

# Enkele hedendaagse kankerproblemen \*)

door F. Duyvensz

Alle wetenschappelijke inspanningen ten spijt moet de kanker heden ten dage helaas nog steeds worden aangemerkt als een der grote gesels die de mensheid treffen.

Dankbaar mogen wij zijn dat de pharmacopee ons enige middelen ter beschikking heeft gesteld, die het mogelijk maken, het lijden der kankerpatiënten iets te verzachten. De vooruitgang der narcologie heeft het voorts de chirurg mogelijk gemaakt meer doeltreffend in te grijpen, mede door de uitbreiding der kennis op zijn gebied. Ook hebben de inzichten op het gebied der medische physica en chemie zich dusdanig gewijzigd, dat behandeling met Röntgenstralen, radium, radio-actieve isotopen etc. dikwijls redding vermag te brengen. Trots dat alles behoeft men slechts zelf kankerpatiënten te hebben moeten behandelen om diep onder de indruk te zijn gekomen van hun vaak zo treurige lijden. Eerst recht begrijpt men dan, hoe overal ter wereld zo intens wordt gezocht naar middelen, die deze ziekte zouden kunnen genezen of liever nog: voorkómen.

Reeds uit de grijze oudheid zijn beschrijvingen van ziektegevallen tot ons gekomen, die onmiskenbaar de indruk vestigen, dat dit kanker-gevallen moeten zijn geweest. Tot het begin der 19e eeuw lagen de kankerproblemen uitsluitend binnen het gebied van de internist en de chirurg. Dank zij de verbetering van het microscoop en de verfijning van de histologische techniek kon men zich op den duur echter een beter inzicht verschaffen in de morphologische details van de tumoren. Met enige trots mogen wij hier even herinneren aan het feit, dat het onze grote landgenoot *Anthony van Leeuwenhoek* was, die als eerste een microscoop construeerde, hiermede de eerste steen leggende voor de latere, uiterst geperfectioneerde microscopen, waarmede het mogelijk werd, de histologische en pathohistologische veranderingen in de weefsels te bestuderen.

De uitkomsten van deze onderzoekingen beheersten lange tijd vrijwel alleen de inzichten in het kankerprobleem; in de oncologie was de terminologie van de patholoog-anatoom de gebruikelijke. Dat men er echter langs de weg van het morphologische onderzoek alleen niet kon komen, zou reeds kunnen blijken uit een brief, die de beroemde Zwitserse physioloog *Friedrich Miescher* in 1890 schreef aan de niet minder beroemde anatoom *His*, waarin hij o.a. zegt: „Das Mikroskop lässt einen . . . gewiss oft im Stich.” Inderdaad waren er tal van factoren, waardoor men niet bij machte was, met behulp van microscopisch onderzoek alléén een afdoende verklaring te geven.

Het kankeronderzoek werd meer op experimentele leest geschoeid, toen men tegen het einde van de 19e eeuw met de bestudering der tu-

\*) Naar een voordracht, gehouden voor het Ned. Tandh. Genootschap, 29 Maart 1951.

moren bij dieren begon en het H a n a u gelukte, tumoren van de ene rat op de andere over te brengen. Later gelukte dit aan J e n s e n ook bij muizen. Deze vondst was daarom van zo groot belang, omdat bleek, dat deze gezwollen in bijna alle opzichten te vergelijken waren met de kwaadaardige neoplasmata bij de mens. Om de tumoren van proefdier op proefdier over te brengen bleek de aanwezigheid van levende tumorcellen een absolute voorwaarde te zijn; celvrije extracten waren onwerkzaam. Wat hierbij zo belangrijk was, is het feit dat het tumortransplantaat met de daarop volgende continue groei van deze tumoren het bewijs leverden van hun werkelijk autonome karakter, waarbij de ontwikkeling als het ware uitging van het binnenste der tumoren. Tevens bleek hierbij dat het resultaat van de groei van zo'n transplantaat voor een groot deel ook afhing van de plaats waar het was aangebracht, n.l. of deze zó was gekozen, dat het proefdier hier een voldoende ondersteunende structuur van bindweefsel-stroma alsmede een voldoende bloedtoevoer ter beschikking kon stellen.

In 1911 gelukte het aan R o u s, bepaalde vormen van sarcoom bij vogels over te brengen door middel van celvrije extracten dezer tumoren; later toonde S h o p e aan, dat hij met celvrije extracten van papillomen deze tumoren bij katoenratten onderling kon overbrengen.

Toen men in staat bleek, bij bepaalde laboratorium-dieren kanker-gezwollen naar behoefte over te planten en men dus steeds proefdieren op dit gebied ter beschikking kon hebben, rees natuurlijk de vraag, in hoeverre de erfelijkheid voor de kanker van invloed zou kunnen zijn. Het feit, dat fysieke kenmerken van levende organismen (planten en dieren) volgens een bepaalde formule erfelijk zijn, werd in 1865 door M e n d e l ontdekt. De delen der cel, die deze erfelijke kenmerken in zich sluiten, zijn de in de celkern gelegen chromosomen. Zij doen zich in het microscopische beeld als staafjes van verschillende vorm voor en ofschoon men weet, dat zij niet alleen de overbrengers van erfelijke eigenschappen zijn, gelooft men, dat ieder staafje een erfelijke factor in zich draagt.

Het is de bijzondere verdienste van B o v e r i geweest, te hebben gevonden, dat ieder levend wezen steeds hetzelfde aantal chromosomen bezit. Zo bevatten de mannelijke en de vrouwelijke kiemcellen van de mens er 24. Wanneer deze bij de conceptie zich verenigen, bevat een cel op zeker ogenblik dus 48 chromosomen. Ieder der chromosomen deelt zich in tweeën en de helften migreren naar de tegenover elkaar gestelde polen van de primitieve cel. Deze gaat zich nu in twee cellen delen, die tenslotte elk weer het normale somatische aantal chromosomen bevatten, evenals alle volgende cellen.

Aan verschillende eigenschappen, zoals de kleur van het bont of van de veren, kan men nagaan hoe erfelijke factoren over een bepaald kenmerk heersen. Wanneer een witte haan van zuivere stam paart met een witte hen, eveneens van zuivere stam, dan zijn de afstammelingen alle wit. Wanneer een zwarte haan uit een zuivere stam paart met een zwarte hen van zuivere stam, dan zijn alle nakomelingen zwart. Wanneer echter een witte haan paart met een zwarte hen, dan is de gene-

ratie, die hieruit voortkomt, samengesteld uit witte, zwarte en grijze dieren (z.g. hybriden). Wanneer twee grijze groepen gaan paren, dan zijn de nakomelingen wit, zwart of grijs in de verhouding 1 : 1 : 2 (wet der hybridisatie).

Loeb en Slye nu behoorden tot de eerste onderzoekers die zich bezighielden met de vraag in hoeverre erfelijke factoren van invloed zijn bij het overbrengen van kanker. Na 30 jaren moeizame arbeid gelukte het Slye door inteelt een zuivere muizenstam te verkrijgen, waarvan de afstammelingen zeer ontvankelijk waren voor kanker, terwijl door selectie een ander deel dezer muizen tegen de ziekte resistent bleek. De ontwikkeling van deze muizenstammen door inteelt bleek voor de onderzoekers van groot belang omdat het hen in staat stelde met dieren te werken, waarvan bepaalde eigenschappen bekend waren. Het bleek, dat minstens 20 generaties van broeder-zuster-paring vereist werden voordat een muizenstam als homozygeen kon worden beschouwd. Door zeer zorgvuldige selectie kreeg men muizenstammen, waarvan de vrouwelijke nakomelingen in 85-90% der gevallen borstkanker vertoonden, terwijl bij de resistente stam slechts 1 % borstkanker optrad. Bij deze onderzoeken trad nóg een merkwaardig feit op de voorgrond, n.l. dat de erfelijkheid van borstkanker in hoofdzaak overging op de vrouwelijke leden der stammen. Waarschijnlijk moest deze eigenschap worden toegeschreven aan een extra-chromosomale overervings-factor.

Als de voor kanker ontvankelijke muis paarde met een resistente muis, ontstond een hybride generatie waarbij geen kanker optrad. Liet men hybride muizen paren met andere hybride kankermuizen, dan ontstond weer kanker bij ongeveer één vierde van de vrouwelijke nakomelingen.

Na een lange serie van kruisingsproeven kwam Slye tot de conclusie dat de neiging tot kankervorming bij de muis een recessief karakter draagt, d.w.z. dat op den duur de factoren voor de kankergroei onderdrukt worden. Ofschoon Little en Strong konden aantonen dat de overbrenging van kanker bij muizen niet zo eenvoudig was als Slye het voorstelde, blijkt toch geregeld dat erfelijke factoren hierbij een belangrijke invloed uitoefenen.

Zoals gezegd kregen niet alle vrouwelijke dieren van de ontvankelijke stam kanker; omgekeerd bleek kanker ook wel een enkele maal bij dieren van de resistente stam te kunnen optreden. Het genoemde percentage van 85 % borstkanker bij de vrouwelijke muizen uit de gevoelige stam kon tot nagenoeg nul worden teruggebracht, wanneer kort na de geboorte der dieren de ovaria werden weggenomen. Omgekeerd wakte de injectie van vrouwelijke geslachtshormonen, i.c. follikel-extract, bij mannelijke muizen borstkanker op, terwijl deze normaliter nooit aan de ziekte leden, zelfs niet wanneer zij tot de voor kanker gevoelige stam behoorden. Hier is het dus duidelijk, dat de ontwikkeling van dit type van kanker afhankelijk is van een oorzaak, die niet in rechtstreeks verband staat met aan de cel gebonden erfelijke factoren, doch ook met extra-cellulaire invloeden. Deze specifieke om-

standigheid is waarschijnlijk het gevolg van de invloed van bepaalde hormonen op de kankerontwikkeling.

In verband hiermede moge ik terloops herinneren aan het feit, dat men de laatste tijd opnieuw aandacht heeft geschonken aan de vraag of er verband bestaat tussen suikerziekte en kanker. Immers, suikerziekte is ook terug te brengen tot de werking van hormonen, met name insuline.

Beatson constateerde op grond van zijn in 1905—1908 verrichte onderzoekingen dat borstkanker bij jonge vrouwen een sneller verloop had dan bij oude vrouwen. In aanmerking genomen het biologische verschil tussen beide groepen, berustende op de functie van het ovarium, concludeerde hij hieruit dat de mogelijkheid bestond, dat de groei van borstkanker door invloeden van het ovarium werd gestimuleerd. Daarom verwijderde hij de ovaria bij *jonge* vrouwen die aan borstkanker leden en vond, dat de groei van de borstkanker hierna merkbaar afnam. Dit resultaat deed de vraag rijzen of men ook niet op andere wijze de ovariële functie zou kunnen elimineren en zo kwam men er toe, bij de behandeling van het mamma-carcinoom der vrouw mannelijke geslachtshormonen, z.g. androgene stoffen, dus a.h.w. de antagonisten der vrouwelijke hormonen, toe te passen. Met de toediening dezer stoffen (3000—3600 mg. testosteron-propionaat per maand) trachtte men de productie der oestrogene stoffen te onderdrukken. Het bleek dat bij twee derde der aldus behandelde patiënten algemene subjectieve verbetering plaats vond, terwijl objectief beschouwd in 25 % der gevallen verbetering scheen te zijn opgetreden. (Een bezwaar van de toediening van androgene stoffen is echter de remmende werking op de functie van de voorkwab der hypophyse, zodat oedemen optreden door water- en zoutretentie).

Door verschillende waarnemers werd intussen geconstateerd, dat prostaat-kanker bij gecasteerde personen nagenoeg niet voorkomt. Huggins heeft getracht bij kanker van de man de ziekte te beïnvloeden door het wegnemen van de testikels en/of de toediening van vrouwelijke geslachtshormonen. Hij vond dat de meeste van de aldus behandelde patiënten verbetering vertoonden en dat zij minstens vijf jaren vrij van actieve kanker bleven.

Hieruit blijkt dus dat exogene factoren mede van grote invloed zijn en dat niet uitsluitend sprake is van eenvoudige onophoudelijke celdeling. Uit het bovenstaande rijst de vraag of in de samenstelling der hormonen in het lichaam een oorzaak voor het ontstaan van kanker kan worden gezocht en in welke samenhang zij hun invloed uitoefenen.

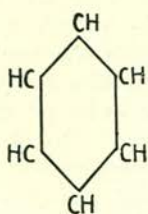
Het was Pott, die in 1775 een artikel publiceerde over het grote aantal huidkankers, dat hij bij schoorsteenvegers had waargenomen. De huizen werden destijds verwarmd door middel van een zachte steenkoolsoort, die grote hoeveelheden roet in de schoorstenen deed afzetten. Het aantal schoorsteenvegers, dat aan huidkanker leed was zó opvallend, dat men van „schoorsteenvegerskanker” sprak. Pott nu zocht verband tussen de roetafzetting op de huid en deze vorm van kanker.

Ongeveer een eeuw geleden begon de industrie zich door het invoeren van allerlei machines sterk te ontwikkelen en opnieuw werd de aandacht getrokken door het feit, dat een vreemde vorm van huidkanker optrad, nu bij katoenspinners, welke veel gelijkenis vertoonde met die der schoorsteenvegers. De spinners bij wie deze kanker voornamelijk optrad, bedienden een bijzondere soort grote katoenspin-machine, die in Engeland „muilnier-machine” werd genoemd. Vandaar dat deze vorm van kanker als „mulespinners-cancer” bekend stond. Voor het smeren dezer machines werd een vrij ruwe soort olie gebruikt, die om de in werking zijnde machine dikwijls rondspatte, zodat zich geregeld druppeltjes afzetten op de kleren en de huid van de arbeiders die de machines bedienden. Dit deed de Duitse medicus *Volkman* vermoeden dat hierin een oorzaak van de huidkanker bij deze werklieden kon zijn gelegen.

Een juist antwoord op bovengenoemde problemen vermocht men lange tijd niet te geven totdat de Japanner *Yamagiwa* trachtte een chemische stof te vinden, waarmede hij vrijwel naar willekeur kanker bij proefdieren kon opwekken, zodat hij voortdurend aan kanker lijdende proefdieren in het laboratorium beschikbaar had. Naar aanleiding van de mededelingen van *Pott* en *Volkman* constateerde hij dat zowel het roet (koolteer) als de ruwe olie behoorden tot de grote groep der polycyclische koolwaterstoffen. Daarom nam hij proeven met een andere stof, die ook tot deze groep behoort, n.l. teer. Op de oren van konijnen smeerde hij lange tijd achtereen ruwe teer en inderdaad ontwikkelden zich op deze oren wrat-achtige tumoren, die later tot uitgesproken kankergezwellen werden. Het lag nu voor de hand dat men de teer en de teerproducten op hun kankerwekkende eigenschappen ging bestuderen. Toen men later de beschikking kreeg over apparaten waarmede men ultra-violette stralen kon opwekken, bleken deze van groot gemak. Men had n.l. ontdekt, dat bepaalde z.g. „carcinogene” teercomponenten een typische fluorescentie vertonen; door middel van beschouwing met ultra-violet licht was men nu in staat die stoffen uit te kiezen, van welke samenstelling men geleerd had, dat zij meer of minder sterk kankerwekkend waren. Met behulp van deze methode vond men, dat de basis van deze carcinogene stoffen het *anthraceen* was (zie formule 2), een combinatie van benzolkernen. De gewone *benzol* (benzeen, zie formule 1) bleek het fundament van deze stoffen te zijn. Benzol bestaat uit zes koolstofatomen, die elk aan een waterstofatoom geketend zijn. Gezamenlijk worden zij voorgesteld als een zespuntige formatie (een z.g. ring). Voegen zich nu drie van deze ringen in een reeks samen, dan ontstaat de stof *anthraceen*.

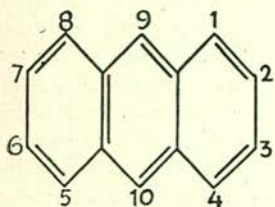
Meestal worden ter vereenvoudiging de letters C (koolstof) en H (waterstof) weggelaten en, voor de identificatie, de positie van de koolstofatomen willekeurig vervangen door cijfers (als in formule 2). De toevoeging van een benzolring in de stelling 1:2 levert een zwakke carcinogene stof op, n.l. *benzanthraceen*, maar de toevoeging van nog een benzolring in de stelling 5:6 geeft een zeer sterk carcinogene stof:

BENZOL (BENZEEN)

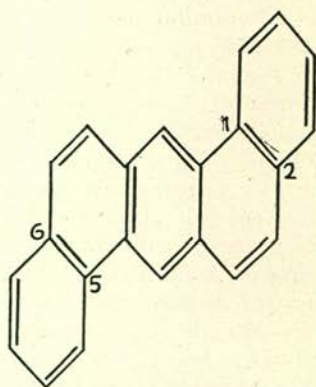


Benzeen  
formule 1

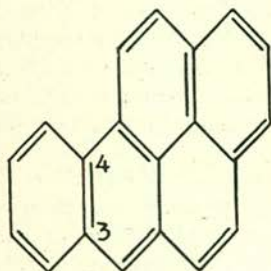
CARCINOGENEN



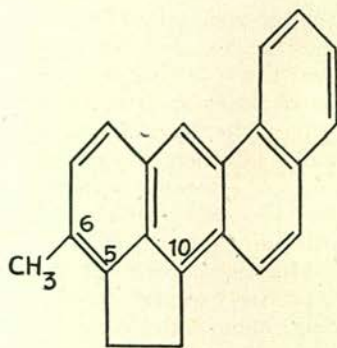
Anthraceen  
formule 2



Dibenzanthraceen  
formule 3

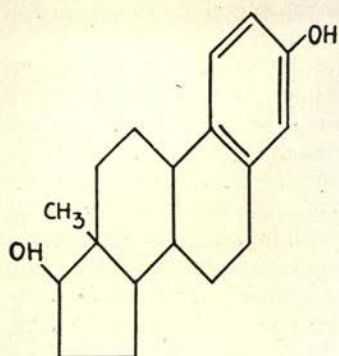


Benzyrene  
formule 4



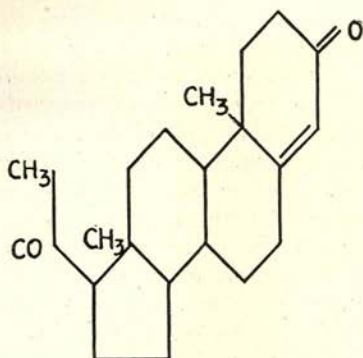
Methylcholanthreen  
formule 5

## HORMONEN

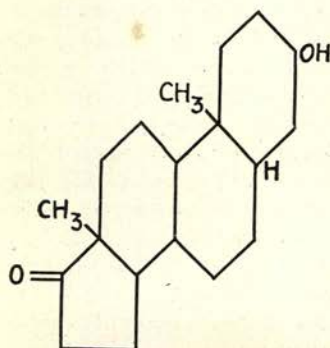


Oestradiol  
formule 6

Vrouwelijke Geslachtshormonen



Progesteron  
formule 7



Androsteron  
Mannelijk Geslachtshormoon  
formule 8

*dibenzanthraceen* (formule 3). Door een groepering van vier benzolringen en toevoeging van een vijfde ring in de 3:4-positie slaagden C o o k en H e w e t t er in een stof uit koolteer te isoleren en later synthetisch op te bouwen, die *benzpyrene* werd genoemd en die een der meest actieve van alle kankerverwekkende koolwaterstoffen bleek te zijn (formule 4). Eén van de allersterkste leden van deze groep is het *methylcholantreen* (formule 5).

Wanneer men nu na deze uiteenzetting op het gebied der carcinogene koolwaterstoffen de structuurformules van de vrouwelijke geslachtshormonen *oestradiol* (formule 6) en *progesteron* (formule 7) en die van het mannelijke geslachtshormoon *androsteron* (formule 8) nagaat, dan ziet men hoe groot de gelijkenis tussen de natuurlijk voorkomende geslachtshormonen (steroiden) en bovengenoemde kankerverwekkende

chemische stoffen is. Gezien deze gelijkenis zou men zich zelfs kunnen voorstellen, dat een geringe afwijking bij de vorming der geslachts-hormonen reeds oorzaak zou kunnen zijn, dat een carcinogene stof in het lichaam zou worden gevormd en verspreid, welke stof in staat zou zijn, op een speciaal gepreädisponeerde plaats kanker te verwekken.

In verband met de zojuist vermelde formules van cancerogene stoffen is het wellicht nuttig, de aandacht te vestigen op het vraagstuk of roken als een oorzaak tot het ontstaan van bronchus-carcinoom kan worden beschouwd (zie ook T.v.T. pag. 45, 1949). W y n d e r en G r a h a m onderzochten 684 lijdens aan bronchuscarcinoom. Zij kwamen tot de slotsom dat 1,3 % der zieken niet rookten en dat omgekeerd niet alle zware rokers per se het slachtoffer van deze ziekte behoeven te worden. Er bleken echter duidelijke aanwijzingen te zijn dat overmatig roken gedurende lange tijd en vooral het inhaleren van sigarettenrook (misschien is dit aanvechtbaar) een belangrijke factor vormt voor het ontstaan van bronchus-carcinoom. Sigaren en pijptabak schijnen minder prikkelende stoffen te bevatten. Speciaal het papier en wellicht ook de verschillende stoffen, die voor het „sausen” van de sigaretten-tabak worden gebruikt schijnen bij het verbranden *benzpyrene* (formule 4) vrij te maken, een stof dus die carcinogene eigenschappen bezit. Een factor van belang schijnt voorts het vele roken binnenskamers te zijn, alsook het geregelde verblijf in ruimten, waar vele rokende mensen bijeen zijn (vergaderlokalen!). In deze met tabaksrook bezwangerde ruimten krijgen de aanwezigen bij iedere ademhaling een grote hoeveelheid rook naar binnen. Gelijk bekend kan iedere langdurige slijmvliesprikkel tot carcinoom aanleiding geven, maar wanneer deze prikkel wordt uitgeoefend door stoffen die als kankerverwekkend bekend staan, ligt het voor de hand dat de kansen voor het ontstaan van kanker stijgen.

Uit de beschrijving der genetische experimenten leerden wij dat het mogelijk is, bij selectieve inteelt de neiging tot kankervorming zó te beïnvloeden, dat bv. 80—90 % der vrouwelijke dieren borstkanker kregen. B i t t n e r nu verwijderde bij een in hoge mate kankergevoelige muizenstam de pasgeborene muisjes direct, d.w.z. nog vóór de eerste voeding, van de moeder-muis. Hij liet deze muisjes voeden door een moeder-muis, die tot een zeer resistente stam behoorde. Het bleek, dat bij deze muisjes — ofschoon afkomstig van de zeer gevoelige stam — geen kanker optrad. Op grond van deze resultaten vroeg men zich af, of de moedermelk — zowel bij de mens als bij deze proefdieren — eventueel een carcinogene factor kon bevatten. Inderdaad bleek een zodanige factor in de melk van de eerstgenoemde moeder-muis aanwezig te zijn, die dus met de voeding op de nakomelingen zou worden overgebracht. Men spreekt dan ook van de „melkfactor”.

Bij elkaar genomen hebben wij hier dus te maken met drie belangrijke factoren: 1e genetische invloeden, 2e de melkfactor en 3e de invloeden der hormonen, in het bijzonder die van het ovarium. De invloed van de hormoonwerking der ovaria bij het ontstaan van mamma-carcinoom zou men zich als volgt kunnen voorstellen: Wanneer de melk-



factor aanwezig is vindt het carcinoom van de borstklier in hoofdzaak zijn oorsprong in de acini der borstklier. De vorming dezer acini (kwabjes) is echter in hoge mate afhankelijk van het ovarium-hormoon.

Een antwoord op de vraag of de juist genoemde factoren ook geldig zijn voor de mens, werd door D o a n gegeven. Deze vond dat borstkanker vier maal meer voorkomt bij de vrouwelijke afstammelingen van moeders die aan borstkanker hadden geleden.

Zo begon men opnieuw aandacht te schenken aan het werk van B i t t n e r, die vroeger voor een virus had gepleit. R o u s had destijds aangetoond dat een virus het „kuikensarcoom” kon overbrengen en het meest recente werk op dit gebied is wel dat van K i n o s h i t a, die een visceraal endothelium door celvrije filtraten kon overbrengen.

De definitie voor een virus is nog altijd moeilijk te geven. Men verstaat er onder een stof of een lichaampje, dat in staat is door overbrenging een op infectie gelijkende toestand teweeg te brengen. Deze materie is zó gering van omvang, dat het door de fijnste porceleinen bacterie-filters nog wordt doorgelaten en tot voor kort kon men het virus zelfs met het sterkst vergrotende microscoop niet waarnemen.

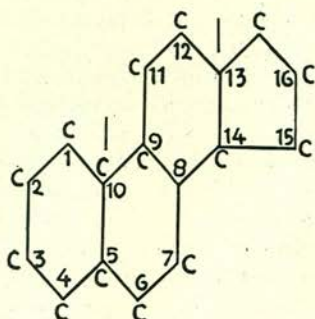
Nu men echter de beschikking heeft over het zoveel sterker vergrotende electronen-microscoop, heeft men ook op dit gebied hiervan profijt getrokken en men heeft in de moedermelk van muizen uit de kanker gevoelige stam er spheroidale lichamen mede ontdekt, die men als viruspartikeltjes beschouwt. Men heeft de chemische structuur van deze partikeltjes trachten op te sporen en men is er in geslaagd aan te tonen, dat zij bestaan uit complexe proteïne-moleculen.

Men heeft ook getracht het kankervraagstuk te benaderen langs de weg der enzymen. Gelijk bekend werken deze als katalysatoren en zij oefenen een essentiële invloed uit bij het tot stand komen van de tienduizenden onderlinge chemische reacties in het lichaam. Het is mogelijk, dat deze enzymen verantwoordelijk zijn voor de afwijkingen in de synthese der proteïnen, in het bijzonder bij de nucleïnezuur-synthese. Het resultaat hiervan is kenbaar door een abnormale groei.

Tenslotte zijn ernstige pogingen gedaan om een chemische stof te vinden met een cyto-toxisch effect voor kankercellen, zonder dat de normale cellen worden aangetast. Ook heeft men trachten na te gaan op welke bodem kanker zich het gemakkelijkst ontwikkelt. Deze vraagstukken heeft men getracht te benaderen langs de weg der steroïden. Alle steroïden zijn in chemisch opzicht gekenmerkt door een rangschikking der koolstof-atomen, waardoor zij het koolstofskelet vertonen (volgens formule 9).

Het bestaat uit drie gecondenseerde zesringen en een vijfring. De C-atomen worden genummerd zoals in formule 9 is aangegeven. Dubbele bindingen komen bij de verschillende steroïden weinig voor, dit in tegenstelling tot benzeen. Op de hoekpunten denke men zich een  $\text{CH}_2$ -groep; bij enkele hoekpunten (b.v. bij 5, 8, 9, 13 en 14) moet men zich in beginsel een CH-groep voorstellen. Daar men ook bij de steroïden een verkorte schrijfwijze heeft ingesteld evenals bij de benzeenreeks (eenvoudige zeshoek), kan het voorkomen dat er in een structuur-

tekening geen plaats is om de  $\text{CH}_3$ -groep aan C-atoom 10 en 13 op de gebruikelijke wijze te schrijven. In dat geval plaatst men daar een



Steroïden formule 9

verticaal streepje, waaraan men de  $\text{CH}_3$ -groep (of andere groepen) hecht.

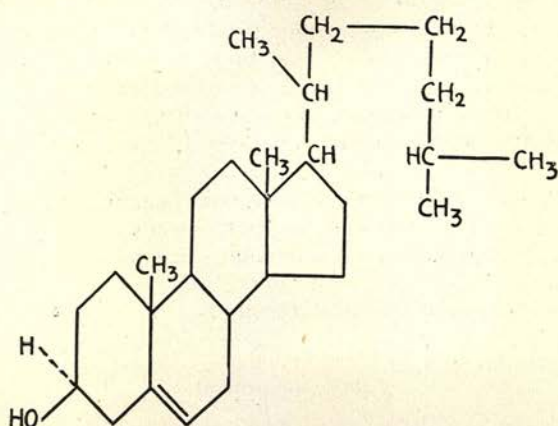
Talrijke hormonen behoren tot de groep der steroïden.

Dobriner, Rhoads, Lieberman, Hill, Fieser en anderen zijn er in geslaagd steroïden uit de urine van patiënten met verschillende neoplasmata af te zonderen, door de urine te fractionneren en de hormonale samenstelling te analyseren. Hierdoor is het Dobriner gelukt een nieuwe steroïde samenstelling te ontdekken, n.l. *etiocholenone*, dat gewoonlijk in de urine van kankerlijders voorkomt, behalve bij patiënten met borstkanker. Bij gezonde personen bevat de urine deze stof niet.

Dat de chemie van de kankercel en vooral van de celkern van het grootste belang is, ligt voor de hand. Deze laatste bestaat voor een groot gedeelte uit nucleïnezuur, in vormen die zowel kwalitatief als quantitatief van de norm afwijken; zij zullen abnormale mitose kunnen opwekken. De interne chemische omzettingen die in het lichaam plaats vinden, worden tegenwoordig bestudeerd met radio-actieve isotopen. Hierdoor is men in staat, verschillende ingebrachte elementen over de gehele weg, die zij in het lichaam afleggen, te vervolgen en tevens na te gaan hoe zij weer worden uitgescheiden. Echter niet alleen uit wetenschappelijk oogpunt zijn deze radio-actieve isotopen voor het kankervraagstuk van belang; men heeft ook getracht ze voor een nieuwe vorm van behandeling dienstbaar te maken. Ieder radio-actief atoom van een bepaald element kan men a.h.w. beschouwen als een miniatuur Röntgenbuisje. Wanneer men erin zou slagen een bepaalde hoeveelheid radio-actieve stof in de kankercellen op te hopen en deze zó te beïnvloeden, dat zij in hun groei geremd zouden worden — zonder de normale cellen te schaden — dan zou dit een grote stap voorwaarts betekenen. Bij andere ziekten, b.v. leucaemie en polycythaemie heeft men op deze wijze reeds successen kunnen boeken; ook kanker van

het thyreoid heeft men trachten te bestrijden door toediening van radioactief jodium, tot nu toe echter slechts met wisselend succes.

Wanneer men nu na bovenstaande uiteenzettingen vraagt, wat het belang hiervan voor de tandheelkunde is, dan kan de reeds eerder genoemde suikerziekte als zodanig worden beschouwd. Echter nog een ander voorbeeld moge hier worden aangehaald. Reeds jaren geleden vestigde Axhausen de aandacht op het feit, dat multiloculaire cystomen van de kaak dikwijls carcinomateus onttaarden evenals odontogene en folliculaire cysten. Ook Boeck (Dtsch. Z. W.schr. pag. 409, 1939) en Gerke (Z. Welt. 3: 1, 1948) hebben hierop gewezen, terwijl Römer het vorige jaar nog negen soortgelijke gevallen publiceerde. Laatstgenoemde maakte er tevens op attent dat patiënten met cysten dikwijls tot de asthenische typen behoren en dat deze o.a.



Cholesterol formule 10

meer aan maagkwalen lijden dan de pyknische typen. Bij het onderzoek van een reeks van zulke patiënten bleek voorts dat de asthenische typen meer aan hypercholesterinaemie leden dan de pyknische.

Welke verklaringen heeft men nu aan deze carcinomateuze onttaarding trachten te geven in verband met hetgeen hierboven is medegedeeld?

Zoals bekend is bevatten cysten cholesterol. Bij het openen van een niet geïnfecteerde cyste ziet men de plaatvormige cholesterol-kristallen in de cyste-vloeistof drijven. Dit cholesterol nu behoort tot de reeds genoemde groep der steroiden. Het is een steroid waaraan een OH-groep is gebonden.

Hierboven werd reeds een der meest kwaadaardige kankerverwekkende stoffen besproken, n.l. *methylcholantreen*. Inmiddels is gebleken dat men deze stof ook kan verkrijgen uit *desoxycholzuur* langs de weg:

desoxycholzuur — dehydronorcholeen — methylcholantreen.

Butenandt heeft hierover in 1949 op de 55e Tagung der Deutsche Gesellschaft für innere Medizin wat meer licht laten schijnen.

Tussen de lichaamsvloeistoffen die tot de groep der steroïden behoren en de kankerverwekkende koolwaterstoffen bestaat n.l. een grote verwantschap. Gepaard gaande met kaakcysten vindt men dikwijls een verhoogd cholesterol-gehalte van het bloedserum. *Butenandt* kon nu, door aan het lichaam eigene steroïden aan bepaalde chemische omzettingen te onderwerpen, o.a. door dehydratie, methylcholantreen synthetiseren.

Reeds in 1928 verkregen *Kenneway* en *Sampson* bij verhitting boven 800° C. en onder uitsluiting van zuurstof een carcinogene stof, die bij muizen mammacarcinoom verwekte. Dit procédé vond echter onder zeer onphysiologische omstandigheden plaats en zo is de vraag gerezen, of onder physiologische of althans patho-physiologische omstandigheden, dus bij normale temperaturen, zulke omzettingen eveneens mogelijk zouden zijn. Men moet hierbij niet vergeten, dat, wanneer het menselijk lichaam, door welke omstandigheden dan ook, aan weerstand heeft ingeboet, een locus minoris resistentiae op een bepaalde plaats kan ontstaan, waarop carcinogene stoffen op geheel andere wijze kunnen inwerken dan zij onder normale, physiologische omstandigheden zouden doen. Het „terrein” oefent hierbij een grote invloed uit.

Tot slot moge worden opgemerkt, dat diegene, die tegenover een ernstige kankerpatiënt komt te staan, nog steeds zal moeten bedenken, dat hij kan „guérir parfois — soulager souvent — consoler toujours”.

Roemer Visscherstraat 13, Amsterdam

#### *Literatuur-overzicht*

- Axhausen*, G.: Die allgemeine Chirurgie in der Zahn- Mund- und Kieferheilkunde. C. Hanser-Verlag, München, 1947.
- Bauer*, J. Vorlesungen über allgemeine Konstitutions- und Vererbungslehre. Springer, 1923.
- Broekman*, R. W.: De betekenis van de erfelijkheid voor de tandheelkunde. Tholen, Utrecht, 1946.
- Boeck*, E. Follikuläre Zahnzysten als Ausgangspunkt eines Kieferkarzinoms. Dtsch. Z. W.schr. 42: 409, 1939.
- Butenandt*. Über die Genese maligner Tumoren. Tagung der Dtsch. Gesellschaft f. Inn. Medizin. Karlsruhe, April 1949.
- Cameron*, Ch. S. Progress in Cancer Research, 1950.
- Dobriner*, K., *Hoffmann*, K., *Rhoads*, C. P. Science 93: 600, 1941.
- Dobriner*, K., *Rhoads*, C. P., *Lieberman*, S., *Hill*, B. R., *Fieser*, L. F., Science 99: 494, 1944.
- Gerke*, J., Über die maligne Entartung von Kieferzysten und anderen gutartigen Geschwulsten, Z. Welt, 3: 1, 1948.
- Greenstein*, J. P., Biochemistry of Cancer, Academy Press, 1947.
- Groelmann*, A., Essentials of endocrinology. Lippincott Co., Philadelphia, 1942.
- Kenneway*, *Sampson*. J. Path. (U.S.A.) 31: 609, 1928.
- Korteweg*, R., Genetics 18: 350, 1939.

- Korteweg, R., Revolutie aan het Kankerfront. N. T. v. Geneesk. 95: 940, 1951.
- Laqueur, E., de Jongh, S. E., Tausk, M., Gaarenstroom, J. H., Manus, M. B. C., *Hormonologie* 1948.
- MacLeod, J. J. R., *Physiology and Biochemistry in modern Medicine*. Kimpton, London, 1930.
- Malisof, W. M., *Dictionary of Biochemistry*. New-York, 1943.
- Mendel, G., *Versuchen über Pflanzenhybriden*. Verhandlungen des Naturforschenden Vereins zu Brünn, 1865.
- Muhlbock, O. F. E., Ovariumhormonen en mammacarcinoom van de muis. N. T. v. Geneesk., 94 : 3498, 1950.
- Oppenheimer, C., *Einführung in die allgemeine Biochemie*. Leiden, 1936.
- Plate, W. P., Androgene stoffen als therapie voor uterus- en ovarium-carcinoom. Ned. T. v. Geneesk. 95 : 544, 1951.
- Römer, K. H., Spielen bei der Entstehung von Kieferkrebsen aus zystischen Gebilden die sogenannten karzinogene Stoffe eine Rolle? Dtsch. Z. Z. 5: 404, 1950.
- Rous, P. Am. J. Cancer 28: 233, 1936.
- Sarnat, B. G., Schour, I., *Oral and facial cancer*. Yearbook Publ. Co. Chicago.
- Shinkin, M. B., *Mammary tumors in mice*. Am. Ass. Advancement-Science. Washington, 1945.
- Steensma, F. A., *Hoofdlijnen der Biochemie*, 1950.
- Stevenson, E. S., Dobriner, K., Rhoads, C. Cancer Res., 2 : 160, 1942.
- Wynder, E. L., Graham, E. H. J. Am. M. Ass. 143, dl. 4, 1950.