



Theodoor van Leeuwen (1876-1952)

Vigfús Sigurdsson, dermatoloog

Prof. dr. Theodoor Marius van Leeuwen was de eerste hoogleraar dermatologie in Utrecht. Van Leeuwen studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Utrecht waar hij ook promoveerde op een proefschrift getiteld *Herhaalde sectio caesarea*. Na enkele jaren als huisarts hebben gewerkt, ging hij zich specialiseren in dermatologie in Berlijn, Hamburg en Parijs. In 1914 werd Van Leeuwen aangesteld als assistent op de afdeling chirurgie van het Academisch Ziekenhuis in Utrecht. Hij werd daar verantwoordelijk voor de behandeling van patiënten met huid- en geslachtsziekten want voor 1919 waren de huid- en geslachtsziekten onderdeel van de chirurgie in Utrecht. Wegens maatschappelijke ontwikkelingen en sterke toename van geslachtsziekten in alle landen van Europa vond men een benoeming van een hoogleraar dermatologie en het opzetten van een eigen afdeling dermatologie in Utrecht noodzakelijk. Daarop volgde op 12 maart 1919 zijn benoeming tot hoogleraar Huid- en Geslachtsziekten aan de Rijksuniversiteit van Utrecht en op 17 mei 1919 aanvaardde van Leeuwen zijn ambt met het uitspreken van een rede: *Over den invloed van het zonlicht op de gezonde en op de zieke huid*. Deze leerstoel was de eerste aan een rijksuniversiteit in Nederland. Tevoren was alleen aan de Gemeente-Universiteit van Amsterdam een dergelijke leerstoel gevestigd, vanaf 1898 bezet door prof. dr. Mendes da Costa.

Het wetenschappelijke werk van Van Leeuwen concentreerde zich vooral rondom geslachtsziekten en hun bestrijding. In de periode van Van Leeuwen verschenen 13 proefschriften, waarvan 6 handelden over geslachtsziekten, 2 over allergie bij



huidziekten, 2 over röntgenbestraling bij huidziekten en 3 over diverse andere onderwerpen. Van de overige 126 publicaties hadden 51 als onderwerp geslachtsziekten.

Van Leeuwen nam ontslag om gezondheidsredenen in 1945 en werd opgevolgd door prof. dr. J.J. Zoon. Van Leeuwen overleed op 8 oktober 1952 op 75-jarige leeftijd.

CLINISCHE LESSEN.

OVER HUIDKANKER,

DOOR

Prof. Dr. Th. M. VAN LEEUWEN, *te Utrecht.*

(MET EEN PLAAT.)

Onder de pogingen, die alom met groote scherpzinnigheid en hardnekkigheid worden ondernomen om een inzicht in de pathogenese van den kanker te krijgen, neemt sedert jaren het experimenteel onderzoek de voornaamste plaats in, en de studie van de morphologie der kankercel, bij proeven op dieren en in weefsel kweeken, zoowel als het chemische onderzoek van de stofwisseling dezer cellen hebben veelbelovende perspectieven geopend. Dit mag evenwel geen reden zijn voor den clinicus zijn taak te vergeten, om bij den mensch zijn waarnemingen systematisch voort te zetten; want nog steeds houd ik de uitspraak van DE VRIES voor juist: „dat voor elk afzonderlijk orgaan, allicht zelfs voor elk afzonderlijk type van carcinoom, gezocht moet worden naar oorzaak en behandeling. Wij hebben behoefte aan nauwkeurig detailwerk” 1). En welk orgaan biedt zulke gunstige voorwaarden als de huid voor het waarnemen van het beginstadium van het carcinoom en van de factoren, die op het ontstaan van invloed zijn?

Op grond van deze overwegingen wil ik ditmaal met U niet één enkel ziektegeval als punt van uitgang voor mijn klinische les behandelen, maar eenige beschouwingen houden naar aanleiding van 360 gevallen van huidkanker, welke in de 15-jarige periode tusschen 1920—1935 in de kliniek en polycliniek werden gezien.

Talrijke vragen op het gebied van de pathogenese van den kanker wachten nog op antwoord; en hoewel ik ervan overtuigd ben, dat dit antwoord niet te verwachten is van statistische gegevens, kan het stellen van vragen en het toetsen van de waarde van hypothesen ook door de studie van een reeks van klinische waarnemingen misschien ertoe bijdragen, op sommige punten eenig licht in de duisternis te brengen. „The sense of limitation with the cool, persistent effort to pierce the barrier at its weakest spot: this is science” (A. FLEXNER). In verband met het doel, om de 360 waargenomen gevallen van huidkanker te beschouwen telkens in verband met een ander facet van het kankervraagstuk, wil ik deze op verschillende wijzen groepeeren.

1) Uiterlijk vóórkomen (type van efflorescentie).

In hoofdzaak zijn twee types te onderscheiden: a) *ulcus rodens*; b) *tumor* (fig. 1 en 2).

Plaat 141
(voorzijde),
fig. 1 en 2.

Bij het *ulcus rodens* begint de *nécrose* der carcinoomcellen reeds in een zeer vroeg stadium der ontwikkeling, zoodat de nieuwvorming gewoonlijk slechts met eenige moeite te herkennen is

1) *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 73, I, No. 7, 1929.

als een licht-verheven wal aan den rand der ulceratie; bij het tumortype blijft de nieuwvorming veel langer intact als een duidelijk zichtbare, dikwijls ronde papel, soms met een meer-papillomateus uiterlijk.

	♂	♀	totaal
ulcus rodens	128	83	211
tumor	105	44	149

2) Het beloop der huidkankers is in talrijke gevallen gekenmerkt door de oppervlakkigheid daarvan, door de langzame progressie en herhaaldelijk door een neiging tot gedeeltelijke spontane genezing. Deze eigenschappen zijn vooral eigen aan het type ulcus rodens; het is dan ook niet te verwonderen, dat zoo-velen onzer patiënten zich pas langen tijd na het begin der afwijking ter onderzoek aanmelden. Het prototype van oppervlakkigheid en goedaardigheid is wel het carcinoma superficiale cicatrisans.

Aan het andere einde der gamma van variëteiten staat het carcinoma cutis, dat reeds na enkele weken tot maanden een belangrijken omvang heeft bereikt met destructie der onderliggende weefsels; bijna altijd is dit het gezweltype.

De vraag, die zich aan ons opdringt of het wel juist is, al deze neoplasmata, met zulk een verschillend uiterlijk en gedrag, als carcinoom te beschouwen, meen ik bevestigend te moeten beantwoorden. Hierbij liggen de moeilijkheden, die opgelost moeten worden, ten deele op klinisch, ten deele op histologisch terrein. Op klinisch terrein, omdat het in het beginstadium van ontwikkeling van een huidkanker bijna onmogelijk kan zijn, deze als zoodanig te herkennen; gelukkig behoeft het uiterlijk der efflorescenties en vooral de vroegtijdige necrose van een deel van het neoplasma, zooals dit bij het type ulcus rodens het geval is, gewoonlijk niet veel twijfel over te laten. Bij het type tumor daarentegen is gewoonlijk de snelle en infiltrerende groei beslissend voor de diagnose. De moeilijkheid op histologisch terrein is misschien het beste te omschrijven met de vraag: nog niet? of: reeds? carcinoom? — of anders geformuleerd: hoe onderscheiden wij histologisch den aard, „de potentie” van een cel, wanneer deze kwaadaardig wordt? „De moeilijkheid ligt hierin, dat wij de vroege carcinoomstadiën niet kunnen herkennen” (DE VRIES). Daartoe behoeft de clinicus dan ook zeker geen poging te doen. Bij de groepeerings der huidkankers heb ik dan ook die afwijkingen buiten beschouwing gelaten, die de bodem zijn, waarop zich in een zeker percentage carcinoom ontwikkelt en welke de clinicus gaarne prae-carcinoom noemt, zooals leucoplakie, cornu cutaneum, keratoma senile, morbus BOWEN; eveneens morbus PAGET mammillae, omdat deze vorm van huidkanker mijns inziens behoort tot de metastatische huidkankers, hier uitgaande van de borstklier. Maar wel heb ik in mijn beschouwingen opgenomen als carcinoma basocellulare de beginnende, oppervlakkige vormen daarvan, ook al omdat deze bij eenzelfde patiënt op de ééne plaats

Plaat 141
(voorzijde),
fig. 3.

benigne kunnen blijven en op een andere plaats te eenigertijd maligne worden i) (zie fig. 3).

3) Voor dezelfde vraag zien wij ons gesteld, zoodra wij de histologie der huidcarcinomen vergelijken; want wat een groot verschil bestaat er in de structuur van een oppervlakkig carcinoma basocellulare en van een carcinoma planocellulare of parelcarcinoom, met het carcinoma spinocellulare als tusschenschakel! Moeten wij deze alle als carcinoom beschouwen? Ik meen: zonder twijfel.

Is dan het verschil in graad van kwaadaardigheid, in neiging of potentie, behalve in het beloop (clinisch gedrag) niet tevens te herkennen aan het histologische beeld? of met andere woorden is niet het betrekkelijk goedaardige, oppervlakkige carcinoom zonder metastases steeds een basocellulair carcinoom? en het snelwoekerende, in de omgeving doordringende en metastase-vormende carcinoom steeds een spino- of planocellulair carcinoom? zoodat men uit het beloop reeds de histologische diagnose zou mogen afleiden?

Ons materiaal geeft het volgende antwoord: onderzocht zijn:

		basocell.	spinoc.	planoc.
ulcus rodens	81	66	7	8
tumor	72	11	15	46

4) Aantal huidkankers bij eenzelfden patiënt.

Bij de meeste patiënten ontwikkelde zich maar één carcinoom. Slechts in 26 gevallen werden verscheiden carcinomen bij denzelfden patiënt gezien, of tegelijkertijd of achtereenvolgens met tusschenpoozen ontstaan (meestal na verwijdering van de voorgaande exemplaren, doch op een andere plaats; dus niet de recidieven ter plaatse.

Daarvan kwamen alle carcinomen in het gelaat voor bij 17 patiënten, en wel bij

10 patiënten	2 exemplaren;
4 "	3 "
2 "	4 "
1 "	6 "

Onder hen hadden 5 tuberculosis cutis ter plaatse der kankers, nog niet of reeds volkomen genezen.

In 5 gevallen kwamen van de 2 carcinomen één voor in het gelaat en het tweede aan de oorschelp of in de omgeving daarvan.

In 1 geval 2 carcinomen in het gelaat en 1 aan het scrotum.

1 Man had een 5-tal, 1 vrouw een 30-tal exemplaren van carcinoma superficiale, waarvan er geleidelijk eenige in tumoren overgingen.

Bij één man ontwikkelde zich een gezwel op beide handruggen.

Voorzoover histologisch onderzoek der verschillende kankers werd verricht, behoorde het vinden van een verschillende histolo-

1) Ter vermindering van misverstand wil ik hieraan toevoegen, dat ik met het trekken van deze grenslijn tusschen: reeds carcinoom of atypische epitheelwoekering, nog-niet-carcinoom niet bedoel, een meening uit te spreken over het vraagstuk, of carcinoomcellen op een gegeven oogenblik als zoodanig ontstaan of dat epitheelcellen geleidelijk tot carcinoomcellen worden.

gische structuur tot de uitzonderingen; slechts 3 × werd bij denzelfden patiënt een basocellulair en een planocellulair type gevonden.

5) Leeftijd.

Omtrent den leeftijd, waarop de patiënten zich wegens huidkanker voor behandeling aanmeldden, geeft onderstaande tabel ons inlichtingen:

	♂	♀	totaal		
20—30 jaar	4	2	6	(1.5%)	} = 21 %
30—40 „	9 (t2)	8	17	(4.7%)	
40—50 „	31 (t3)	23 (t1)	54	(15%)	
50—60 „	57 (t1)	22 (t2)	79	(22%)	
60—70 „	64 (t2)	33 (t2)	97	(27%)	} = 79%
70—80 „	48 (t2)	34	82	(23%)	
ouder	20	5	25	(7%)	

Hierbij is op te merken, dat niet in mindering is gebracht de tijdsduur sinds het begin van de afwijking, zoodat deze tabel geen nauwkeurige inlichtingen geeft omtrent den leeftijd, waarop de kanker is begonnen; maar voor een globaal overzicht is dit niet van beteekenis, zooals blijken kan uit de onderstaande cijfers: van de 270 gevallen, waarin de duur van bestaan der huidkankers eenigszins nauwkeurig bekend is, bestonden er

41 korter dan 1/2 jaar;
30 sinds 6—12 maanden;
61 sinds 1—2 jaar;
73 sinds 2—5 jaar;
36 sinds 5—10 jaar;
29 langeren tijd.

6. Localisatie	♂	♀	totaal	
Neus	49 (t1)	39 (t4)	88	} = 279 + 10 gev. van ca. multipl. in het gelaat = 289
Wangen	40 (t5)	23 (t1)	63	
Slaapstreek	26 (t1)	11	37	
Voorhoofd	6	12	18	
Ooghoeken	17	13	30	
Oogleden	9	3	12	
Bovenlip	2	2	4	
Lippenrood	23	1	24	
Kin	2	1	3	
Oorschelp	23 (t1)	0	23	
Behaarde hoofd	0	5	5	
Hals	4 (t2)	0	4	
Romp	4	6	10	
Armen	2	0	2	
Handen	5	2	7	
Beenen	4	0	4	
Penis	12	—	12	
Vulva	—	4	4	

$$228 + 122 = 350 + 10 = 360$$

(t = ontstaan op den bodem van lupus).

Hoewel een getal van 360 huidkankers ongetwijfeld veel te klein is om aan de waarneming daarvan het recht te ontleenen tot het vormen van een meening omtrent de pathogenese van den huidkanker, behoeft het toch ook niet daarvan geheel te weerhouden; immers, dergelijke overzichten van grooteren en kleineren omvang toonen zooveel overeenkomst in talrijke opzichten, dat ons

overzicht als deel van een grooter geheel beschouwd mag worden, mits een berekening in percentages achterwege blijft.

Ik meen dan ook, aan de bij deze 360 gevallen verkregen waarnemingen eenige beschouwingen te mogen vastknoopen, welke zich zullen bewegen telkens om één der volgende centrale punten:

- a) In hoeverre zijn de factoren, die tot kanker leiden, in hoofdzaak van algemeen-constitutioneelen aard?
- b) In hoeverre zijn deze te zoeken in de constitutie van de huid?
- c) Welke zijn de plaatsbepalende factoren van exogenen of endogenen aard?

Bij het overzien van de gevallen van huidkanker worden wij allereerst getroffen door een eigenschap, die men misschien niet zou verwachten bij carcinoom, namelijk de betrekkelijke goed-aardigheid. De duur van het bestaan voordat de patiënt zich voor behandeling aanmeldt, bedraagt gewoonlijk vele maanden tot zelfs vele jaren; de onder de huid liggende weefsels worden slechts in een klein deel der gevallen aangevreten; metastases in de regionale lymphklieren zijn zeldzaam, evenals het ontstaan van recidieven na verwijdering door excisie of bestraling. Door vroegtijdige necrose der kankercellen komt in een aantal gevallen gedeeltelijke genezing tot stand (ulcus rodens). Het is waarschijnlijk, dat zulk een langdurig stadium van betrekkelijke goed-aardigheid, waarin de kwaadaardigheid wel histologisch te herkennen is, maar nog niet geheel tot uiting kan komen, eveneens in andere organen voorkomt; van den M. PAGET mammillae weten wij, dat de metastases in de epidermis gewoonlijk gedurende jaren worden voorafgegaan door verschijnselen, die veroorzaakt worden door een met ulcus rodens vergelijkbare afwijking van het epitheel der melkklier of van de uitvoergangen daarvan. Ook in de prostata zijn analoge waarnemingen beschreven.

Argumenten om aan factoren van algemeen-constitutioneelen aard een belangrijke beteekenis voor de pathogenese der huidkankers toe te schrijven, zijn niet te vinden. De patiënten behooren zeer dikwijls tot de „krasse oudjes”; onder de 360 patiënten is mij er geen bekend, die tevoren of later aan carcinoom van eenig ander orgaan geleden heeft. Het tegelijkertijd of successievelijk ontstaan van verscheiden huidkankers behoort tot de uitzonderingen (zie blz. 4772); en waar multiple exemplaren voorkomen, is de beteekenis van huid-constitutioneelen en van plaatsbepalende factoren dikwijls grooter te achten.

Op den factor „erfelijkheid” is onvoldoende gelet om deze in het geding te kunnen brengen.

Dat aan de huidconstitutie beteekenis te hechten is, is reeds waarschijnlijk wegens het feit, dat 79 pCt. pas na het 50e jaar verschijnt en zelfs 94 pCt. na het 40e jaar. De gesteldheid der huid immers is geen constante grootheid, maar deze doorloopt een ontwikkelingsgang van de geboorte af tot het senium toe, welke ontwikkeling normaal eindigt met den (zeldzamen) physiologischen dood. De huid van de pasgeborenen verschilt in kleur, in functie en in reactie op schadelijke agentia van die in de puberteitsjaren, in de graviditeit, in het climacterium en in het senium;

en deze ontwikkelingsgang wordt mede bepaald door erfelijkheidsfactoren. Het gebruik van den term: „naevus tardus” is ons bekend en het op hooger leeftijd tot gelding komen van een aangeboren eigenschap is een volkomen aanvaardbaar begrip, al is ons het wezen daarvan geheel onbekend. Maar deze gang van evolutie en involutie doorloopt de huid in normale omstandigheden in onderlinge harmonie der samenstellende weefsels; en al wordt de huid op hooger leeftijd rimpelig door veranderingen in cutis en epidermis (tengevolge waarvan niet alleen uiterlijk en consistentie veranderen, maar bijvoorbeeld ook congenitale anomalieën zooals mollusca fibrosa, die op jongeren leeftijd nauwelijks verheven zijn, als ronde tumortjes boven de omgeving uitpuilen) toch moeten er bijzondere factoren bestaan, die dit evenwicht verstoren en tot het ontstaan van kanker bijdragen.

Gewoonlijk is aan de huid daarvan niets aantoonbaar en komen de huidhankers voor in een omgeving, die geen enkele verandering toont, welke niet in overeenstemming is met den leeftijd der patiënten. Een uitzondering daarop — waar dus wél pathologische veranderingen in de overige huid bestaan — vormen de volgende gevallen.

	♂	♀	totaal
Keratosis senilis	13	3	16
Tuberculosis cutis	10	5	15
Röntgenatrophie	1	1	2
Radiumatrophie (+ lupus erythem.)	—	1	1
Litteeken brandwond	—	2	2
Ulcus cruris	1	—	1
Naevus pigm.	1	1	2
Andere cong. anomalie	2	—	2
	28	13	41

Dit beteekent, dat er slechts in 41 gevallen met eenige zekerheid de toestand van de huid pathologisch was vóór het carcinoom; want de gevallen, waarin een of ander letsel zou zijn voorafgegaan, zijn onvoldoende betrouwbaar (zelfs als wordt medegedeeld, dat het carcinoom ontstaan is precies op de plaats, waar vóór 6 jaar een injectienaald werd ingestoken wegens neuralgiebehandeling).

Het is ook niet geoorloofd, uit het voorkomen van bepaalde factoren in de pathogenese van sommige huidkankers (zooals de invloed van zon, regen en wind bij de „Seemannshaut” of „Farmer-skin”) te besluiten tot het bestaan derzelfde factoren in al die gevallen, waarin daarvan niets te bespeuren is buiten de kankerplek.

Van de bovengenoemde 41 gevallen verdienen enkele groepen onze bijzondere aandacht. Vooreerst die der kankers, welke zich ontwikkeld hebben op den bodem van tuberculosis cutis, of nog actief met verschijnselen van ontsteking, of reeds jarenlang volkomen genezen met litteekenvorming. Het aantal, 15, is wel niet zoo groot; maar het percentage lupuslijders, bij wie zich carcinoom ontwikkelt, wordt geschat op 3—9 pCt. in verschillende instituten; en meermalen ontwikkelen zich successievelijk meer carcinomen op verschillende plaatsen. Beide feiten maken

bijzondere factoren waarschijnlijk, die daarbij werkzaam zijn. Waarschijnlijk is één dezer factoren te vinden in de omstandigheid, dat bij de necrose van lupusinfiltraten in de cutis kleine, diepe ulcera ontstaan, die zich niet sluiten door de vorming van bindweefsel uit de omgeving, welke tengevolge van het ontstekingsproces daartoe nog niet in staat is. Zodoende wordt het ulcus tot diep in de cutis bekleed met epidermis en vindt men na genezing van den lupus epidermisspruiten in volkomen abnormale verhouding tot de — eveneens pathologisch-veranderde — cutis der omgeving. Het is niet aan twijfel onderhevig, dat het normale evenwicht tusschen deze beide lagen der huid verstoord is.

Zulk een dysharmonie, op geheel andere wijze, is aannemelijk bij de atrophie tengevolge van Röntgenbestralingen, na genezing van brandwonden en bij de „zeemanshuid”, bij welke afwijkingen de epidermis gereduceerd is tot één enkele of tot enkele lagen van cellen, die bovendien neiging toonen tot hyperkeratosis, en bij welke de cutis veranderd is in een vaatarm bindweefsel van plompe structuur. In deze omstandigheden kunnen potenties der epidermiscellen tot uiting komen, welke in normale, harmonische verhoudingen latent blijven. Op één bijzonderheid wil ik nog wijzen, namelijk op de lange periode, welke kan liggen tusschen de litteekenvorming en het begin van den kanker; zoo bijvoorbeeld carcinoom in een litteken van tuberculosis cutis, welke sinds 40 jaar genezen en onbehandeld was.

Ook hierin ligt een aanwijzing, dat er een geleidelijke en langdurige voorbereiding is geweest voor het scheppen van die omstandigheden, waarin de in elke epidermiscel aanwezige latente potenties tot actie geprikkeld worden, waarbij plaatsbepalende factoren de voornaamste beteekenis hebben.

Al valt er uit de besproken (ten deele onvolledige) waarnemingen weinig positiefs af te leiden, dit ontslaat den huidarts, die zoozeer in de gelegenheid is om het ontstaan van kanker en de geneeslijkheid daarvan waar te nemen, daarom allerminst van den plicht, zijn waarnemingen met groote nauwkeurigheid en zoo uitvoerig mogelijk te verrichten en te boek te stellen, ook al moet hij overtuigd zijn, dat het kankervraagstuk door clinische waarnemingen niet tot zijn oplossing gebracht zal kunnen worden; daarvoor zijn de te beantwoorden vragen teveel van principieelen aard en staan te dicht bij het raadsel van het leven zelf.

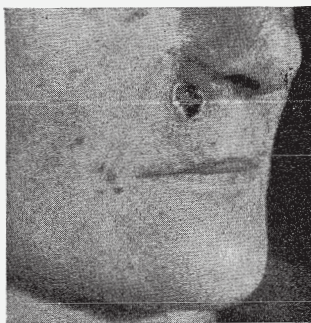


Fig. 1. Vrouw, 52 jaar.
Ulcus rodens.



Fig. 2. Man, 43 jaar.
Carcinoma spinocellulare
in 6 weken ontstaan.

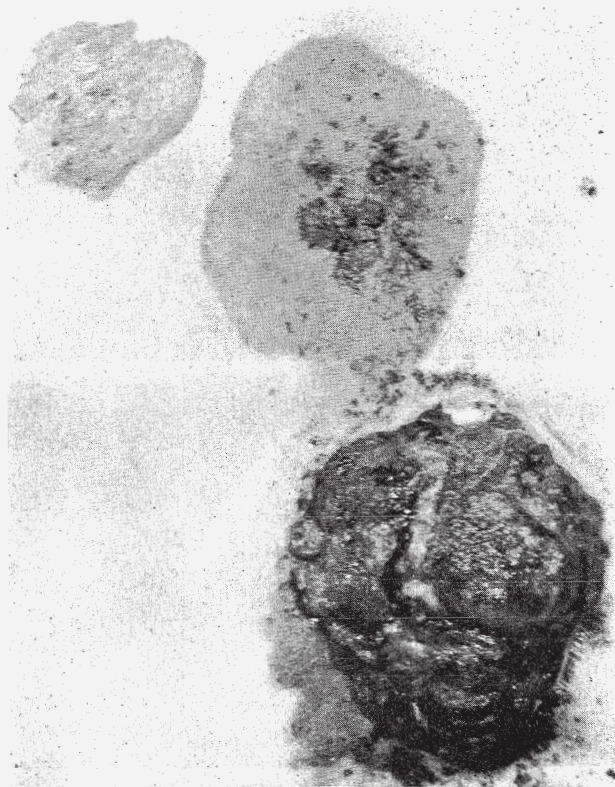


Fig. 3. Vrouw, 60 jaar. Carcinoma cutis multiplex
superficiale cicatrisans + tumor.

TH. M. VAN LEEUWEN, OVER HUIDKANKER.

(Plaat No. 141, voorzijde).