

Algemeen medische informatie

Mond- en keelkanker; nieuwe ontwikkelingen

Volgens de Britse kaakchirurg dr. Iain Hutchinson van het Royal London Hospital neemt in Groot-Brittannië het aantal sterfgevallen aan mondkanker de laatste jaren flink toe. Hij wijt dit aan het feit dat de Britse regering in 1990 de gratis gebitscontrole voor volwassenen heeft afgeschaft (*The Observer*, 29 oktober 1995). Het aantal patiënten dat de tandarts niet meer bezoekt, is sindsdien met een miljoen toegenomen. Bij een recent onderzoek van de Britse Consumers' Association noemde 40% van hen de hoge kosten als reden. Hutchinson wijst erop dat juist arme mensen, die zich een regelmatige gebitscontrole niet kunnen veroorloven, het hoogste risico lopen op mondkanker. Dit komt vermoedelijk doordat juist zij vaak veel roken en drinken; gewoonten waardoor de kans op mondkanker aanmerkelijk toeneemt.

Mondkanker is in veel gevallen te genezen, als de aandoening maar vroeg genoeg wordt ontdekt. Tandartsen zijn daarbij van vitaal belang, omdat de patiënten zelf deze aandoening vaak niet herkennen. Die denken meestal dat ze alleen maar te maken hebben met een onschuldig mondzweertje. Een woordvoerder van de British Dental Association valt Hutchinson bij: 'Bij een tandheelkundige controle wordt de hele mond gecontroleerd, niet alleen de tanden. Screening op mondkanker tijdens regelmatige gebitscontroles is een belangrijke mogelijkheid om de diagnose en behandeling van mondkanker te versnellen en dus om de overleving te verbeteren.'

Nu ook in Nederland de tandheelkundige behandeling van volwassenen uit het ziekenfondspakket is verwijderd, is het gevaar niet denkbeeldig dat de Britse ontwikkeling – steeds meer sterfgevallen door vervorderde vormen van mondkanker – zich ook hier gaat voordoen. Weliswaar is de controle – nu jaarlijks – hier nog steeds gratis, maar omdat de behandeling, net als in Groot-Brittannië, nu door de patiënten zelf betaald moet worden, gaan vooral mensen met een slechter gebit niet meer naar de tandarts.

Genetische schade door roken

Het verband tussen mondkanker en het roken van sigaretten of het consumeren van alcohol berustte tot voor kort uitsluitend op epidemiologische gegevens. Pas kort geleden hebben onderzoekers van de John Hopkins universiteit in de Amerikaanse stad Baltimore echter aangetoond dat het roken van sigaretten specifieke afwijkingen veroorzaakt in een bepaald gen, p53, en dat dit effect door alcohol wordt versterkt (*New Engl J Med* 1995; 332: 712-7).

Het normale p53-gen, het zogenoemde wild-type p53, speelt een sleutelrol bij de DNA-synthese en de celdeling. Het zorgt ervoor dat de celcyclus bij beschadigingen in het DNA tijdelijk wordt stopgezet (zodat reparatie-enzymen hun werk kunnen doen) of, bij onherstelbare afwijkingen, dat de cel een geprogrammeerde celdood (apoptose) ondergaat. Als p53 door mutaties inactief wordt, zal de cel zich vermenigvuldigen zonder dat eerst de DNA-beschadigingen worden gerepareerd en dat verhoogt sterk de kans op het ontstaan van allerlei verdere mutaties in het DNA en dus op kanker. Het normale p53-gen wordt daarom wel een tumorsuppressor-gen genoemd.

De onderzoekers uit Baltimore hebben 129 patiënten met hoofd- en halskanker onderzocht. Van hen bleek 83% te

roken en 58% bovendien ook alcohol te gebruiken. Bij 54 van deze patiënten (42%) troffen zij p53-mutaties aan, terwijl dat slechts het geval was bij 4 van de 24 patiënten (17%) die rookten noch dronken. In de meeste gevallen ging het om de verandering van een en hetzelfde basepaar (guanine-cytosine vervangen door adenine-thymine). Deze mutatie wordt vermoedelijk veroorzaakt door benzopyreen uit tabaksrook. Mutaties in p53 worden overigens bij zeer veel verschillende typen kanker aangetroffen; niet alleen bij hoofd- en keelkanker maar bijvoorbeeld ook bij long- en borstkanker.

Moleculaire analyse

Het mooie is dat de chirurgen in het John Hopkins ziekenhuis mutaties in p53 bij patiënten met hoofd- en halskanker nu ook denken te kunnen gebruiken om te controleren of een gezwel bij een operatie volledig is verwijderd (*New Engl J Med* 1995; 332: 429-35). Het is in de oncologie de gewoonte histopathologisch onderzoek te doen om eventuele kankercellen in de randen van het weggenomen weefsel op te sporen. Kleine afwijkingen worden met de huidige lichtmicroscopische techniek echter gemakkelijk over het hoofd gezien. Daarom hebben de chirurgen uit Baltimore bij 25 patiënten met hoofd- en halskanker (en gemuteerd p53) de randen van het weggenomen weefsel met behulp van zeer gevoelige moleculaire analysetechnieken onderzocht op mutaties in p53. Bij 13 van deze 25 patiënten werden in de omgeving van het geopereerde gebied bij het gewone histopathologische onderzoek geen kankercellen aangetroffen, terwijl er toch nog gemuteerd p53 aanwezig bleek te zijn. Bij 5 van deze 13 patiënten kwam het carcinoom later plaatselijk terug. Dit was bij geen van de negatief geteste patiënten het geval! De moleculaire analyse op gemuteerd p53 vormt dus een duidelijke verbetering ten opzichte van de huidige histopathologische technieken. Een beperking is wel dat de moleculaire analyse erg tijdrovend is, zodat het vooralsnog niet mogelijk is al tijdens de operatie een uitslag te geven. Verder komen, zoals gezien, p53-mutaties niet bij alle patiënten met hoofd- en halskanker voor.

Monoklonale antilichamen

Een mogelijkheid die wél voor alle patiënten met hoofd- en halskanker openstaat, wordt beschreven door prof.dr. H.M. Pinedo en medewerkers van het Ziekenhuis van de Vrije Universiteit in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (1995; 139: 2552-8). Tumorcellen onderscheiden zich namelijk in meerdere opzichten van normale cellen en lenen zich daarvoor bij uitstek voor het opwekken van zogenoemde monoklonale antilichamen. Dat zijn antilichamen die specifiek een bepaald antigeen herkennen, bijvoorbeeld een voor de tumorcel kenmerkend eiwit. Deze antigenen zijn meestal niet geheel tumorspecifiek, maar komen bij kwaadaardige cellen wel in een duidelijk hogere concentratie voor dan bij normale cellen. Men noemt ze daarom 'tumorgeassocieerde antigenen'.

Men verkrijgt monoklonale antilichamen in het algemeen door muizen met intacte tumorcellen of geïsoleerde tumorantigenen te injecteren. Die reageren daarop met de vorming van B-lymfocyten die specifiek tegen de tumorantigenen gerichte

antilichamen aanmaken. Door zo'n monoklonaal antilichaam te koppelen aan een radioactieve stof kan men de plaats van de tumor en eventuele uitzaaingen opsporen.

In theorie kunnen dergelijke antilichamen ook gebruikt worden om de tumor van binnenuit te bestralen en zo te behandelen. Men kan ze immers koppelen aan krachtige radioactieve stoffen of bijvoorbeeld cytostatica, die op deze manier rechtstreeks op de plek des onheils hun werk kunnen doen. Men spreekt daarom in dit verband wel van een 'magic bullet' tegen kanker. Een probleem hierbij is echter tot nu toe dat de monoklonale antilichamen niet lang in het lichaam blijven, omdat de patiënten er al snel antistoffen tegen gingen vormen. Ze werden namelijk als niet-lichaamseigen herkend, omdat ze afkomstig waren van muizen. Inmiddels is men erin geslaagd met de recombinant-DNA-technologie tal van eigenschappen van dergelijke antilichamen enigszins te wijzigen. Een belangrijke verbetering is dat het variabele antigeenherkende deel van het muizenantilichaam gekoppeld wordt aan het niet-variabele, constante deel van een menselijke antilichaam.

Toch is deze techniek nog niet geheel zonder problemen, want de antilichamen kunnen worden opgenomen in de milt en de lever, zonder dat er daar iets aan de hand is, om daar te worden afgebroken. Ook kunnen radioactieve afbraakproducten terechtkomen in de urine en het maag-darmkanaal. Verder ziet men soms kruisreacties van de toegediende antistoffen met normaal weefsel. Alles tezamen is de hoeveelheid radioactieve stof die werkelijk in de tumor terecht komt, erg klein: tussen 0,0007% en 0,01% van de geïnjecteerde hoeveelheid! In de praktijk vallen de resultaten dus tegen, al zijn er wel gedeeltelijke en voorbijgaande remissies bij patiënten waargenomen. Voorlopig blijft de behandeling nog experimenteel. De beste resultaten kan men verwachten bij patiënten met minimale tumorresten.

Chirurgische reconstructie

Al met al is het percentage patiënten dat een hoofd-halstumor overleeft, de afgelopen twintig of zelfs dertig jaar niet zoveel groter geworden. Toch is er wel grote vooruitgang geboekt. Voor patiënten die na de verwijdering van een dergelijke tumor herstellen, is de kwaliteit van het leven sterk verbeterd.

Een groot probleem bij de behandeling van hoofd- en halskanker is dat men wel van alles weg kan halen, maar dat het daarna ook weer dichtgemaakt moet worden. Tot voor kort werd bij een patiënt die bijvoorbeeld een stuk tong mist, een lap weefsel uit de borst aangebracht. Dat was op zich al een grote vooruitgang ten opzichte van vroeger (toen de omgevende weefsels gewoon naar elkaar toe werd getrokken), maar in de praktijk is weefsel uit de borst weinig soepel, waardoor er een effect ontstaat alsof de patiënt een biefstuk in de mond heeft. Nu sluit men dergelijke defecten onder andere met een zogenoemde radialis-onderarmslap. De huid en het onderhuidse bindweefsel van de onderarm worden op de slagader en de ader van de onderarm vrijgeprepareerd en vervolgens in de mond gebracht en daar weer aangesloten. De onderarm bezit een veel soepeler huid, zodat de beweeglijkheid van het overgebleven stuk tong veel beter is. Daardoor kan de patiënt veel beter functioneren, vooral waar het gaat om het vermogen tot spreken en eten. Het zal iedereen duidelijk zijn dat het hierbij gaat om dingen die bijzonder bepalend zijn voor de kwaliteit van het leven.

Inspectie door de tandarts

De beste resultaten worden natuurlijk behaald bij patiënten met een relatief kleine tumor. Daarom is vroegtijdige herkenning door de tandarts van groot belang voor de bestrijding van mondkanker. De inspectie van het hele mondslijmvlies, inclusief het lippenrood, behoort een routine-onderdeel te zijn van het tandheelkundig consult. Het is dan wel een voorwaarde dat iedereen, ook ouderen en vooral ook prothesesdragende patiënten, jaarlijks een bezoek aflegt aan de tandarts.

In Nederland is de huisarts niet opgeleid om mondafwijkingen te kunnen herkennen. Ook in de Verenigde Staten is dat niet het geval. Dat blijkt wel uit een Amerikaanse inventarisatie onder een aantal artsen en tandartsen daar. Slechts 18% van de huisartsen (en 83,4% van de tandartsen) onderzocht routinematig de mond van zijn patiënten op afwijkingen (*J Am Dent Assoc* 1995; 126: 53-60). In Nederland is de situatie ongetwijfeld alleen maar slechter; wij zijn niet gewoon om voor routinecontrole naar de dokter te gaan.

J.B. Meijer van Putten, wetenschapsjournalist