

Men zal zich herinneren, dat de voorjaarsvergadering der Vereniging op 21 April 1951 gewijd was aan het kankervraagstuk. Aangezien de verschillende sprekers destijds kopie van hun belangwekkende voordrachten toezegden, hadden wij gemeend, een afzonderlijke aflevering aan dit onderwerp te kunnen wijden. Tenslotte kregen wij echter slechts de beschikking over de bijdrage van Dr. K. B r e u r (zie afl. 8/9 van deze jaargang). Ten gerieve van onze lezers doen wij hieronder volgen de door ons geschreven verslagen van twee voordrachten.

Redactie

Dr. J. F. HAMPE: *Pathologische Anatomie van het carcinoom*

Aangezien vele gevallen van carcinoom hun oorsprong vinden in de mondholte neemt de tandarts uit de aard van zijn dagelijkse werkzaamheden een belangrijke plaats bij de kankerbestrijding in. Mede dank zij zijn bijzondere instrumentarium en zijn goede belichting is hij meer dan wie ook in de gelegenheid, kwaadaardige tumoren in zijn werkgebied in het vroegste stadium te ontdekken en zelfs z.g. praecarcinomateuze toestanden te herkennen. Hiervoor is de kennis van de pathologische anatomie der neoplasmata onontbeerlijk.

Nu is het echter ook voor de ervaren patholoog-anatoom niet mogelijk, het essentiële van een tumor te definiëren. De werkelijke aetiologie van kanker is onbekend; hoogstens kan men iets zeggen over de methodiek van het ontstaan ervan. Men weet dat een tumor niet een op zichzelf staand „ding” is; het kan zonder tussenkomst van het lichaam niet groeien. Er is dus zeker sprake van een wisselwerking tussen tumor en lichaam. Bijgevolg is ook het carcinoom, al maakt het vaak een ongebonden indruk, in wezen niet vrij; het heeft het lichaam nodig voor zijn „voeding”. Dit is in zoverre als een gunstige omstandigheid te beschouwen, dat het ten aanzien van de therapie een zekere hoop geeft: het is mogelijk dat men van deze afhankelijkheid een zeker profijt zou kunnen trekken. Ook omtrent andere factoren, die voor het ontstaan van kanker van belang zijn, heeft men in de loop van de tijd inzicht verworven, zo b.v. leeftijd, geslacht, hormonale invloeden, chronische prikkels. Maar dit zijn hoogstens bevorderende factoren; het wezen van de reactie der cellen is onbekend. Evenmin weet men of in het kritieke stadium één of meer cellen tegelijk tot tumorweefsel worden. Met deze vragen raakt men trouwens aan de kernproblemen van het leven.

Onder de verzamelnaam „kanker” vat men doorgaans de kwaadaardige gezwellen van epitheel en bindweefsel samen. Carcinomen in engere zin zijn maligne tumoren, die van epitheliale weefsels uitgaan. De benaming epitheloom, die ook wel inplaats van carcinoom wordt gebruikt, werkt verwarrend. Uit alle mondweefsels, die van epitheliale oorsprong zijn, kunnen zich carcinomen ontwikkelen; niet alleen dus uit het mucosa-epitheel, doch b.v. ook uit dat van de tandsaanleg.

Een van de kenmerkende eigenschappen van maligne tumoren en dus ook van carcinoom is de infiltrerende groei. De tumor groeit in het wilde weg, ten koste van het organisme. Terwijl men bij andere groeisel (b.v. hypertrophie) nog wel eens een zekere „nuttigheid” kan ontdekken, is hiervan bij het carcinoom geen sprake. Hoe opvallend deze eigenschap echter ook moge zijn, toch is het niet eenvoudig, altijd een scherpe grens tussen goed- en kwaadaardig tumorweefsel te trekken; deze grens begint trouwens als gevolg van zekere waarnemingen enigszins te vervagen. In dit opzicht is het gedrag van bepaalde groeisels, die als het ware nog geen kleur hebben bekend, van belang. Men denke aan het verschijnsel van leucoplakia oris, d.i. een aandoening van het mond-slijmvlies, bestaande uit witte, onpijnlijke vlekken, vaak met vorming van kloven, die niet met zekerheid aan lues toe te schrijven is. Men is geneigd, deze leucoplakieën als praecarcinomen te beschouwen. Uit dit z.g. praecarcinoma-teuze weefsel ontstaat evenwel lang niet altijd een carcinoom. Waarom dit zo is laat zich voorshands niet verklaren. Men kan de opvatting huldigen dat in zo'n geval de cellen niet tot woekering in staat zijn; met evenveel recht kan men vooronderstellen dat het lichaam het niet wil. Het komt er dus op neer dat men niet kan uitmaken of het „praecarcinoom” eigenlijk al een carcinoom is of dat nog zekere fundamentele verschillen tussen beide weefselsoorten bestaan. Hoe het ook zij, de tandarts zal er goed aan doen, bij het ontdekken van leucoplakieën altijd op de mogelijkheid van carcinoom verdacht te wezen.

Wanneer men de celtgroei van kwaadaardige tumoren vergelijkt met die van normale weefsels, dan ontdekt men merkwaardige verschillen. Bij de ontwikkeling van normale cellen kan men onderscheid maken tussen twee fasen:

1. In een jong stadium treden vooral de groei en de vermenigvuldiging op de voorgrond; bij microscopisch onderzoek vindt men vele mitosen.
2. Daarnaast kent men een stadium van differentiëring en rijping. Met de differentiëring treedt een zekere mate van rust op; de neiging tot vermenigvuldiging is verminderd. Hooggedifferentieerde cellen, b.v. zenuwcellen, hebben het vermogen tot vermenigvuldiging grotendeels verloren. De uiterste consequentie hiervan zou dus zijn, dat voortgezette differentiëring op den duur leidt tot stilstand en dood.

Kenmerkend nu voor de cellen van maligne tumoren is, dat zij wél eerstgenoemde neiging, n.l. die van groei en vermenigvuldiging, in hoge mate bezitten, doch dat zij het vermogen tot differentiëring nagenoeg missen. Deze laatste eigenschap zou er immers licht toe kunnen leiden dat de tumor tot stilstand komt. Hoewel het eigenlijk niet juist is, de tumorcel en de normale cel op een dergelijke wijze met elkaar te vergelijken, zou men kunnen zeggen, dat het tumorweefsel teruggevallen is tot een jonger stadium. Men duidt deze eigenschap aan met de term „anaplasie”. Weliswaar is deze term aan genoemde foutieve vergelijking ontleend, maar men bezit geen betere maatstaf, daar een standaardwaardering van het begrip tumor vooralsnog ontbreekt.

Hoe jeugdiger of anaplastischer de tumor is, hoe maligner, wilder, „onbezonnener” hij zich gedraagt. Onder deze omstandigheden is de wisselwerking tussen tumor en lichaam in biologisch opzicht ongerijmd te noemen. Enerzijds toch voedt het lichaam de tumor, door middel van bloedvaten en bindweefsel (het z.g. stroma), anderzijds groeit de tumor het stroma stuk en richt het lichaam te gronde. De regulerende functie van het lichaam, die bij normale groei tot uiting zou komen in een remming van het aantal mitosen, faalt hier ten enenmale. Hier kunnen radiumstralen te hulp komen. Ook waar het lichaam tekort schiet in zijn taak, de carcinoom-cellen tot differentiëring te dwingen (wat dus vermindering van anaplasie zou betekenen, z.g. „self-control”), kunnen radium-

stralen van nut zijn. Weliswaar is het op deze wijze niet mogelijk, de tumor te doen verdwijnen, maar wél om hem van zijn kwaadaardigste eigenschappen te ontdoen.

In het kader van het begrip carcinoom kan men verschillende typen onderscheiden. In de mondholte b.v. gaan 90% der carcinomen van het plaveisel-epitheel uit (tong, lip, wang, palatum, gingiva), de rest bestaat uit bijzondere vormen, b.v. uitgaande van klierepitheel. Deze typen voldoen elk voor zich aan bepaalde biochemische wetten, welke laatste, nu het zuiver morphologische onderzoek wat geluwd is, tegenwoordig in het middelpunt van de belangstelling staan. Zij zijn wellicht van beslissende betekenis voor het gedrag der verschillende typen en op grond daarvan van groot belang voor de patholoog-anatoom, in het bijzonder waar het de samenwerking met de chirurg betreft. De behandelende chirurg wil immers van de patholoog-anatoom steeds zoveel mogelijk bijzonderheden aangaande het type carcinoom leren kennen, daar hij hieruit een zekere kansberekening kan maken betreffende de groei en de mogelijkheden tot het vormen van metastasen en recidieven.

Ook is tegenwoordig het graderen van tumoren met betrekking tot de maligniteit aan de orde. Dit kan geschieden door het tellen van het aantal mitosen en het vaststellen van de differentiaties. Deze bepalingen geven dus een beeld omtrent de graad van anaplasie. En al is men zich van de eenzijdigheid dezer methode bewust, toch kan men op grond van dit histologische onderzoek wel iets omtrent de prognose zeggen. Het is voorts van belang voor de samenwerking tussen patholoog-anatoom en radioloog. Gebleken is n.l. dat hoe anaplastischer de tumor is, hoe gevoeliger voor radium. Daar het uiteraard echter gevaarlijk is, maanden te wachten op het resultaat van de bestraling, wil de radioloog steeds ingelicht zijn over pathologisch-anatomische bijzonderheden, b.v. het afnemen van het aantal mitosen. Het desbetreffende onderzoek is evenwel een moeizaam werk, waarvan de resultaten bovendien met de nodige voorzichtigheid dienen te worden beoordeeld. Natuurlijk is het gunstig wanneer de mitosen verdwijnen en er een toenemende neiging tot differentiatie bestaat. Het is echter van belang te bedenken, dat de graad van differentiatie niet op zichzelf als een maat voor de maligniteit mag worden beschouwd. Daarenboven moeten bij het graderen niet alleen de tumor maar ook de toestand en de reactiemogelijkheden van het lichaam in aanmerking worden genomen. Zo reageert het lichaam op de continue groei veelal met ontstekingsverschijnselen. Onder invloed hiervan kan inderdaad tumorweefsel vernietigd worden; helaas schiet de reactie echter doorgaans tekort: de neiging tot woekering wint het tot de neiging tot vernietiging van het tumorweefsel. Daarbij komen nog andere factoren, die beslissend zijn voor de maligniteit: de neiging tot het vormen van metastasen en recidieven. Gelijk bekend kan de metastasering van maligne tumoren zowel via de bloed- als via de lymphanen plaats hebben. Ook hier tast men aangaande het essentiële van het proces in het duister; wel denkt men aan de invloed van enzymen, maar de beschouwingen hieromtrent zijn grotendeels van hypothetische aard.

Walther heeft een maligniteitsindex voor de kwaadaardige gezwellen ingesteld en is daarmee tot een indeling in groepen gekomen. Bij deze index, die wordt voorgesteld door de formule  $M.I. (\text{maligniteitsindex}) = \frac{c + l + h}{100}$

is rekening gehouden met de continue groei ( $c$ ), de lymphogene metastasering ( $l$ ) en de haematogene metastasering ( $h$ ). Aan deze eigenschappen worden verschillende waarden toegekend, uitgedrukt in getallen. Zo is b.v. de continue groei op zichzelf relatief laag gewaardeerd, n.l. met het getal 1, want hierbij wordt nog een zekere samenhang van het groeiende weefsel voorondersteld. Anders is het

reeds bij de lymphogene metastasering. Hierbij hebben zich delen van de tumor losgemaakt, die zich via de lymphbanen op andere plaatsen van het lichaam kunnen nestelen. In de lymphbanen komen evenwel onderbrekingen voor in de vorm van lymphklieren, die eventueel in staat zijn de tumorcellen tegen te houden. Met het oog op deze mogelijkheid wordt de lymphogene metastasering met het getal 2 gewaardeerd. Daarentegen kan men aan de haematogene metastasering gemakkelijk de waarde 10 toekennen, daar in dit geval iedere rem verdwenen is en een uitzaaing van metastasen door het gehele lichaam kan plaats hebben. Wanneer deze waarden,  $c = 1$ ,  $l = 2$ ,  $h = 10$ , op bovenstaande formule worden toegepast, dan blijkt de hoogste graad van kwaadaardigheid te worden voorgesteld door het getal 0,13. Onder die omstandigheden kan geen hulp meer baten.

Prof. J. W. A. TJEBBES: *Differentiële diagnostiek van het carcinoom in de mondholte*

De vroegtijdige herkenning van kwaadaardige gezwellen in de mondholte en in het bijzonder die van carcinomen, is dikwijls niet eenvoudig, aangezien het verschijnsel zwelling, dat men zou verwachten, in het beginstadium vaak juist niet aanwezig is. Integendeel, soms treden in dit stadium alleen ontstekingsverschijnselen aan de dag, die dan als zodanig worden behandeld; tevergeefs natuurlijk. Naar aanleiding van een aantal ziektegeschiedenissen uit de kliniek voor kaakchirurgie worden de omstandigheden besproken onder welke de tandarts op maligne tumoren verdacht moet zijn.

Het is b.v. mogelijk dat in den beginne slechts de klacht „kiespijn” wordt vernomen; bij onderzoek blijkt, dat één of meer elementen in een ontstoken milieu losstaan. Veelal zal de tandarts in dergelijke gevallen tot extractie besluiten, in de verwachting, dat de paradentale ontsteking hierdoor snel tot genezing zal komen. Maar wanneer de oorzaak van de ontsteking is gelegen in een kwaadaardige tumor, dan blijft na extractie de verwachte genezing uit, de alveolen sluiten zich niet en het weefsel volhardt in een toestand van ulceratie, die tenslotte op kratervorming uitloopt. Uit dit voorbeeld blijkt dat, wanneer men losse elementen aantreft in een plaatselijk ontstoken gebied, met verschijnselen van atrophie, vooral wanneer in de mond verder geen paradentose voorkomt, men op carcinoom verdacht moet zijn, ook al betreft het personen van minder gevorderde leeftijd. In deze gevallen kan de differentiële diagnose met tuberculose van de mondslijmvliezen moeilijkheden opleveren. In het algemeen vertoont een carcinomateuze ulceratie een harde, opgeworpen rand, terwijl een door tuberculose veroorzaakte zweer gekenmerkt is door slappe, ondermijnde randen. Zekerheid kan men echter alleen door een proefexcisie verkrijgen.

Aandacht verdienen verder de drukplaatsen onder protheses, die na afslijping van de protheserand niet verdwijnen, evenals de hardnekkige drukzweertjes aan tong, wang of lip, die ogenschijnlijk slechts het gevolg zijn van b.v. scherpe glazuurranden.

Voorts wordt beschreven een geval waarin men het kwaadaardige gezwel aanvankelijk als cyste diagnostiseerde; eenzelfde verwarring kan voorkomen ten aanzien van het verschijnsel epulis. Cysten en epuliden ontwikkelen zich echter in langzaam tempo. Daarom is in verband hiermede de anamnese van belang. Blijkt een dergelijke afwijking in korte tijd tot stand te zijn gekomen, dan moet men op carcinoom verdacht zijn.

Een carcinoom kan zich ook voordoen als een chronische osteomyelitis. In de aanvang kunnen tevens verschijnselen van acute osteomyelitis optreden, met losstaan van de elementen, pusvorming en fistels. Daarom zijn alle fistels, waarvan de oorsprong niet volkomen duidelijk is, verdacht.

Verder kan carcinoom zich manifesteren als een hardnekkige pericoronitis van de derde molaar. In deze gevallen is tevens de verwarring met verschijnselen van agranulocytose niet uitgesloten.

Speciaal in het gebied van de tong is de differentiële diagnose tussen carcinoom, ontstekingen en andere afwijkingen vaak moeilijk. Chronische vormen van glossitis b.v. wettigen verdenking op kanker en het verdient zeker aanbeveling, de patiënten in deze gevallen naar de chirurg te verwijzen.

Hoewel als gevolg van de voor maligne tumoren kenmerkende infiltrerende groei pijn een belangrijk en veelvuldig voorkomend verschijnsel is, moet men rekening houden met de mogelijkheid, dat de eerste symptomen van carcinoom niet zelden pijnloos verlopen. Aan de andere kant is het mogelijk, dat door prikkeling van de N. lingualis en de N. trigeminus al spoedig heftige, neuralgiforme pijnen optreden.

Lymphklierzwellingen onder de kaakhoek en de kin kunnen uitingen van kankerprocessen zijn. In verband hiermede moge men bedenken dat zich in de mondholte niet uitsluitend primaire carcinomen ontwikkelen. Het is zeer wel mogelijk dat in dit gebied metastasen tot ontwikkeling komen van primaire tumoren elders in het lichaam, b.v. in prostaat, mamma, long, nier etc.

Uit verschillende voorbeelden blijkt, dat alle niet-specifieke ontstekingen en ulceraties zonder bekende oorzaak nauwkeurige aandacht verdienen. In twijfelachtige gevallen zullen röntgenfoto's veelal nadere aanwijzingen kunnen verschaffen. Wanneer het röntgenbeeld onregelmatige resorptie van het bot vertoont, dan is dat als een bijzonder verdacht teken te beschouwen.

Weefsels die als het ware voorbestemd zijn voor carcinoom, zijn littekens b.v. tengevolge van verbranding of bestraling. Ulceraties in dergelijke gebieden zijn altijd zeer suspect. Praedilectieplaatsen worden voorts gevormd door leucoplakieën, die wel praecarcinomeuze toestanden worden genoemd. Zij zouden in het bijzonder voorkomen bij luespatiënten, alsook bij rokers en drinkers. Daar het echter geenszins zeker is, dat deze leucoplakieën in kanker ont-aarden, kan men zich in zulke gevallen slechts beperken tot het ontraden van het gebruik van sterk prikkelende stoffen, zoals alcohol, tabak en specerijen. Tenslotte zijn er aanwijzingen, dat carcinomen verreweg het meest in zeer verwaarloosde monden worden aangetroffen.

De maligne bindweefseltumoren, de sarcomen dus, zijn meestal nóg kwaadaardiger dan de carcinomen. Zij groeien uitermate snel, en, daar zij beter gevoed worden, treedt necrose van het tumorweefsel niet zo spoedig op. Ook manifesteren zij zich over het algemeen direct meer als tumor, terwijl carcinomen aanvankelijk eerder ulceraties lijken. Evenwel kan ook een sarcoom als een ulcus beginnen. Tegenover de benigne tumoren, die een expansieve, langzame en meestal onderbroken groei vertonen en die een regelmatige begrenzing hebben, tekenen de maligne tumoren zich af door hun infiltrerende, snelle en continue groei, de vorming van metastasen en recidieven, en een grillig gevormde begrenzing (onregelmatige resorpties van bot op röntgenfoto).

Het is dus zaak, dat de tandartsen, gerugsteund door hun voortreffelijke hulpmiddelen, de slijmvliezen der mondholte regelmatig en nauwkeurig inspecteren, daar zij aldus veel kunnen bijdragen tot de tijdige herkenning van maligne gezwellen. Proefexcisie in twijfelgevallen wordt ontraden; men bepale zich ertoe de patiënt door te sturen, opdat de chirurg, in samenwerking met de patholoog-anatoom, de nodige maatregelen kan nemen.