

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/24199>

Please be advised that this information was generated on 2019-03-25 and may be subject to change.

Kanker: wat is het?

Samenvatting. Kanker is een aandoening die gekenmerkt wordt door autonome groei van cellen op basis van een aantal genetische veranderingen. De genetische veranderingen die aanleiding geven tot het ontstaan van kanker betreffen onder andere veranderingen in proto-oncogenen en tumorsuppressorgenen. Deze veranderingen kunnen voor een deel pre-existent zijn, maar worden voor een belangrijk deel veroorzaakt door exogene en ook endogene factoren. Kanker ontstaat niet door een enkelvoudig gendefect maar wordt gekenmerkt door een reeks van opeenvolgende veranderingen in het genoom. Tumoren vormen hun eigen infrastructuur bestaand uit stroma en bloedvaten. Bovendien gaan tumoren reeds vroeg in hun ontstaan een interactie aan met het immuumsysteem, hetgeen blijkt uit de aanwezigheid van een mononucleair infiltraat. Door een dysbalans in de aanmaak en afbraak van cellen ontstaat een tumor. De toegenomen kennis betreffende het ontstaan van kanker geeft mogelijkheden tot nieuwe vormen van behandeling zoals de genterapie, immunotherapie en het toepassen van stoffen, die de vaatnieuwvorming tegengaan.

MULDER DE PHM. Kanker: wat is het? Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 338-40.

1 Inleiding

Kanker is een aandoening die gekenmerkt wordt door de ongecontroleerde groei van voorheen normale cellen. Onder fysiologische omstandigheden is de groei en de dood van cellen aan een strikte regulering onderhevig.¹ Tijdens de embryogenese is er sprake van zeer actieve groei en differentiatie van cellen die uiteindelijk resulteren in een compleet organisme. Nadat alle weefsels in principe zijn aangelegd, volgt een fase van groei. Het is essentieel dat er op het moment dat het lichaam uitgroeit is er per tijdseenheid evenveel cellen worden aangemaakt als dat er verdwijnen. Hoe dit complexe proces voor ieder weefseltype is georganiseerd, is niet precies bekend.

Het is duidelijk dat ieder weefsel beschikt over een infrastructuur die noodzakelijk is voor het behoud van dit weefsel. Zo zijn er bloedvaten die nutriënten aanvoeren; er zijn macrofagen die dode cellen opruimen en er is steunweefsel dat zorgt voor de onderlinge samenhang. Daarnaast is er afferente en efferente zenuwinnervatie. Het behoud en de vorm van

weefsel worden bepaald door twee essentiële eigenschappen van cellen, te weten 1) het vermogen om na het bereiken van de uiteindelijke vorm deze te behouden ondanks het feit dat er celdelingen optreden, en 2) het vermogen van cellen om contact met hun omgeving te behouden en het proliferatieve gedrag op de eisen van die omgeving af te stemmen.

De meeste cellen in ons lichaam zijn niet 'eouwig' maar worden voortdurend vervangen. Dit kan geschieden door deling van een bestaande uitgedifferentieerde cel of ze kunnen ontstaan uit de zogenaamde stamcellen waarbij door een proces van zowel celdeling als differentiatie er weer een eindstadiumcel ontstaat.² Een voorbeeld van het eerste is het aangroeien van de lever als er door welke oorzaak dan ook cellen verloren zijn gegaan. Zo zal indien men een gedeelte van de lever verwijdert deze weer aangroeien tot de oorspronkelijke grootte. Het meest bekende voorbeeld van het stamcelprincipe is de groei zoals we die kennen in de huid, in de crypten van de darm en in het beenmerg.

Het organisme als totaal bestaat bij de gratie van unieke er

P.H.M. de Mulder
internist-medisch oncoloog

Uit de afdeling Medische Oncologie van
het Academisch Ziekenhuis Nijmegen

Trefwoorden: Oncologie – Kanker -
Oncogenen

Datum van acceptatie: 25 juni 1996

Adres: Prof. dr P.H.M. de Mulder
AZ Nijmegen, Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

noodzakelijke samenwerking. Het spreekt voor zich dat indien er een dysbalans ontstaat tussen aanmaak en afbraak er grote veranderingen kunnen optreden. Indien er kanker ontstaat binnen een bepaald weefseltype raakt deze weefselhomeostase verstoord met alle gevolgen van dien. Veelal zal dit geschieden doordat er genetische veranderingen in de cel optreden, waardoor ze zich onttrekken aan de eerder genoemde regelmechanismen.

2 Genetische veranderingen

Het staat vast dat meerdere achtereenvolgende genetische veranderingen aan de basis liggen van de maligne groei van kankercellen.³ Van tenminste drie groepen genen wordt aangenomen dat ze een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van kanker: oncogenen, tumorsuppressorgenen en onder andere genen die betrokken zijn bij DNA herstelprocessen.

De carcinogenese wordt meestal geïnitieerd door een mutatie in groei bevorderende genen, de zogenaamde oncogenen, dat tot gevolg heeft dat de proliferatie wordt bevorderd door directe effecten.⁴ Een oncogen is een door een genetische verandering geactiveerd proto-oncogen dat een fysiologische functie heeft. Proto-oncogenen zijn dominante genen, dat wil zeggen dat een mutatie voldoende kan zijn om een ongewenst effect te verkrijgen. Proto-oncogenen kunnen tot oncogenen worden door puntmutaties, genamplificaties en chromosoom rearrangements. Het resultaat van deze genetische veranderingen is de productie van eiwitten die een rol spelen bij de eerdere genoemde homeostase van weefsels zoals groeifactoren of receptoren van groeifactoren etc. en daardoor de celgroei stimuleren, terwijl er geen fysiologische behoefte voor is. Voorbeelden van proto-oncogenen zijn erbB (epidermal growth factor receptor), ras en dergelijke.

Een tweede mogelijkheid is het verloren gaan van controlerende genen van de proliferatie, de zogenaamde suppressorgenen, waardoor de controle op belangrijke cellulaire processen verdwijnt.⁵ Van deze genen moeten veelal beide kopieën geïnactiveerd worden alvorens de functie van deze genen wordt opgeheven. Bij suppressorgenen is er dus genetische informatie functioneel verdwenen. De meeste bekende suppressorgenen zijn het retinoblastoma-gen en het p53-gen; het functionele verlies van deze genen speelt bij meerder vormen van kanker een belangrijke rol.⁶ Het product van het p53-gen is het p53-eiwit dat gesynthetiseerd wordt onder invloed van onder andere DNA schade die een cel oploopt door bijvoorbeeld toxische stoffen en straling. Het p53 eiwit speelt een belangrijke rol in het stopzetten van de celcyclus in de G1 fase en kan de cel de kans geven de DNA-schade te herstellen of tot zelfvernietiging te laten overgaan door de inductie van apoptose, natuurlijke celdood. Het wegvallen van deze controle maakt het mogelijk dat cellen met afwijkend DNA zich delen en vermeerderen en gevoeliger zijn voor verdere DNA-schade en maligne transformatie.

Ook DNA tumorvirussen kunnen de celdelingsmechanismen of eiwitproducten genereren die het p53 gen activeren en daardoor kanker veroorzaken of bevorderen. Voorbeelden hiervan zijn het hepatitis B virus bij het ontstaan van het hepatocellulair carcinoom, het Epstein-Barr virus bij het ontstaan van het Burkitt lymfoom en het nasopharynxcarcinoom, en het HIV-1 virus bij het ontstaan van het Kaposi sarcoom.

Zoals reeds eerder aangegeven betreft het ontstaan van kanker niet een enkelvoudig genetisch defect maar is er sprake van een aantal achtereenvolgende veranderingen.⁴ Het meest bekende voorbeeld op dit moment is het dikkedarm carcinoom. Het lijkt aannemelijk dat iedere vorm van kanker zijn eigen set aan genetische veranderingen kent.

Tabel 1. Onderscheiden fasen in tumorprogressie

Ontwikkelingsstap	Mechanismen
1 Tumorinitiatie	Oncogenactivatie, wegvallen tumorsuppressie activiteit
2 Promotie en progressie	Genamplificatie, genetische instabiliteit
3 Ongecontroleerde groei	-
4 Angiogenese	Angiogenese bevorderende factoren
5 Onthechting	Verlaagde expressie van E-cadherine
6 Weefselinvasie	Proteolytische enzymen, motiliteitsfactoren
7 Versleping en nesteling	Multifactorieel proces
8 Uitgroei tot metastase	Groeifactoren, angiogenese
9 Ontrekken aan de afweer van de gastheer	Afname expressie tumorantigenen, onderdrukking van cytotoxie

3 Oorzaken van genetische veranderingen

Veranderingen in het genoom die het ontstaan van kanker mogelijk maken kunnen preëxistent zijn, dat wil zeggen erfelijk, of verworven onder invloed van externe factoren of een combinatie van beide.^{7,8} Men neemt aan dat er sprake is van een zogenaamde initiatiefase waarin voorvormen van kanker te herkennen zijn zoals leukoplakie in de mondholte of de aanwezigheid van multiple poliepen in de darm in geval van een poliposis coli. Een volgend stadium is bijvoorbeeld het ontstaan van een carcinoom in situ, dat wil zeggen de cel heeft morfologisch kwaadaardige kenmerken zonder dat er tekenen zijn van infiltratie. De daarop volgende stap is het ontstaan van een infiltrerende carcinoom.

Oorzaken van genetische veranderingen betreffen voor de meeste vormen van kanker exogene factoren.⁸ De meest bekende zijn polycyclische koolwaterstoffen zoals die voorkomen in tabaksrook, de aromatische aminen (voorkomend in kleurstoffen), nitrosaminen en nitrosamiden, asbest, zware metalen en ioniserende stralen zoals ultraviolet licht en radioactieve straling. De straling geeft een directe beschadiging van het chromosoom en kan, indien deze beschadiging niet hersteld wordt, aanleiding geven tot de eerder genoemde activatie of genveranderingen. Een andere belangrijke groep stoffen die een rol spelen bij de carcinogenese zijn van nature voorkomende stoffen, zoals hormonen, die een stimulerende invloed uitoefenen op de groei van cellen en waarschijnlijk een rol spelen in de zin dat ze de cel gevoeliger maken voor de eerder genoemde exogene invloeden. Men neemt ook aan dat de natuurlijke verdediging van het lichaam tegen kanker op oudere leeftijd afneemt door onder andere de afwerende functie van het immuunsysteem en het verminderde vermogen om DNA-schade te herstellen.

4 Kankerprogressie

Zoals reeds eerder aangegeven is het bestaan van een verstoring van het evenwicht tussen aanmaak en afbraak een eerste stap in het ontstaan van kanker (tab. 1). Het adagium dat tumorcellen een hogere groeisnelheid hebben dan normale cellen is in zijn algemeenheid onjuist.² De meest voorkomende tumoren, de adenocarcinomen en de plaveiselcelcarcinomen worden juist gekenmerkt door een relatief laag aantal cellen dat in proliferatie is. De verdubbelingstijd van de verscheidene tumoren kan daarom belangrijk verschillen, van weken tot jaren (kiemceltumoren versus adenoid cystische tumoren).

Bij kanker is er niet alleen een verstoorde ongecontroleerde productie van nieuwe cellen maar ook het celverval door apoptose is vaak verstoord. De cellen leven dus langer en dragen op deze wijze bij aan de groei van de tumor.

In de beginfase zal een groeiende tumor zijn eigen infrastructuur creëren bestaande uit tumorstroma opgebouwd uit granulatie-weefsel, bloedvaatjes en collageen vezels.¹⁰ Dit proces wordt wel eens vergeleken met een reparatiereactie zoals we die kennen bij het genezingsproces van een wond. De groeiende tumor beschadigt het weefsel en zo ontstaat een niet-genezende wond waarbij de 'herstelreactie' het stromaweefsel vormt. Er zijn ook aanwijzingen dat de tumor factoren kan produceren die direct aanzetten tot de vorming van stroma. Bloedvaten vormen een belangrijk onderdeel van de tumor omdat langs deze weg voedingsstoffen worden aangevoerd, die verdere groei mogelijk maken. Zonder angiogenese kan er geen tumorgroei plaatsvinden; tevens speelt het een belangrijke rol bij het optreden van metastasen.

Het uitzaaien van tumorcellen kan per continuitatum geschieden, waarbij vooral het doorbreken van de basale membraan van een orgaan de tumorcellen toegang geeft tot het bindweefsel en vervolgens tot onder andere de lymfebanen. Twee sleutelmechanismen spelen bij dit metastaseringsproces een rol. Op de eerste plaats de invasie van de kankercellen. Dit geschiedt door enzymatische afbraak van de basale membraan en intercellulaire substanties door producten van de tumorcellen zelf of door aanwezige stromacellen. Enzymen die hierbij een rol spelen zijn eiwit-split-sende enzymen zoals metallo-proteasen en serine-proteasen. Ten tweede moet de tumorcel zich kunnen verplaatsen, dat wil zeggen dat de cel moet kunnen bewegen en periodiek kunnen loslaten en hechten. In eerste instantie moet de cel loslaten uit het bestaande weefsel, dit kan bijvoorbeeld geschieden door het verminderde aantal adhesiemoleculen zoals E-cadherinen op het tumorcel oppervlak.¹¹ Vervolgens kan de tumorcel verslept worden via de bloed- of lymfebanen en zich weer nestelen na het passeren van de vaatwand in andere weefsels zoals bot, longen, lever, lymfeklieren, etc. Tenslotte moet ook hier weer door voortgaande proliferatie een tumor tot uitgroei komen. Het is dit uitzaaiingsproces dat uiteindelijk tot de dood van de patiënt leidt.

De verspreiding van tumorcellen is niet zonder meer een late gebeurtenis en soms wordt al in een vroeg stadium, dat wil zeggen bij tumoren ter grootte van 1 cm³, uitzaaiingen gevonden. Een tumor van deze omvang is nog maar juist detecteerbaar met de meest geavanceerde diagnostische technieken. Men moet zich daarbij realiseren dat een tumor van deze grootte al 1x10⁹ cellen bevat.

5 Therapeutische interventies

De bovengeschetste toegenomen kennis van het ontstaan en de ontwikkeling van kanker heeft de mogelijkheden van ratio-

nele therapeutische interventies doen toenemen. Naast de klassieke en nog steeds belangrijkste therapeutische maatregelen zoals de chirurgie en radiotherapie zijn andere behandelvormen opgekomen. Chirurgie en radiotherapie worden beide gekenmerkt door het plaatselijke effect dat zij hebben terwijl kanker, vooral in de verder gevorderde stadia, een ziekte is die zich uiteindelijk door het gehele lichaam kan verspreiden.

Een systemische ziekte vraagt om een systemische aanpak. De bekendste vorm is de chemotherapie, die in het bijzonder aangrijpt op die tumorcellen die zich delen. Daarnaast wordt bij nieuwe therapiestrategieën gebruik gemaakt van het feit dat de tumorcellen door hun genetische veranderingen zodanig anders zijn dan de overige cellen in het lichaam dat ze immunologisch herkend kunnen worden. Het immuunsysteem kan op velerlei wijzen geactiveerd worden, hetzij specifiek hetzij specifiek, bijvoorbeeld door tumorvaccinaties. Metastasering kan beïnvloed worden door het toedienen van factoren die de angiogenese remmen. Ook zijn er stoffen die de blokkade in de differentiatie kunnen opheffen en op deze manier cellen laten doordifferentiëren. De cellen zullen dan op een natuurlijke wijze aan hun einde komen. Het toepassen van genetherapieën zal het misschien mogelijk maken genetische defecten te corrigeren en daardoor het kwaadaardige karakter van de tumor te niet doen.

Literatuur

- 1 Prehn RT. The inhibition of tumorgrowth by tumor mass. *Cancer Res* 1991; 52: 2-4.
- 2 Prehn RT. Many growth factors may not be growth factors. *Cancer Res* 1992; 52: 501-7.
- 3 Bishop JM. The molecular basis of cancer. *Science* 1987; 235: 305.
- 4 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
- 5 Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science* 1990; 254: 1138-46.
- 6 Levine AJ, Momand J. Tumor suppressor genes: the p53 and retinoblastoma sensitivity genes and gene products. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1032: 119-36.
- 7 Hall EJ. Principles of carcinogenesis: Physical. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. In: *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1993: 4th edition, 213-27.
- 8 Loeb LA. Endogenous carcinogenesis: Molecular oncology into the twenty-first century. Presidential address. *Cancer res* 1989; 49: 5489-96.
- 9 Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64: 327-36.
- 10 Ruiter DJ, De Mulder PHM, Schalken JA, Figdor CG. De pathogenese van tumormetastasen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 2240-6.
- 11 Mattijssen V, Peters HM, Schalkwijk L et al. E-cadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma is associated with clinical outcome. *Int J Cancer* 1993; 55: 580-5.

Summary

CANCER: WHAT IS IT?

Key words: Oncology – Cancer – Carcinogenesis

Cancer is characterized by the independent growth of cells based on a series of genetic defects. These include changes in proto-oncogenes and tumor suppressor genes and are based on both pre-existent and acquired alterations in the genome of the cell, caused by exogenous and endogenous factors. The development of cancer is not dependent on a single genetic hit, but requires a series of subsequent alterations. A growing tumour forms its own infrastructure consisting of stroma and blood vessels. Furthermore, the presence of a mononuclear infiltrate indicates an interaction with the immune system. Due to a dysbalance between the production and disappearance of cells in a given tissue a growing tumour is born from where cells escape that are capable to penetrate through a basal membrane and that can metastasize to various organs. The increased knowledge regarding the biology of cancer opens new ways for cancer treatment such as genetherapy, immunotherapy and the application of inhibitors of neoangiogenesis.