

Inleiding

Na hart- en vaatziekten is kanker de meest voorkomende doodsoorzaak in Nederland. Een kankergezwel ontstaat door abnormale groei van cellen. Deze abnormale groei komt tot stand door veranderingen in stukjes erfelijk materiaal (genen) die de vermenigvuldiging van cellen regelen. De genetische veranderingen betreffen toegenomen functionele activiteit van groeistimulerende genen, ofwel oncogenen, en verlies van functie van groeiremmende genen, ofwel tumor-suppressorgenen.

Ook kanker van de slijmvliezen in het hoofd-halsgebied, zoals keelkanker en mondkanker (bv tongkanker en wangkanker), ontstaat op deze manier. Bij mannen staat deze vorm van kanker op de zesde plaats in de rij van de meest frequent voorkomende maligniteiten.

De belangrijkste twee risicofactoren voor de ontwikkeling van hoofd-halskanker zijn roken en alcohol drinken. Hoogstwaarschijnlijk zorgen de stoffen in tabaksrook en alcohol voor de eerdergenoemde genetische veranderingen in het erfelijk materiaal. Vervolgens kan een reeks van veranderingen plaatsvinden in de cellen, waardoor het slijmvlies via verschillende voorstadia kan veranderen in een kwaadaardig gezwel.

Vraagstelling

Het is bekend dat zo'n 20% van de mensen met hoofd-halskanker meer dan één gezwel in de slijmvliezen van het hoofd-halsgebied ontwikkelt. Bij deze patiënten zijn meestal ook voorstadia van hoofd-halskanker te vinden. Dit verschijnsel is 'Field Cancerization' genoemd. Er zijn twee verschillende theorieën die 'Field Cancerization' verklaren.

☞ De eerste theorie dateert reeds uit 1953. Deze theorie houdt in dat de verschillende gezwellen en voorstadia onafhankelijk van elkaar ontstaan door de voortdurende invloed van roken en/of alcohol drinken op het gehele slijmvlies in het hoofd-halsgebied.

☞ De tweede theorie is pas 10 jaar geleden ter sprake gekomen. In deze theorie wordt het ontstaan van de diverse gezwellen en voorstadia geweten aan rondzwervende kwaadaardige cellen van het eerste gezwel.

In dit proefschrift is onderzocht welke van de twee theorieën de juiste is. Hiertoe is onder andere gekeken of er al veranderingen waarneembaar zijn in het gezond-ogende slijmvlies van patiënten met hoofd-halskanker, welke veranderingen dat zijn, en of deze veranderingen gerelateerd zijn aan het rookgedrag van de patiënten.

Met roken samenhangende veranderingen in hoofd-halsslijmvlies

Deze veranderingen zijn op verschillende manieren te detecteren. Voor ons onderzoek is gebruik gemaakt van twee technieken waardoor met behulp van de microscoop de afwijkingen zichtbaar gemaakt kunnen worden. De eerste techniek heet immunohistochemie en daarmee kunnen allerlei regulerende stoffen (eiwitten) in het weefsel aangetoond worden. De tweede techniek heet fluorescente in situ hybridisatie en met deze techniek kunnen veranderingen in het erfelijk materiaal, in dit geval de chromosomen, aangetoond worden. Met behulp van een merkstof voor delende cellen, Ki-67 genaamd, en de techniek immunohistochemie, is gevonden dat celvermenigvuldiging vaker vóórkomt in normale slijmvliesen van patiënten met een hoofd-halstumor dan in slijmvliesen van gezonde controle mensen. Na verder onderzoek bleek dat deze toegenomen celvermenigvuldiging gerelateerd was aan roken. Zelfs patiënten met een hoofd-halstumor die gestopt waren met roken hadden een licht toegenomen celvermenigvuldiging. Ook bij gezonde mensen die veel roken, kon deze toename waargenomen worden.

Verder is met behulp van de immunohistochemie aangetoond dat er vaker clusters cellen met veranderingen in het tumor-suppressoreiwit p53 worden gevonden in de normale slijmvliesen van de patiënten met hoofd-halskanker dan in die van gezonde controle mensen. Ook deze verandering bleek gerelateerd aan het rookgedrag van de patiënten.

Met de andere techniek, de fluorescente in situ hybridisatie, is gevonden dat het mannelijke geslachtschromosoom Y vaak verloren is gegaan in de normale slijmvliesen van mannen met hoofd-halskanker. Dit verlies kwam alleen voor bij de rokende patiënten.

Er kan dus geconcludeerd worden dat er veranderingen in het gehele gezond-ogende slijmvlies van patiënten met hoofd-halskanker te detecteren zijn en dat deze veranderingen door roken geïnduceerd worden. Daardoor is de oudste theorie van 'Field Cancerization', het meest aannemelijk.

Verskillende genetische veranderingen in tumorenparen

De vraagstelling over de twee 'Field Cancerization' theorieën is ook nog op een andere manier onderzocht. Er is gekeken of de genetische afwijkingen in verschillende kankergezwellen van één patiënt hetzelfde zijn. Mochten deze afwijkingen namelijk steeds in beide kankergezwellen hetzelfde zijn, dan zou de meest recente theorie van 'Field Cancerization' over de rondzwervende tumorcellen, aannemelijk worden. De

cellen van het eerste gezwel hebben dan namelijk bepaalde afwijkingen, die behouden zouden blijven, nadat de cellen van plaats veranderd zijn en ergens anders weer een nieuw gezwel gevormd hebben.

Enkele afwijkingen die al vroeg in de ontwikkeling van hoofd-halskanker voorkomen en daarna niet meer veranderen, zijn verlies van delen van chromosoomgebieden 3p, 9p en 17p. Ook genetische veranderingen in het tumor-suppressorgen p53 horen daarbij. Met behulp van moleculair-biologische technieken zijn verschillen in deze afwijkingen aan te tonen tussen gezwellen van verschillende patiënten. In dit proefschrift zijn deze verschillen bekeken tussen twee kankergezwellen van steeds één patiënt. Er zijn 9 patiënten onderzocht en tussen de tumorenparen werden geen enkele keer dezelfde afwijkingen gevonden. Uit dit onderzoek blijkt dat rondzwervende kwaadaardige cellen waarschijnlijk niet de oorzaak zijn van het ontstaan van meerdere hoofd-halskankergezwellen en de voorstadia ervan.

Conclusie

Uit alle resultaten tezamen wordt geconcludeerd dat de verschillende gezwellen en voorstadia in patiënten met hoofd-halskanker onafhankelijk van elkaar ontstaan, door de voortdurende invloed van roken (en/of alcohol drinken) op het gehele slijmvlies in het hoofd-halsgebied. Dit houdt in dat het nog steeds belangrijk is voor deze patiënten

om na de diagnose en behandeling van het eerste gezwel te stoppen met roken (en het drinken van veel alcohol). Ook kan het nut van medicijnen die de kwaadaardige invloeden van roken en alcohol tegengaan verder onderzocht worden om het uitgroeien van een tweede kankergezwel te voorkomen.



"Zelfs een weg van duizend mijl begint met één enkele stap"

Oosterse wijsheid

*"Niemand is zo blind,
als hij die niet wil zien"*

Oosterse wijsheid

**"Mijn
ontwenning-
verschijnselen
zijn zo erg, dat mijn
omgeving daar
niet mee kan
leven."**



**"Roken doet
mij niets.
Ik heb
nergens
last van."**



**"Ach, er is
zoveel
ongezond en
trouwens
tabak is een
natuurproduct."**



**"Als roken echt
zo slecht zou
zijn, dan zouden
ze het wel
verbieden"**



**"Mijn tante werd
95 jaar en ze rookte
jarenlang,
dus zo schadelijk
zal het wel
niet zijn."**



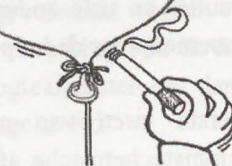
**"Het is nog
nooit bewezen
dat je van
roken dood
kunt gaan."**



**"Je moet ergens
aan dood gaan.
Ik hoef niet
zo nodig oud
te worden."**



**"Als je al zo
lang rookt, heeft
stoppen toch
geen zin meer."**



Aangepast van de Stivoro-website