

KANKER ALS GROEISTOORNIS

J. OORT

Groei en differentiatie op weefselniveau zijn ook tot op latere leeftijd normaal voorkomende processen. Groei betekent, moleculair biologisch gezien, vermeerdering van DNA, RNA en eiwit. Karakteristiek voor normale groei en celvermeerdering is dat deze groei gereguleerd wordt. Daarbij wordt ook gereguleerd de vorming van een bepaald eiwitpatroon (enzymen!). Bij de 'normale' celvermeerdering worden zowel het aantal cellen als de bouw van deze cellen noodzakelijk voor een bepaalde functie zinnig gereguleerd. Tumorgroei betekent ontregeling van de gereguleerde groei en meestal ontregeling van de voor de cel functioneel zinnige DNA-RNA-eiwit-relatie.

Deze ontregeling kan in principe worden veroorzaakt door oorzaken, behorend tot alle groepen ziektemakende factoren, die bekend zijn: genetisch, hormonaal, chemisch, biologisch (viraal) en fysisch. Belangrijk is dat bij het ontstaan van een bepaalde kanker bij een bepaalde patiënt vele factoren een rol kunnen spelen. Bij een groep van verwante tumoren (b.v. carcinomen in een bepaalde regio) spelen dan vaak een aantal van deze factoren, zij het in wisselende mate, een rol. Kanker ontstaat *multicausaal*. Het is dus t.a.v. zijn ontstaan niet te zien als een ziekte met bepaalde oorzaak, maar als een reactiewijze op een complex van factoren. Deze zienswijze heeft een tweetal belangrijke implicaties. In de eerste plaats, dat het ontstaan van kanker niet alleen prikkelafhankelijk, maar ook gastheerafhankelijk is. Dit speelt onder meer een rol bij de beantwoording van de vraag waarom na expositie aan een vergelijkbare carcinogene factor het ene individu wel en het andere geen kanker ontwikkelt.

In de tweede plaats is de opvatting dat kanker multicausaal ontstaat de basis van een belangrijke benadering bij de preventie van deze afwijking. Bij een bepaalde vorm van kanker, waarvan men niet alle oorzakelijke factoren kent, zal men door eliminatie van een bekende factor, de frequentie van voorkomen van het betreffende carcinoom kunnen verlagen.

Voor de carcinomen in de mondholte gelden als

*Uit het Pathologisch Instituut
van de Vrije Universiteit
te Amsterdam.*

*Hoofden: Prof. Dr. R. Donner
en Prof. Dr. J. Oort.*

bekende causale factoren de chemische factoren alcohol, tabaksbestanddelen, de fysische factoren trauma en irritatie en mogelijk de temperatuursverhoging t.g.v. het roken. Een belangrijke verandering in het inzicht over het ontstaan van kanker is verder dat een maligne tumor zich geleidelijk ontwikkelt en dat deze geleidelijke ontwikkeling in fasen verloopt.

In het bovenstaande werd gesteld dat bij tumorgroei ontregeling van de voor de cel functioneel zinnige DNA-RNA-eiwit-relatie optreedt. Algemeen wordt thans aangenomen dat cellen aan hun oppervlak specifieke antigenen dragen. Verandering in de DNA-RNA-eiwit-relatie kan tot verandering van het oppervlak van de cel leiden.

Aan het begin van het ontstaan van een kankercel staat een verandering in deze DNA-RNA-eiwit-relatie. Deze verandering welke men vergelijkbaar acht met veranderingen in genetisch materiaal, noemt men *somatische mutatie*. Deze veranderingen kunnen ontstaan onder invloed van fysische (ioniserende straling), chemische (carcinogene koolwaterstoffen) en biologische (carcinogene virussen) factoren. Of een dergelijke gemuteerde cel tot potentiële kankercel kan worden, hangt af van de aard van de somatische mutatie welke teweeggebracht wordt. De cel moet *vitaal* blijven. Het is immers denkbaar dat de verandering in het DNA teweeggebracht, van zodanige aard is, dat de cel niet meer in leven kan blijven. Verder is het noodzakelijk dat de cel in staat tot *deling* blijft. Bovendien moet de cel zich kunnen onttrekken aan de *regulatiemechanismen*. Het is immers bekend dat normaliter de deling van cellen onder invloed van bepaalde factoren staat. Bovendien moet een dergelijke potentiële kankercel, waar onder invloed van de carcinogene factor een verandering in de DNA-RNA-eiwit-relatie ontstaan is, niet zo vreemd aan de oppervlakte geworden zijn dat hij door het immunologische apparaat als vreemd wordt erkend. Op de dan volgende immunologische eliminatie zal in het volgende artikel nader worden ingegaan. Het resultaat van een 'succesvolle' somatische mutatie is een vitale, ontregelde cel welke nog tot deling in staat

is. Het ontstaan van zo'n potentiële kankercel (welke men nog nooit heeft waargenomen) is de eerste stap op weg naar gezwelgroei.

Men neemt thans aan dat het ontstaan van deze potentiële kankercellen onder invloed van carcinogene factoren in een bepaalde periode gebeurt en spreekt dan van *initiatiefase*. Onder invloed van niet specifieke factoren wordt zo'n potentiële kankercel tot deling aangezet (*promoting fase*). Totdat een klinisch waarneembare afwijking is ontstaan, ondergaan de pathologische cellen een groot aantal delingen. Men dient zich hierbij te realiseren dat juist de celdeling bij uitstek de gelegenheid is waarbij in het DNA iets 'mis kan gaan'. Tijdens deze *promoting fase* kan de cellijn in principe steeds meer gaan afwijken. Ook bestaat de mogelijkheid dat door selectie snel groeiende celclonen met grote vitaliteit gaan overheersen. Door beide mechanismen, verandering van de eigenschappen van cellijnen en selectie kunnen de eigenschappen van een reeds gediagnosticeerd gezwel veranderen. Men kent dit verschijnsel als progressie. Tussen de initiatie en het manifest worden van een gezwel kunnen soms tientallen jaren liggen, zoals bekend is van de gevolgen van ioniserende straling. Hoewel de potentiële kankercel een 'uitvinding' van de tumorbiologie is en past in een theorie over het ontstaan van kanker heeft de geschetste opvatting duidelijk praktische betekenis. Kanker bij de mens kan zich ontwikkelen in afwijkingen

welke op zich niet kwaadaardig zijn. Ervaring heeft echter geleerd dat in deze afwijkingen, welke groei- en differentiatiestoornissen zijn, frequent maligniteit ontstaat. Men spreekt dan van premaligne en precarcinomateuze afwijkingen. Hierin kunnen tumorbiologisch gezien potentiële kankercellen aanwezig zijn. Ook in het mondslijmvlies komen premaligne laesies voor. Deze kunnen ook progressie tonen en zich ontwikkelen tot gezwellen met histologisch typische kenmerken.

Samenvatting:

Kanker berust op een verstoring van de zinvolle DNA-RNA-eiwit-relatie en ontstaat multicausaal. Modern tumorbiologisch onderzoek leert dat de ontwikkeling van een gezwel geleidelijk en in fasen plaats vindt.

Summary:

Title: Cancer as a disturbance of growth. Cancer can be assumed to be a disturbance of a functional DNA-RNA-protein relation. It has in general a multicausal genesis. The study of tumour growth in animals has shown that cancer develops gradually and in stages.

Literatuur:

1. Berenblum, I. (1970): The study of tumours in animals in Florey (ed.). General pathology. London.

Maart 1974.

Adres: Prof. Dr. J. Oort,
De Boelelaan 1117,
Amsterdam.

KANKER EEN VERSTORING VAN HET IMMUNOLOGISCH EVENWICHT

R. W. VELDHUIZEN, ARTS

De inzichten in de relatie tussen kanker en immuniteit zijn niet gebaseerd op een direct causaal verband maar op een aantal indirecte aanwijzingen. Zo kan men o.a. de spontane tumorregressie immunologisch verklaren. Andere aanwijzingen voor de relatie tumor-immuniteit zijn o.a. lange overlevingstijden die soms bij zeer maligne tumoren worden beschreven; regressie van metastasen na excisie van de primaire tumor; onverwacht sterke reacties op therapie (chi-

rurgie, cryotherapie, chemotherapie); de histologische bevinding dat bij vele typen primaire maligne tumoren infiltratie aanwezig is van lymfocyten, plasmacellen en macrofagen. Daarnaast komen bij immunologische deficiënties en bij langdurige behandeling met cytostatica en immuunsuppressiva frequenter maligniteiten voor (Robbins en Angell, 1971).

Bij de reactie van het immunologisch apparaat op

*Uit het Pathologisch Instituut
van de Vrije Universiteit
te Amsterdam.
Hoofden: Prof. Dr. R. Donner
en Prof. Dr. J. Oort.*