

SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft een onderzoek naar de mogelijkheid om de carcinogenese in de neus van de Wistarrat, geïnduceerd door diëthylnitrosamine (DENA), door andere factoren te beïnvloeden.

DENA - één van de vele nitrosamine-verbindingen - doet bij ratten en hamsters na een betrekkelijk korte inductietijd zowel benigne als maligne neustumoren ontstaan (o.a. *Druckrey* 1964, *Herrold* 1964, *Bottema* 1971).

De benigne tumoren komen histologisch overeen met die welke ook in de humane pathologie in de neus worden waargenomen, n.l. fungiforme papillomen en „inverted” papillomen (3.4.2. en 4.2. en 4.4.).

De maligne tumoren in de neus zijn volgens *Bottema* uitsluitend esthesioneuroepitheliomen (ENE's).

Andere auteurs (o.a. *Thomas* 1965) menen ook placeiselcel-, adeno- en anaplastische carcinomen te hebben waargenomen. In de menselijke pathologie zijn neuroepitheliale tumoren in de neus zeer zeldzaam (*Sisson* 1973).

In de dierexperimenten werd één carcinogeen toegediend in een waarschijnlijk relatief zeer hoge dosering. Vermoedelijk speelt in de humane pathologie meer dan één faktor een rol in de carcinogenese (*Den Engelse* 1972).

Het is waarschijnlijk dat het ontstaan van een tumor bij de mens uiteindelijk het resultaat is van de samenwerking van een aantal factoren. Indien een tumor ontstaat door de werking van meer dan één faktor, spreekt men van co- of syncarcinogenese (*Shear* 1938) (Zie hoofdstuk 5.).

Het leek daarom zinvol na te gaan of de carcinogenese van DENA in de neus door een tweede faktor te beïnvloeden is. Deze invloed zou kunnen blijken uit:

- a. een verandering van de inductietijd van de tumoren.
- b. het voorkomen van andere typen tumoren.

In dit experiment werd als tweede faktor gekozen:

1. een chronische irritatie d.m.v. een corpus alienum in de neus.
2. röntgenbestraling van de neus met 500 R.
3. een afsluiting van één neusopening, waardoor respiratie nog slechts door de open neushelft mogelijk is.

De DENA-dosering was 2 x 7,5 mg/kg lichaamsgewicht/week gedurende 12 weken. Deze dosering gedurende 12 weken werd gekozen op grond van de resultaten van het onderzoek van *Bottema*.

De ratten werden in 7 groepen verdeeld; iedere groep bestond uit 40 dieren.

Groep I	—	alleen DENA
Groep II	—	DENA + röntgen
Groep III	—	DENA + corpus alienum
Groep IV	—	alleen röntgen
Groep V	—	alleen corpus alienum
Groep VI	—	DENA + afsluiting linker neusopening
Groep VII	—	alleen afsluiting linker neusopening

Het dierexperiment werd in 2 fasen uitgevoerd, te weten eerst de groepen I t/m V en daarna de groepen VI en VII.

Om de vier weken werden twee dieren van elke groep gedood om de ontwikkeling van afwijkingen in de neus te kunnen vervolgen. T/m de 36e week werden geen duidelijke verschillen in de bevindingen in de neus van de ratten van groep I, II en III waargenomen. Na 39 weken werd het experiment voor de groepen I t/m V beëindigd op 2 dieren per groep na, daar bij de dieren welke na 36 weken gedood waren alle te verwachten afwijkingen gezien waren (zie 8.2.2.6. en tabel 8.2.).

a. Invloed van röntgenbestraling en corpus alienum.

Het bleek dat in dit experiment het type van de ontstane tumoren bij groep II (DENA + röntgen) en groep III (DENA + corpus alienum) niet verschilde van die bij groep I (alleen DENA). Wel werd later bij 1 van de 2 dieren van groep II (DENA + röntgen), die na de 39e week nog in leven was gelaten, na 48 weken een plaveiselcelcarcinoom in de neus gevonden. Het is denkbaar dat de bestraling hier mede verantwoordelijk is geweest voor het ontstaan van dit type gezwel.

Na een inductietijd van 39 weken was het aantal maligne tumoren bij groep II en groep III significant groter dan bij groep I.

Bij groep I werd bij 3 van de 21 dieren (14 %) een tumor in de neus gevonden, terwijl bij groep II bij 9 van de 16 dieren (56 %) en bij groep III bij 12 van de 21 dieren (57 %) een tumor in de neus

aanwezig was. Zowel röntgenbestraling als irritatie door een corpus alienum in één neushelft bleek in deze opstelling de carcinogenese door DENA in de neus positief te beïnvloeden.

b. Invloed van afsluiting van één neusopening.

Bij groep VI (DENA + afsluiting linker neusopening) en groep VII (alleen afsluiting linker neusopening) was de zeer sterke ontstekingsreactie in de open neushelft een zeer opvallende bevinding. Bij groep VI met name waren de ontstekingsinfiltraten vaak zo sterk, dat het olfactorisch epitheel geheel of nagenoeg geheel verwoest was. Bij enkele dieren van groep VI werd een sterke klierbuishyperplasie waargenomen. De meest verrassende bevinding was het feit dat zelfs na een inductieperiode van 52 weken geen maligne tumoren in de neus werden gevonden.

In deze opstelling bleek, in dit experiment, dat afsluiting van één neusopening een sterk negatieve invloed had op de carcinogenese van DENA in de neus.

In hoofdstuk 9., Discussie, worden de resultaten van het onderzoek nader besproken. Aan de hand van een aantal schematische figuren (fig. 9.1.-4.) is getracht de, deels onverwachte, effecten van de bijkomende factoren duidelijk te maken.

In dit hoofdstuk worden tevens nog enige opmerkingen gemaakt met betrekking tot de resultaten van dit onderzoek en de humane pathologie. Carcinogenen met een zeer lange inductietijd of in een zodanige dosering dat slechts na een lange inductietijd een tumor ontstaat, zijn slechts dan van belang voor de menselijke pathologie als deze inductietijd binnen de levensspan van de mens komt te liggen. Indien echter door een tweede faktor de inductietijd wordt verkort en daardoor het ontstaan van de tumor binnen de levensspan van het individu komt, dan is niet slechts het carcinogeen maar evenzeer ook de tweede faktor (het co-carcinogeen) van groot belang.

Tenslotte worden enkele mogelijke voorbeelden van deze relatie gegeven (9.3.).