

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.*

tumoren onderscheiden we, net als bij andere immunologische reacties, humorale en cellulaire reacties. D.w.z. reacties die te maken hebben met de productie van circulerende antilichamen en reacties die te maken hebben met de productie van specifieke T-lymfocyten. We beschikken tegenwoordig over verschillende technieken waarmee de mate van reactiviteit en het type immuunreactie kan worden gemeten (Roitt, 1973).

#### *Humoraal:*

1. specifieke antilichaam-bepalingen in het serum (vele methoden);
2. B-lymfocyten-merker: EAC-rozetten, membraan-fluorescentie.

#### *Cellulair:*

1. T-lymfocyten-merker: E-rozetten;
2. lymfocyten-transformatie-test (L.T.T.): specifiek o.i.v. antigenen, aspecifiek o.i.v. mitogenen (P.H.A., Con A, P.W.M.);
3. macrofaag-migratie-test (M.M.T.);
4. lymfocyten-cytotoxiciteitstest.

De laatstgenoemde test is speciaal ontwikkeld in verband met de relatie tumor-cellulaire immuniteit. Bij deze test wordt nagegaan in welke mate chroom\* gelabelde tumorcellen doodgaan als gevolg van een interactie met al dan niet gesensibiliseerde lymfocyten, waarbij het chroom\* in het supernatant komt en zo een maat is voor het aantal gedode tumorcellen. Bij vele natuurlijke antigenen ontstaat een bepaald evenwicht tussen de humorale en de cellulaire respons bij een bepaalde toedieningswijze van het antigeen. Als bij een tweede contact het antigeen goed verwerkt wordt, dus zonder dat er schadelijke reacties optreden, spreken we over het algemeen van *immuniteit*. Het komt echter voor dat bij een tweede contact met het antigeen sterke immunologische reacties optreden, b.v. hooikoorts, Quincke's oedeem en andere overgevoeligheidsreacties. We spreken dan van *allergie*. Ook is het mogelijk dat er geen reactie op de tweede toediening van het antigeen plaatsvindt. De reacties die op kunnen treden hangen kennelijk ten nauwste samen met het evenwicht tussen de optredende immunologische reacties, cellulair en humoraal.

Theoretisch zullen nu een aantal factoren worden bekeken die bij kanker een invloed op dit evenwicht kunnen hebben. Een gemuteerde cel moet aan vele

eisen voldoen om de naam kankercel te krijgen. Met name moet hij slecht of niet herkend worden als vreemd, dit om directe immunologische afstoting te ontlopen. Daarnaast moet hij nog aan een aantal andere eisen voldoen. De kans dat door een mutatie in een weefsel een tumor ontstaat lijkt dan ook niet groot. In een bepaald weefsel kunnen waarschijnlijk maar een beperkt aantal mutaties aanleiding zijn tot tumorgroei. Er zullen ook gemuteerde cellen zijn die als zodanig blijven liggen en eventueel later alsnog uit kunnen groeien tot een tumor (latente kankercellen).

Dat zou betekenen dat de meeste mutaties niet worden uitgeschakeld door het immunologische apparaat, maar eenvoudig door de beperkende factoren in de gemuteerde cel zelf. Het immunologische apparaat kan door deze afstervende cellen echter in contact komen met een vreemd antigeen, een antigeen dat later aanwezig kan zijn op een tumorcel (Macfarlane Burnet, 1970). Hierdoor kunnen in principe lage titers circulerende antilichamen t.o.v. bepaalde tumorantigenen bij gezonde individuen aanwezig zijn. Als nu later een tumorcel ontstaat met dezelfde antigene structuur dan kan dit een 'enhancing'-effect op de tumorgroei hebben, d.w.z. de tumorcel wordt afgeschermd door de circulerende antilichamen waardoor de tumor door het immunologische apparaat niet als vreemd wordt herkend. Op dergelijke wijze kan ook bij het ontstaan van een tumor een T-cel-tolerantie worden geïnduceerd.

#### *Wat is immunologische tolerantie?*

Immunologische tolerantie t.o.v. een antigeen is een door dit antigeen veroorzaakte toestand van afgenomen of afwezige reactiviteit van de voor dit antigeen specifieke populatie van lymfocyten (Roitt, 1973). Tolerantie is dus antigeen-specifiek, berust op eigenschappen van een lymfocytenpopulatie en wordt veroorzaakt door lymfocyt-antigeeninteracties. Het is eenvoudiger tolerantie op te wekken in T-lymfocyten dan in B-lymfocyten. T-cel-tolerantie kan zeer snel, bij lage antigeenconcentraties en t.o.v. zeer veel antigenen, worden opgewekt. Wat betreft tolerantie t.o.v. eigen lichaamsantigenen is het waarschijnlijk dat we zowel T- als B-cel-tolerantie bezitten t.o.v. die eigen antigenen die in hoge concentraties extra cellulair aanwezig zijn. Terwijl t.o.v. die eigen antigenen die in lage concentraties aanwezig zijn waarschijnlijk alleen T-cel-tolerantie bestaat. Oplosbare antigeen-antilichaamcomplexen hebben vaak een

sterke tolerantie-inducerende werking. Zo zouden vele zgn. enhancement-fenomenen kunnen berusten op inductie van tolerantie door antigeen-antilichaam-complexen. Het is nu mogelijk dat door tumorcellen met geringe antigene eigenschappen een T-cel-tolerantie wordt geïnduceerd.

#### *Hoe kan de tumorcel aan de immunologische afweer ontsnappen?*

Als we uitgaan van een organisme met een intact immunologisch apparaat dan moet de tumorcel aan een van de volgende eigenschappen voldoen om uit te kunnen groeien tot een tumor:

1. hij zal moeten beschikken over een zeer sterke groeipotentie, of
2. hij zal niet of in zeer geringe mate antigeen moeten zijn.

In dit laatste geval wordt de tumorcel niet als vreemd herkend, zodat er geen immunologische reactie plaatsvindt.

Gaan wij uit van een tumorcel die als vreemd herkend kan worden dan kan deze tumorcel alsnog aanleiding zijn tot een tumor en wel als:

1. het immunologisch apparaat niet beschikt over de lymfocytenclonen die dit antigeen als vreemd moeten herkennen:
  - a. doordat deze cloon nooit aanwezig is geweest (genetisch?),
  - b. doordat deze cloon is uitgestorven (leeftijd?);
2. het immunologisch apparaat niet met het juiste evenwicht reageert op het tumorantigeen:
  - a. doordat de antilichaamproductie eerder op gang komt dan de anti-lymfocytenproductie (leeftijd),
  - b. reeds circulerende antilichamen door eerder contact enhancement bewerkstelligen,
  - c. T-cel-tolerantie is opgetreden: door het eerdere contact met het tumorantigeen, bij het ontstaan van de tumor.

#### *Heeft de leeftijd invloed op de immunologische afweer?*

Het lijkt wel zo te zijn dat de humorale respons anders veroudert dan de cellulaire respons (Burnet, 1970; Walford, 1969). De thymus involueert na de puberteit vrij snel. Het is een zeer belangrijk orgaan voor de

cellulaire immuniteit. Zonder thymus is er geen cellulaire respons mogelijk. Virginale lymfocyten uit het beenmerg worden nl. in de thymus geprint, waarna deze lymfocyten nog slechts in staat zijn één bepaald antigeen te herkennen en daarop te reageren met celdelingen (proliferatie), waardoor een 'clon' van lymfocyten ontstaan die dit antigeen kan herkennen en attaqueren. Deze proliferatie van lymfocyten vindt plaats in de *paracorticale velden* van de lymfklieren en de peri-arteriolaire lymfocytenschede (pals) van de milt. Daarbij worden door de specifiek prolifererende lymfocyten, immunologische actieve stoffen (mediatoren) geproduceerd, o.a. mitogene factoren. Deze mitogene factoren zetten ook andere toevallig in het paracorticale veld aanwezige lymfocyten aan tot deling, waardoor proliferatie van willekeurige lymfocyten-clonen optreedt. Het lijkt niet onwaarschijnlijk dat op jonge leeftijd willekeurig lymfocyten-clonen uit de thymus tot proliferatie komen. Een groot aantal clonen die ieder één van een spectrum van antigenen kunnen herkennen afhankelijk van de genetische mogelijkheden. Na de puberteit neemt de produktie van specifieke T-lymfocyten en -clonen aanzienlijk af. Dit heeft immunologisch niet direct gevolgen, omdat het langlevende lymfocyten betreft (tot 10 jaar) en omdat specifieke proliferatie van deze lymfocyten plaatsvindt in de paracorticale velden van de lymfklier. Het resultaat zal echter zijn dat op oudere leeftijd toch een tekort aan bepaalde lymfocyten-clonen kan ontstaan. Bij de humorale respons ligt dit verouderingsproces waarschijnlijk anders. De produktie van willekeurige lymfocyten die bij contact met 'het' antigeen via het follikelsysteem aanleiding zijn tot de produktie van specifieke antilichamen is waarschijnlijk gebonden aan het beenmerg.

Theoretisch is het nu mogelijk dat op oudere leeftijd het immunologisch evenwicht na involutie van de thymus voor bepaalde niet veel voorkomende antigenen verschuift ten gunste van de humorale respons. Ook specifieke factoren, zoals ernstige virale infecties, hormonale stress, metabole veranderingen, continue inwerking van carcinogenen, de anatomische lokalisatie van de tumor kunnen de immuunrespons ten tijde van de tumorcelontwikkeling beïnvloeden. Er zijn dus vele mogelijkheden waardoor een verschuiving van het immunologisch evenwicht tussen de cellulaire en humorale component van de afweer aanleiding kan zijn tot de groei van een tumor. Vooral als het gaat om zeer zwakke antigenen in een geringe

concentratie zoals die voorkomen bij het uit mutaties ontstaan van tumoren.

Vooralsnog lijkt en is effectieve immuuntherapie bij tumoren een gecompliceerde zaak: optimisme wat dit betreft is zeker nog niet gerechtvaardigd.

Als de tumor eenmaal een bepaalde grootte heeft bereikt zien we vaak dat er zgn. metastasen optreden. Van het tong-, tonsil- en farynxcarcinoom is het bekend dat ze vroeg en in hoge percentages aanleiding zijn tot lymfkliermetastasen. Vaak zijn bij deze tumoren de lymfkliermetastasen de eerste aanwijzing. Het carcinoom van de lip en de larynx metastaseren niet zo snel en soms niet voor er uitgebreide infiltratieve groei is. De lymfkliermetastasen ontstaan embolisch, d.w.z. door tumorinfiltratie in lymfvaten, waarna tumorklompjes losraken en getransporteerd worden naar de lymfklieren. De tumorcellen komen dan terecht in de randsinus van de lymfklier en groeien via de sinusspleten door tot in de medulaire sinus.

#### *Zijn er premetastatische lymfklierveranderingen?*

Voordat metastasering plaatsvindt, zijn in de lymfklieren meestal een aantal veranderingen opgetreden, met name hyperplasie van het follikelsysteem, toename in aantal van reticulo-histiocyttaire cellen en sinusendotheel-desquarnatie, zodat de sinussen geheel gevuld zijn met endotheelcellen d.i. de sinushistiocytose of sinuscatarre. Het betreft hier niet-specifieke reacties (Willis, 1973).

#### *Worden tumorcellen in de lymfklieren vernietigd dan wel geremd in hun groei?*

De tumorcellen komen via een afferent vat, dat zich op de lymfklier vertakt als een soort handje, in de randsinus terecht. De normale lymfklier werkt als een effectief filter. Slechts een bepaalde regio van de lymfklier wordt door één aanvoerend lymfvat gedraineerd. Bestaat er een sterke sinushistiocytose dan kan men zich voorstellen dat de filtercapaciteit is afgenomen, maar de filter-effectiviteit is toegenomen, zodat de sinushistiocytose op zichzelf het tumorproces langer gelokaliseerd kan houden. Het tumorweefsel in de lymfklier wordt echter niet waarneembaar in zijn groei geremd. Het komt zelfs vaak voor dat een vrij kleine primaire tumor zeer grote lymfkliermetastasen heeft. De filterfunctie van de lymfklier kan de voortgang van het metastaseringsproces eventueel wel beïnvloeden.

#### *Treedt via de lymfkliermetastasen ook verdere metastasering op?*

Zowel lymfogene als hematogene uitzaai vanuit lymfkliermetastasen is mogelijk. Bij verdere lymfogene uitzaai doorloopt de tumor meestal een gehele keten van lymfklieren. Zo kunnen bij een lip of tongcarcinoom via de submentale of submaxillaire, de cervicale, de axillaire en zelfs de mediastinale lymfklieren worden aangedaan. Afwijkingen in de lymfestroom treden gemakkelijk op, b.v. als een lymfklier volledig is doorgroeid, bij afsluiting van sinussen of afferente lymfbanen. De lymfestroom gaat dan via collateralen langs de klier of keert om (zgn. retrograde stroming). Dit werkt de algemene lymfogene verspreiding sterk in de hand. Deze retrograde tumorembolie-versleping komt met name nog al eens voor bij het lip- en tongcarcinoom. De lymfklieren van de collaterale zijde zijn dan als eerste aangedaan; dit kan verklaard worden door retrograde metastasering (lymfvatobstructie) via de mediaanlijn naar de collaterale klierstations. Zeer sterke afwijkingen van het lymfmetastaseringspatroon ontstaan als de cysterna chyli en de ductus thoracicus zijn afgesloten door tumorgroei. In zulke gevallen moet b.v. de volledige abdominale lymfe via andere banen, retroperitoneaal en abdominoparietaal, worden getransporteerd, zodat bijzondere complexe en uitgebreide metastaseringen op kunnen treden. Lymfogene metastasen kunnen tevens aanleiding zijn tot hematogene metastasering:

- door ingroei van lymfkliermetastasen in de grote venen,
- door ingroei in de venulae in de lymfklier zelf,
- doordat embolieën in de lymfvaten terechtkomen die direct communiceren met venen.

De invloed van beperkte lymfogene metastasering op het immunologisch apparaat is nog onduidelijk, wel kan bij zeer uitgebreide lymfogene metastasering een partiële immunologische deficiëntie optreden, zoals bekend bij de M. Hodgkin en andere in lymfklieren gelokaliseerde lymforeticulaire maligniteiten door verdringing van het lymfo-poetische weefsel. Een verstoring van het immunologische evenwicht bij het ontstaan van een tumor kan direct of indirect op velerlei wijzen veroorzaakt worden. Als de tumor eenmaal aanwezig is zien wij soms wederom een verschuiving van dit al reeds verstoorde evenwicht

optreden waarbij de invloed van lymfogene metastasen nog onduidelijk is.

*Samenvatting:*

De relatie tussen kanker en immuniteit is er een die niet duidelijk omschreven is. Immunologische afweermechanismen kunnen namelijk zowel tumorgroei tegengaan als bevorderen. Een aantal factoren, zoals enhancement, tolerantie, genetische informatie en leeftijd, welke mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van tumoren, worden besproken. Ook wordt enige aandacht besteed aan de betekenis van de lymfogene metastasering, waarbij de nadruk valt op de filterfunctie (capaciteit en effectiviteit), mede omdat de invloed van lymfogene metastasering op het immunologische evenwicht nog onduidelijk is.

*Summary:*

Title: Cancer a disturbance of the immunological balance. The relation between cancer and immunity is not well defined. Immunological defence mechanisms can inhibit as well as enhance tumorgrowth. Some factors like enhancement, tolerance, genetic information and age are discussed as far as they seem to be of any importance in relation to the development of tumors. Also some attention is paid to the meaning of lymphatic metastasis. As the influence of lymphatic metastasis on the immunological balance is

not yet clear, the filterfunction (capacity and effectivity) is stressed.

*Literatuur:*

1. Burnet, F. M. (1970): An immunological approach to ageing. *Lancet* 2: 358-360, june.
2. Macfarlane Burnet (1970): Immunological surveillance. Pergamon Press.
3. Robbins, S. L., Angell, M. (1971): Basic pathology. W. B. Saunders Company.
4. Roitt, I. (1973): Essential immunology. 5th printing. Blackwell scientific publications.
5. Roitt, I. (1973): Essays in fundamental immunology: 1. Blackwell scientific publications.
6. Walford, R. L. (1969): The immunologic theory of ageing. Copenhagen.
7. Willis, R. A. (1973): The spread of tumors in the human body. 3rd. ed. Butterworths, London.
8. Modern trends in oncology (I and II). Butterworths, London.

Maart 1974.

De Boelelaan 1117,  
Amsterdam.

## PREMALIGNE AFWIJKINGEN VAN HET MONDSLIMVLIES

### KLINISCHE EN HISTO-PATHOLOGISCHE ASPECTEN

I. VAN DER WAAL

#### *Inleiding*

Afwijkingen van het mondslijmvlies die zich als een witte laesie uiteten, komen veelvuldig voor. Deze witte laesies kunnen in twee groepen worden verdeeld. De ene groep bestaat uit afschraapbare, de andere groep uit niet-afschraapbare slijmvliesveranderingen. Witte, afschraapbare plaques worden o.a. gezien bij de acute vorm van een infectie met *Candida albicans* en bij een herpetiforme stomatitis. Van voornoemde infectieuze slijmvliesaanandoeningen is bekend dat zij op generlei wijze in relatie staan tot maligne slijmvliesaanandoeningen.

Witte, niet-afschraapbare afwijkingen van het mondslijmvlies worden in verschillende vormen gezien.

*Uit de afdeling Mondheelkunde van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit.*

*Hoofd: Prof. Dr. W. A. M. van der Kwast. Uit het Pathologisch Instituut van de Vrije Universiteit te Amsterdam.*

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

Sommige daarvan gaan nooit over in kwaadaardige aanodoeningen, terwijl bij een aantal wel degelijk met deze mogelijkheid rekening moet worden gehouden. De meest voorkomende witte, niet-afschraapbare slijmvliesveranderingen worden gezien in de vorm van:

- a. *Lingua geografica*: een afwijking die uitsluitend op de tongrug voorkomt en waarvan geen positieve relatie tot het plaveiselcelcarcinoom bekend is.
- b. *Lichen planus*: meest voorkomend in een reticulair vorm of in een erosieve vorm. Van deze aanodoening is eigenlijk nooit bewezen, dat er een