbestose der Lungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960
- 2 HAMPE, J. F.  
Stof en stoflongen. Dissertatie, Amsterdam, 1960
- 3 HAMPE, J. F.  
N.T.v.G. 100 - 1956 / 1956
- 4 SCHOOT, H. C. VAN DER  
N.T.v.G. 102 - 1125 / 1958
- 5 WAGNER, J. C. / C. A. SLEGGS / P. MARCHAND  
Brit. J. Industr. Med. 17 - 160 / 1960
- 6 LEICHER, F.  
Arch. Gewerbepath. 13 - 382 / 1954
- 7 KEAL, E. E.  
Lancet. II - 1211 / 1960