

Leerboek oncologie

Negende druk



onder redactie van:
C.J.H. van de Velde
W.T.A. van der Graaf
J.H.J.M. van Krieken
C.A.M. Marijnen



Bohn
Stafleu
van Loghum

Springer Media

Leerboek oncologie

Deze uitgave werd gesteund door subsidie van:

KWF Kankerbestrijding



C.J.H. van de Velde
W.T.A. van der Graaf
J.H.J.M. van Krieken
C.A.M. Marijnen

Leerboek oncologie

Negende druk

 Bohn
Stafleu
van Loghum

Houten 2017

ISBN 978-90-368-0441-7
DOI 10.1007/978-90-368-0442-4

ISBN 978-90-368-0442-4 (eBook)

© Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Media B.V. 2017

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën of opnamen, hetzij op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet j° het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Samensteller(s) en uitgever zijn zich volledig bewust van hun taak een betrouwbare uitgave te verzorgen. Niettemin kunnen zij geen aansprakelijkheid aanvaarden voor drukfouten en andere onjuistheden die eventueel in deze uitgave voorkomen.

NUR 870

Basisontwerp omslag: Studio Bassa, Culemborg
Automatische opmaak: Scientific Publishing Services (P) Ltd., Chennai, India

Bohn Stafleu van Loghum
Het Spoor 2
Postbus 246
3990 GA Houten

www.bsl.nl

Voorwoord

Kanker is in Nederland sinds 2009 doodsoorzaak nummer 1. Tegelijkertijd is, door verbeteringen in diagnostiek en therapie, de levensverwachting voor patiënten met kanker toegenomen. Niet alleen is er een groeiende kennis op cellulair en biotechnologisch gebied maar steeds meer bestaat de mogelijkheid van therapie-op-maat gericht op specifieke eigenschappen van kankercellen. Als gevolg van de nieuwe inzichten en mogelijkheden worden in versneld tempo ook de diagnostische en behandelrichtlijnen aangepast en uitgebreid. De toenemende mogelijkheden vergroten het belang van specialistische multidisciplinaire teams waarin het diagnostisch- en therapeutisch traject van de patiënt besproken wordt om zorg te dragen voor optimale zorg in de totale oncologische keten. In de nieuwe druk van het *Leerboek oncologie* is de multidisciplinaire benadering in de speciële hoofdstukken opgenomen en zo veel mogelijk zichtbaar gemaakt doordat de auteurs representanten zijn van de diverse relevante vakgebieden.

Vele auteurs zijn toegetreden tot de groep in Nederland en België die belangenloos bijdraagt aan dit boek en zowel nationaal als internationaal veelal gezichtsbepalend zijn voor hun vakgebied. De doelgroep is naast de medicus (in opleiding) ook meer en meer de gespecialiseerde verpleegkundige die op de hoogte wil zijn van de alledaagse praktijk. Het leerboek vormt derhalve vooral een actueel didactisch overzicht

van oncologische vraagstellingen op het gebied van ontstaan van kanker, genetische predispositie, diagnostiek, behandeling, begeleiding en nieuwe ontwikkelingen van deze ziekte en er is speciale aandacht voor de manier waarop de zorg in Nederland is georganiseerd. De KWF Kankerbestrijding zorgt er door middel van een subsidie voor dat dit boek beschikbaar is voor een breed mogelijke doelgroep. BSL heeft zorg gedragen voor begeleiding en een fraaie uitvoering in een nieuw jasje. We danken alle betrokkenen en hopen met deze nieuwste druk op andere wijze dan door middel van de internationale boeken inzicht te verschaffen in de diversiteit van de oncologische problematiek en een goed begrip te kweken voor de mogelijkheden en onmogelijkheden bij de bestrijding van kanker.

Cock van de Velde
 Winette van der Graaf
 Han van Krieken
 Corrie Marijnen

voorjaar 2016



Voorwoord van de uitgever

Bij deze nieuwe druk van het *Leerboek oncologie* zijn veel aanpassingen doorgevoerd door een redactie en een auteursteam, waarin de diversiteit van het vakgebied naar voren komt. Wij zijn alle auteurs en de redactie bijzonder erkentelijk voor hun bijdrage aan deze herziening.

Het vakgebied is continue in ontwikkeling en dit is onder andere de reden dat bij deze editie een online toegang wordt verstrekt via extras.bsl.nl/oncologie. Via de scratchcode die u voorin dit boek vindt, kunt u toegang krijgen tot deze site. Op deze site is de totale inhoud van het boek opgenomen, per hoofdstuk te benaderen en eenvoudig doorzoekbaar. Tevens bieden we via deze site de mogelijkheid om actuele ontwikkelingen die zich voordoen binnen het specialisme Oncologie een plek te geven gedurende de looptijd van het boek.

Reacties van gebruikers stellen we op prijs. Mocht u vragen of opmerkingen hebben, dan nodigen wij u uit deze per mail bij ons bekend te maken via leerboekoncologie@gmail.com.

Uitgeverij Bohn Stafleu van Loghum

Inhoud

Deel I: Algemene aspecten

1	Fundamentele aspecten van kanker	3
	<i>J.H.J.M. Krieken en R.H. Medema</i>	
1.1	Inleiding	5
1.2	Kenmerken van gezwelgroei	5
1.2.1	Goedaardige en kwaadaardige gezwellen	5
1.2.2	Architectuur van gezwellen	5
1.2.3	Morfologie van kankercellen	6
1.2.4	Classificatie van gezwellen	6
1.3	Klinische verschijnselen van gezwelgroei	7
1.4	Tumorcelgroei	8
1.5	Invasie en metastasering	11
1.5.1	Infiltratieve groei	11
1.5.2	Metastasering	12
1.6	Het ontstaan van kanker	15
1.6.1	Oncogenese	15
1.6.2	Oncogene factoren	16
1.6.3	Fysische oorzaken van kanker	18
1.6.4	Biologische oorzaken van kanker	18
1.7	Moleculair-genetische aspecten van carcinogenese	20
1.7.1	Oncogenen	20
1.7.2	Tumorsuppressorgenen	22
1.7.3	Genen betrokken bij herstelprocessen	24
1.7.4	Genen betrokken bij apoptose	24
1.8	Telomerase	24
1.9	Genetische instabiliteit, tumorheterogeniteit en tumorprogressie	25
1.10	De stromareactie, angiogenese	25
1.11	Factoren die het ontstaan van kanker beïnvloeden	26
1.11.1	Hormonale factoren	26
1.11.2	Immunologische factoren	26
1.12	Conclusies	27
	Literatuur	28
2	Klinisch-genetische aspecten van kanker	29
	<i>H.F.A. Vasen, E.B. Gómez García en N. Hoogerbrugge</i>	
2.1	Inleiding	31
2.2	Klinische oncogenetica	31
2.2.1	Basisbegrippen	31
2.2.2	Moleculair-genetisch onderzoek	32
2.3	Erfelijke vormen van mammacarcinoom	32
2.3.1	Erfelijk mamma-(ovarium)carcinoom	32
2.4	Familiaal mammacarcinoom	33
2.5	Erfelijke vormen van colorectaal carcinoom	34
2.5.1	Lynchsyndroom (voorheen HNPCC genoemd)	34
2.5.2	Familiaire adenomateuze polyposis (FAP)	36
2.5.3	Polyposis geassocieerd met MUTYH-genmutaties (MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP))	37
2.5.4	Familiaal colorectaal carcinoom	37
2.6	Erfelijke maagkanker	38
2.6.1	Genetische en klinische kenmerken	38
2.6.2	Diagnostische criteria	38
2.6.3	Periodiek onderzoek en therapie	39

2.7	Erfelijk pancreascarcinoom	39
2.7.1	Klinische kenmerken	39
2.7.2	Diagnostische criteria	39
2.7.3	Periodiek onderzoek en therapie	39
2.8	Erfelijk prostaatcarcinoom	39
2.8.1	Klinische kenmerken	39
2.8.2	Diagnostische criteria en periodiek onderzoek	40
2.9	Erfelijke melanomen (familial atypical multiple mole melanoma syndrome (FAMMM-syndroom))	40
2.9.1	Klinische kenmerken	40
2.9.2	Diagnostische criteria en DNA-onderzoek	40
2.9.3	Periodiek onderzoek	41
2.10	Overige erfelijke tumoren	41
2.11	Poliklinieken voor patiënten met erfelijke tumoren	41
2.12	Landelijke erfelijke kankerregistratie	41
2.13	Conclusie	43
	Literatuur	43
3	Epidemiologie van kanker	45
	<i>V.E.P.P. Lemmens en A.M. May</i>	
3.1	Inleiding	46
3.2	Incidentie van kanker	46
3.2.1	Incidentie van kanker wereldwijd	46
3.2.2	Incidentie van kanker in Europa	49
3.2.3	Incidentie van kanker in Nederland	49
3.2.4	Incidentie van kanker naar leeftijd	54
3.3	Overleving na kanker	54
3.4	Typen risicofactoren	60
3.5	Onderzoek naar modificeerbare risicofactoren	60
3.5.1	Modificeerbare risicofactoren en de relatie met kanker	61
	Literatuur	63
4	Beeldvorming	67
	<i>W.V. Vogel, I.J.C. Hartmann, M.G.E.H. Lam en M.R. Meijerink</i>	
4.1	Inleiding	68
4.1.1	Beeldkwaliteit	68
4.1.2	Belasting voor de patiënt	68
4.2	Soorten beeldvorming	70
4.2.1	Anatomische beeldvorming	70
4.2.2	Functionele beeldvorming	70
4.2.3	Multimodale beeldvorming	71
4.2.4	Diagnostische strategie	72
4.3	Beeldvormende technieken	72
4.3.1	Röntgenonderzoek	72
4.3.2	Echografie	74
4.3.3	Computertomografie	75
4.3.4	Magnetische resonantie beeldvorming	77
4.3.5	Scintigrafische technieken	79
4.4	Beeldgestuurde interventies	82
4.4.1	Punctie, biopsie en drainage	83
4.4.2	Beeldgestuurde behandeling	83
4.4.3	Kathetergestuurde behandeling	84
4.4.4	Radiotherapieplanning	85
4.4.5	Plaats in het diagnostisch en therapeutisch traject	86
4.5	Toepassingen van beeldvorming	86
4.5.1	Screening bij gezonde mensen	86
4.5.2	Analyse van klachten	87
4.5.3	Aantonen van maligniteit	87

4.5.4	Stadiëring	87
4.5.5	Karakteriseren van tumor	90
4.5.6	Diagnostische trajecten	91
4.5.7	Respons op behandeling	92
4.5.8	Controle na behandeling	93
4.5.9	Bijbevindingen	94
4.6	Conclusie	94
	Literatuur	95
5	Pathologische diagnostiek van kanker	97
	<i>F.J. van Kemenade, C.J.M. van Noesel en A. Mooyaart</i>	
5.1	Methoden om cel- en weefselmateriaal te verkrijgen ten behoeve van de primaire diagnostiek	98
5.1.1	Cytologisch onderzoek (cytologie)	98
5.1.2	Histologisch onderzoek (biopten)	99
5.1.3	Histologisch onderzoek (resecties)	99
5.2	Microscopische beoordeling	100
5.2.1	Hematoxyline-eosine (HE-)kleuring en aanvullende kleuringen	100
5.2.2	Immunohistochemie	100
5.2.3	Immunocytochemie	102
5.2.4	Immunofluorescentie	102
5.3	Moleculaire pathologie	103
5.3.1	DNA of mRNA uit vers of gefixeerd weefsel?	103
5.3.2	De meest voorkomende moleculair diagnostische bepalingen	104
5.3.3	De betekenis van immunohistochemie in de moleculaire diagnostiek	105
6	Klinische onderzoeksmethodologie in de oncologie	107
	<i>J.H.M. Schellens en A.H.J. Mathijssen</i>	
6.1	Inleiding	108
6.2	Preklinische fase	108
6.2.1	Translatieel onderzoek	108
6.3	Praktijk van het onderzoek	109
6.3.1	Onderzoek bij gezonde vrijwilligers	109
6.3.2	Fase 0-onderzoek	110
6.3.3	Fase I-onderzoek	110
6.3.4	Fase II-onderzoek	110
6.3.5	Fase III-onderzoek	111
6.3.6	Gerandomiseerd versus niet-gerandomiseerd onderzoek	111
6.3.7	Fase IV-onderzoek	112
6.4	Ethische aspecten van klinisch onderzoek	112
6.4.1	Medisch-ethische toetsingscommissies	112
6.5	Enkele kanttekeningen bij het doen van onderzoek	113
6.6	Samenvatting	113
	Literatuur	114
7	Chirurgisch-oncologische behandelingsprincipes	115
	<i>H.J. Hoekstra en C. Verhoef</i>	
7.1	Inleiding	116
7.2	Chirurgische behandeling	116
7.2.1	Biopsie	116
7.2.2	Curatieve of palliatieve chirurgie	117
7.2.3	Minimaal invasieve chirurgie	118
7.2.4	Neoadjuvante therapie	119
7.2.5	Profylactische chirurgie	119
7.2.6	Reconstructieve chirurgie	119
7.2.7	Metastasechirurgie	119

7.2.8	Debulkingchirurgie	120
7.2.9	Toegangschirurgie	120
7.2.10	Regionale chemotherapie	120
7.2.11	Robot- en beeldgestuurde chirurgie	120
7.2.12	Chirurgie bij oncologische complicaties	121
7.3	Follow-up	122
7.4	Kwaliteit kankerzorg	122
7.5	Samenvatting	123
	Literatuur	123
8	De rol van radiotherapie bij de behandeling van kanker	125
	<i>M. Verheij en J.W. Leer</i>	
8.1	Inleiding	126
8.2	Biologische aspecten van radiotherapie	126
8.2.1	Effecten van ioniserende straling in de cel	126
8.2.2	Celoverlevingscurve	127
8.2.3	Gefractioneerde bestraling	128
8.2.4	Effecten van bestraling op weefsel en organen	128
8.2.5	Klinische consequenties van moderne radiobiologische inzichten	128
8.2.6	Combinatietherapieën: chemo- en bioradiotherapie	129
8.3	Fysische en technische aspecten van radiotherapie	130
8.3.1	Soorten radiotherapie en toedieningsvormen	130
8.3.2	Bestralingsvoorbereiding	132
8.3.3	Bestralingsuitvoering	132
8.4	Klinische aspecten van radiotherapie	133
8.4.1	De rol van radiotherapie bij in opzet curatieve behandelingen	133
8.4.2	Enkele voorbeelden van in opzet curatieve radiotherapie	134
8.4.3	Curatieve radiotherapie in combinatie met andere behandelingsvormen	134
8.4.4	De rol van radiotherapie bij palliatieve behandelingen	134
8.4.5	Bijwerkingen van bestraling en de verschillende behandelingsvormen	135
8.5	Toekomstige ontwikkelingen	135
8.6	Samenvatting	136
	Literatuur	136
9	Principes van de medicamenteuze antikankerbehandeling	137
	<i>J. De Grève, S. Van Belle en S. Sleijfer</i>	
9.1	Inleiding	139
9.2	Klassieke chemotherapie	139
9.2.1	Chemotherapie en de celcyclus	140
9.2.2	Wisselwerking tussen de chemotherapie en de tumorbiologie	140
9.3	Resistentie tegen behandeling	141
9.3.1	Cellulaire resistentie	141
9.3.2	Klinische resistentie	142
9.3.3	Nieuw experimenteel inzicht in resistentie: het kankerstemcelmodel	144
9.4	Toxiciteit van chemotherapie	144
9.5	Indeling en werkingsmechanismen van cytostatica	144
9.5.1	Geneesmiddelen die de cel doden door het genomische DNA te beschadigen	145
9.5.2	Topo-isomerase-inhibitoren	146
9.5.3	Microtubulaire inhibitoren	146
9.5.4	Antimetaboliëten	147
9.6	Hormonen	147
9.7	Moleculaire doelgerichte behandelingen	148
9.7.1	Hiërarchie in de doelwitten	148
9.8	Moleculaire geneesmiddelen	149
9.8.1	Monoklonale antilichamen	151
9.8.2	Kleine moleculen ('small molecules')	152
9.8.3	Enkele specifieke voorbeelden	152

9.9	Immunotherapie	155
9.10	Toepassing in de kliniek	156
9.10.1	Cyclisch gegeven chemotherapie	156
9.10.2	Combinatiechemotherapie	156
9.10.3	Synergie met radiotherapie	156
9.10.4	Dosisintensiteit	157
9.10.5	Chemotherapie in bredere context	157
9.11	Samenvatting	158
	Literatuur	159
10	Basisprincipes van ‘targeted therapy’, inclusief hormonale therapie	161
	<i>A.J. Gelderblom, M.P.J.K. Lolkema en V.C.G. Tjan-Heijnen</i>	
10.1	Inleiding	163
10.2	Hormonale therapie	163
10.2.1	Erfelijke vormen van geslachtshormoongerelateerde tumoren	164
10.3	Receptoren voor steroïdhormonen	164
10.4	Principes van hormonale therapie	165
10.4.1	Uitschakeling van de gonadale functie	165
10.4.2	Gevolgen van gonadale uitval	167
10.4.3	Aromataseremmers	167
10.4.4	Antihormonen	168
10.4.5	Totale liganddepletie	168
10.5	Regressie van tumoren door endocriene therapie; flare-up	168
10.6	Receptoren en effect van endocriene therapie	169
10.7	Ontwikkeling van ongevoeligheid voor een toegepaste endocriene therapie: resistentie of adaptatie?	170
10.8	Van palliatieve tot (neo)adjuvante endocriene therapie	170
10.8.1	Receptoren en effect van adjuvante endocriene en chemotherapie bij borstkanker	170
10.9	Nieuwe targeted behandelingen	172
10.9.1	Remming van de ligand van de RTK: voorbeeld bevacizumab	172
10.9.2	Remming van extracellulaire remming van de RTK door antilichamen: voorbeeld HER2	172
10.9.3	Remming van het intracellulaire domein van de RTK door een <i>small molecule</i> : voorbeeld imatinib	175
10.9.4	Enkele voorbeelden van nieuwe targeted therapieën: EML4-ALK-translocaties en BRAF-mutaties	175
10.9.5	Doelgerichte therapie voorbij de steroïdhormoonreceptor	176
10.9.6	De uitdagingen van diagnostische testen voor nieuwe behandelingen	177
10.9.7	Specifieke bijwerkingen van doelgerichte therapieën	177
10.10	Samenvatting	178
	Literatuur	178
11	Immunotherapie van kanker	181
	<i>W.R. Gerritsen, H. Westdorp en J.B. Haanen</i>	
11.1	Inleiding	182
11.2	Cancer-immunity cycle	182
11.2.1	Vrijkomen van tumorgeassocieerde antigenen (TAA's)	182
11.2.2	Tumorantigeenpresentatie	182
11.2.3	Inductie van een T-celrespons	182
11.2.4	Migratie van T-cellen naar de tumor en infiltratie in de tumor	183
11.2.5	Herkenning van tumorcellen door T-cellen	184
11.2.6	Doden van de tumorcellen door T-cellen	184
11.3	Therapeutische interventies tijdens de ‘cancer-immunity cycle’	184
11.3.1	Vaccinaties	184
11.3.2	T-celtherapie	185
11.3.3	Overview monoklonale antilichamen	186
11.3.4	Cytokines	188
11.3.5	Radiotherapie	188
11.3.6	Chemotherapie	189
	Literatuur	189

12	Paraneoplastische syndromen	191
	<i>P.A.E. Sillevs Smitt en D.L.A.L. Schrijvers</i>	
12.1	Inleiding	192
12.2	Paraneoplastische neurologische syndromen	192
12.2.1	Inleiding	192
12.2.2	Incidentie	192
12.2.3	Diagnose	192
12.2.4	Paraneoplastische antistoffen	193
12.2.5	Behandeling en prognose	193
12.3	Klassieke paraneoplastische neurologische syndromen	195
12.3.1	Encefalomyelitis	195
12.3.2	Cerebellaire degeneratie	195
12.3.3	Limbische encefalitis	195
12.3.4	Subacute sensore neuronopathie	196
12.3.5	Opsoclonus-myoclonus	196
12.3.6	Lambert-eaton myastheen syndroom	196
12.3.7	Retinopathie	196
12.3.8	Dermatomyositis	197
12.4	Dermatologische paraneoplastische verschijnselen	197
12.4.1	Inleiding	197
12.4.2	Erytrosquameuze huidafwijkingen	197
12.4.3	Ulcerobulleuze huidafwijkingen	200
12.4.4	Overige paraneoplastische dermatologische aandoeningen	201
12.5	Endocriene en metabole paraneoplastische verschijnselen	202
12.5.1	Inleiding	202
12.5.2	Endocriene paraneoplastische verschijnselen	202
12.5.3	Metabole paraneoplastische verschijnselen	204
12.6	Hematologische paraneoplastische verschijnselen	205
12.6.1	Inleiding	205
12.6.2	Hematologische cellulaire paraneoplastische verschijnselen	205
12.6.3	Paraneoplastische stollingsstoornissen	206
	Literatuur	207
13	Spoedeisende oncologie	209
	<i>H.J. Hoekstra, W.T.A. van der Graaf en Y.M. van der Linden</i>	
13.1	Inleiding	210
13.2	Chirurgische aspecten	210
13.2.1	Darmobstructie	210
13.2.2	Darmperforatie	210
13.2.3	Bloeding	211
13.2.4	Infectie	211
13.2.5	Bestralingsenteritis	211
13.2.6	Galwegobstructie	212
13.2.7	Angiogeneseremmers	212
13.3	Internistische aspecten	212
13.3.1	Hypercalciëmie	212
13.3.2	Hyponatriëmie	213
13.3.3	Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie	213
13.3.4	Tumorlyssyndroom	214
13.3.5	Koorts en infectieuze problemen	214
13.3.6	Trombo-embolische processen	214
13.3.7	Checkpoint inhibitoren	215
13.4	Maligne effusies: ascites, pleuravocht en pericardvocht	215
13.4.1	Ascites	215
13.4.2	Pleuravocht	215
13.4.3	Pericardvocht	216

13.5	Radiotherapeutische aspecten	216
13.5.1	Neurologische uitvalsverschijnselen	217
13.5.2	Venacavasuperiorsyndroom (VCSS)	219
13.5.3	Bloedingen door tumoringroei	219
13.5.4	Verhoogde intracraniale druk met dreigende inklemming	220
13.5.5	Visusverlies door intraoculaire metastasen of botmetastasen in de orbita	220
13.5.6	Pijn door metastasen in bot of weke delen	220
13.5.7	Multipole hersenmetastasen	220
13.5.8	Perifeer lymfoedeem	220
13.5.9	Slikklachten	221
13.6	Ethische aspecten	221
13.7	Conclusie	221
	Literatuur	222
14	Late effecten van kanker	223
	<i>J. Nuver, J.A. Gietema, Y. Benoit en L.C.M. Kremer</i>	
14.1	Inleiding	224
14.2	Late effecten na de behandeling van kinderkanker	224
14.2.1	Morbiditeit en mortaliteit bij overlevenden van kinderkanker	224
14.2.2	Secundaire maligniteiten	225
14.2.3	Cardiovasculaire schade	225
14.2.4	Pulmonale en renale schade	226
14.2.5	Endocriene en gonadale schade	226
14.2.6	Cognitieve en psychosociale late effecten	227
14.2.7	Follow-up en nazorg voor overlevenden van kinderkanker	227
14.3	Late effecten van in opzet curatieve behandelingen bij volwassen patiënten	229
14.3.1	Secundaire tumoren	229
14.3.2	Cardiovasculaire schade	229
14.3.3	Endocriene en gonadale schade	230
14.3.4	Organisatie en inhoud van follow-up	231
	Literatuur	232
15	Geriatrische oncologie	233
	<i>A.N.M. Wymenga en H.J. Rutten</i>	
15.1	Inleiding	234
15.2	Epidemiologie	234
15.2.1	Veroudering van de bevolking/demografische gegevens	234
15.2.2	Maligne aandoeningen in de bevolking	234
15.3	Prognose bij ouderen	234
15.4	Levensverwachting	235
15.5	Diagnostiek	236
15.6	Gebrek aan gegevens	236
15.7	Acceptatie van een behandeling	236
15.8	Comorbiditeit	237
15.9	Functionele status	237
15.10	Kwetsbaarheid	238
15.11	Comprehensive Geriatric Assessment	238
15.12	Verwijzingsfilters	240
15.13	Chemotherapie bij ouderen	240
15.13.1	Farmacokinetiek	240
15.14	Chirurgie bij ouderen	241
15.14.1	Introductie	241
15.14.2	Comorbiditeit	241
15.14.3	Risicoprofielen	244
15.15	Radiotherapie	247
	Literatuur	247

Deel II: Specieële oncologie: vroege opsporing, diagnostiek en behandeling van kanker

16	Hoofd-halstumoren	251
	<i>J.L.N. Roodenburg, R.J. Baatenburg de Jong, C.M.L. van Herpen, C.G. van Laer, J.A. Langendijk, H. Reintsema en H.F.E. Vermeersch</i>	
16.1	Algemene aspecten	254
16.1.1	Werkterrein	254
16.1.2	Voorkomen	254
16.1.3	Etiologische factoren	254
16.1.4	Onderzoek	254
16.1.5	Classificatie	254
16.1.6	Weefselonderzoek	254
16.1.7	Principes van de behandeling	256
16.1.8	Teambehandeling	257
16.2	Zwellingen in de hals	257
16.2.1	Voorkomen en etiologie	257
16.2.2	Pathologie	258
16.2.3	Onderzoek	258
16.2.4	Behandeling	259
16.3	Huidtumoren	261
16.4	Tumoren van de neus en de neusbijholten	262
16.4.1	Epidemiologie	262
16.4.2	Premaligne afwijking	262
16.4.3	Symptomatologie	262
16.4.4	Diagnostiek en stadiëring	262
16.4.5	Behandeling en prognose	262
16.4.6	Follow-up	263
16.5	Lipcarcinoom	263
16.5.1	Voorkomen en etiologie	263
16.5.2	Pathologie	263
16.5.3	Klinisch beeld, symptomatologie en onderzoek	263
16.5.4	Behandeling	264
16.5.5	Prognose	264
16.5.6	Follow-up	265
16.6	Mondholtecarcinomen – algemeen	265
16.6.1	Voorkomen en etiologie	267
16.6.2	Pathologie en metastasering	267
16.6.3	Symptomatologie	268
16.6.4	Onderzoek	268
16.6.5	Behandeling	269
16.6.6	Prognose	270
16.6.7	Follow-up	270
16.7	Tumoren in de nasofarynx	270
16.7.1	Epidemiologie	270
16.7.2	Symptomatologie	270
16.7.3	Diagnostiek en stadiëring	271
16.7.4	Behandeling en prognose	271
16.7.5	Follow-up	271
16.8	Tumoren van de orofarynx	271
16.8.1	Epidemiologie	271
16.8.2	Symptomatologie	272
16.8.3	Diagnostiek en stadiëring	272
16.8.4	Behandeling en prognose	272
16.8.5	Follow-up	272
16.9	Tumoren van de larynx	273
16.9.1	Epidemiologie	273
16.9.2	Premaligne slijmvliesafwijkingen	273

16.9.3	Symptomatologie	274
16.9.4	Diagnostiek en stadiëring	274
16.9.5	Behandeling en prognose	275
16.9.6	Follow-up	278
16.10	Tumoren van de hypofarynx	278
16.10.1	Epidemiologie	278
16.10.2	Symptomatologie	279
16.10.3	Diagnostiek en stadiëring	279
16.10.4	Behandeling en prognose	279
16.10.5	Follow-up	279
16.11	Speekselkliertumoren	279
16.11.1	Voorkomen en etiologie	279
16.11.2	Pathologie	280
16.11.3	Klinisch beeld en symptomatologie	280
16.11.4	Onderzoek	280
16.11.5	Aanvullend onderzoek	281
16.11.6	Differentiële diagnose	281
16.11.7	Definitieve diagnose en behandeling	282
16.11.8	Prognose	283
16.11.9	Follow-up	283
16.12	Bottumoren	283
16.13	Reconstructie en rehabilitatie in het hoofd-halsgebied	283
16.13.1	Algemeen	283
16.13.2	Mogelijkheden	284
16.13.3	Neus	285
16.13.4	Wang	287
16.13.5	Oorschelp	287
16.13.6	Bovenkaak	287
16.13.7	Mandibula	287
16.13.8	Larynx, farynx en cervicale oesofagus	289
16.14	Palliatie van de hoofd-halskankerpatiënt	289
16.15	Samenvatting	290
	Literatuur	290
17	Tumoren van de long, mediastinum en pleura	293
	<i>F.M.N.H. Schramel, J.G.J.V. Aerts, G.J.M. Herder, F.N. Hofman, J.A. Kummer, C.A. Seldenrijk, S. Senan, E.F. Smit en F.O.B. Spoelstra</i>	
17.1	Inleiding	295
17.2	Epidemiologie en etiologie	295
17.3	Pathologie	295
17.3.1	Pre-invasieve laesies	295
17.3.2	Maligne longtumoren	296
17.4	Klinische verschijnselen	299
17.5	Diagnostisch proces	301
17.5.1	Sputumonderzoek	302
17.5.2	Röntgenonderzoek	302
17.5.3	Computed tomografie van de thorax en bovenbuik	302
17.5.4	Magnetic resonance imaging (MRI) van de thorax	302
17.5.5	CT/MRI hersenen	302
17.5.6	Positronemissietomografie (PET)	302
17.5.7	Botscan	303
17.5.8	Bronchoscopie	303
17.5.9	Transthoracale punctie	303
17.5.10	Slokdarmedochografie (EUS-FNA)	303
17.5.11	Endobronchiale echografie (EBUS-FNA)	303
17.5.12	Pleurapunctie en medische thoracoscopie	303
17.5.13	Mediastinoscopie	305
17.5.14	Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS)	305

17.6	Classificatie en stadiëring	305
17.7	Prognostische factoren	305
17.7.1	Niet-kleincellig longcarcinoom	305
17.7.2	Kleincellig longcarcinoom	306
17.8	Therapie	307
17.8.1	Niet-kleincellig longcarcinoom	307
17.8.2	Kleincellig longcarcinoom	313
17.9	Tumoren van het mediastinum	314
17.9.1	Thymusvergrotingen	314
17.9.2	Kiemceltumoren	316
17.9.3	Neurogene tumoren	317
17.10	Tumoren van de pleura	317
17.10.1	Pleuritis carcinomatosa	317
17.10.2	Mesothelioom	318
	Literatuur	319
18	Oesofaguscarcinoom	321
	<i>B.P.L. Wijnhoven, K. Haustermans en P.D. Siersema</i>	
18.1	Inleiding	322
18.2	Epidemiologie en etiologie	322
18.2.1	Epidemiologie	322
18.2.2	Etiologie	322
18.3	Klinische verschijnselen	323
18.4	Diagnostisch proces	324
18.5	Classificatie en stadiëring	324
18.5.1	Metastasering	326
18.6	Prognostische factoren	326
18.7	Therapie	327
18.7.1	Endoscopische behandeling	327
18.7.2	Chirurgie	327
18.7.3	Neoadjuvante therapie	329
18.7.4	Definitieve chemoradiotherapie	330
18.7.5	Palliatieve behandeling	330
18.8	Bijzonderheden: kwaliteit van leven	331
18.9	Samenvatting	332
	Literatuur	332
19	Maagcarcinoom	333
	<i>A. Cats, M. Verheij, N.C.T. van Grieken en C.J.H. van de Velde</i>	
19.1	Inleiding	334
19.2	Epidemiologie en etiologie	334
19.3	Klinische verschijnselen	335
19.4	Diagnostisch proces	336
19.5	Classificatie en stadiëring	336
19.6	Prognostische factoren	337
19.7	Curatieve therapie	338
19.7.1	Endoscopie	338
19.7.2	Chirurgie	338
19.7.3	Adjuvante behandeling	339
19.8	Palliatieve therapie	340
19.8.1	Chirurgie	340
19.8.2	Radiotherapie	340
19.8.3	Systemische therapie	340
19.9	Follow-up	341
19.10	Samenvatting	341
	Literatuur	341

20	Tumoren van lever, galwegen en pancreas	343
	<i>T.M. van Gulik, J.W. Wilmink en O.R.C. Busch</i>	
20.1	Inleiding	344
20.2	Levertumoren	344
20.2.1	Inleiding	344
20.2.2	Hepatocellulair carcinoom (HCC)	344
20.2.3	Secundaire levertumoren: metastasen	347
20.3	Galblaascarcinoom	350
20.3.1	Inleiding	350
20.3.2	Epidemiologie en etiologie	350
20.3.3	Klinische verschijnselen	351
20.3.4	Diagnostisch proces	351
20.3.5	Classificatie en stadiëring	351
20.3.6	Therapie	352
20.4	Galwegcarcinoom	352
20.4.1	Inleiding	352
20.4.2	Epidemiologie en etiologie	353
20.4.3	Klinische verschijnselen	353
20.4.4	Diagnostisch proces	354
20.4.5	Classificatie en stadiëring	354
20.4.6	Prognostische factoren	354
20.4.7	Therapie	355
20.4.8	Samenvatting	355
20.5	Periampullair en pancreascarcinoom	356
20.5.1	Inleiding	356
20.5.2	Epidemiologie en etiologie	356
20.5.3	Klinische verschijnselen	356
20.5.4	Diagnostisch proces	356
20.5.5	Classificatie en stadiëring	358
20.5.6	Prognostische factoren	358
20.5.7	Therapie	358
20.5.8	Samenvatting	360
	Literatuur	360
21	Tumoren van dunne en dikke darm	361
	<i>P.J. Tanis, R.G.H. Beets-Tan, C.A.M. Marijnen, I.D. Nagtegaal en C.J.A. Punt</i>	
21.1	Tumoren van de dunne darm	362
21.1.1	Inleiding	362
21.1.2	Epidemiologie en etiologie	362
21.1.3	Klinische verschijnselen	363
21.1.4	Diagnostisch proces	363
21.1.5	Classificatie en stadiëring	363
21.1.6	Prognostische factoren	364
21.1.7	Therapie	364
21.2	Tumoren van de dikke darm en endeldarm	365
21.2.1	Inleiding	365
21.2.2	Epidemiologie en etiologie	365
21.2.3	Klinische verschijnselen	366
21.2.4	Diagnostisch proces	367
21.2.5	Screening en surveillance	367
21.2.6	Classificatie en stadiëring	367
21.2.7	Prognostische factoren	369
21.2.8	Therapie	369
21.2.9	Basisprincipes chirurgische behandeling colorectaal carcinoom	369
21.2.10	Chirurgische behandeling coloncarcinoom	370
21.2.11	Chirurgische behandeling rectumcarcinoom	371
21.2.12	Chirurgie voor metastasen of locoregionaal recidief	372
21.2.13	Radiotherapie	373

21.2.14	Endoscopische behandelingen	374
21.2.15	Adjuvante chemotherapie	374
21.2.16	Palliatieve systemische therapie	375
21.2.17	Follow-up	375
21.3	Samenvatting	376
	Literatuur	377
22	Maligne beentumoren	379
	<i>A.J. Gelderblom, P.C.W. Hogendoorn, J.L. Bloem en P.D.S. Dijkstra</i>	
22.1	Inleiding	380
22.2	Epidemiologie en etiologie	380
22.3	Klinische verschijnselen	383
22.4	Diagnostisch proces	383
22.4.1	Lokale beeldvorming	384
22.4.2	Beeldvorming van afstandsmetastasen	385
22.4.3	Biopsie	385
22.4.4	Laboratoriumonderzoek	386
22.5	Classificatie en stadiëring	386
22.6	Prognostische factoren	386
22.7	Therapie	386
22.8	Bijzonderheden	388
22.8.1	Laaggradige tumoren	388
22.8.2	Bottransplantatie	388
22.8.3	Prothese	388
22.8.4	Omkeerplastiek	388
22.8.5	Langetermijnbijwerkingen	388
22.8.6	Prognose	389
22.8.7	Metastasering	389
22.9	Samenvatting	389
	Literatuur	389
23	Maligne tumoren van de weke delen	391
	<i>W.T.A. van der Graaf, J.V.M.G. Bovée, R. Haas en H.J. Hoekstra</i>	
23.1	Inleiding	392
23.2	Achtergrond	392
23.2.1	Onderscheid naar leeftijd	392
23.2.2	Onderscheid naar lokalisatie	392
23.2.3	Onderscheid naar histologisch (sub)type en graad	392
23.3	Zeldzame sarcomen met bijzondere kenmerken	393
23.3.1	Desmoid-type fibromatose	393
23.3.2	Kapisaroom	394
23.3.3	Dermatofibrosarcoma protuberans	394
23.3.4	Radiotherapiegeassocieerd saroom (RAS)	395
23.3.5	Gastro-intestinale stromatumor (GIST)	395
23.3.6	Weke delen sarcomen in het kader van genetische syndromen	395
23.3.7	Retroperitoneale sarcomen	396
23.4	Symptomen	396
23.5	Diagnostiek	397
23.5.1	Radiologisch	397
23.5.2	Histologisch	397
23.6	Behandeling	398
23.6.1	Chirurgie	398
23.6.2	Metastasectomie	398
23.6.3	Radiotherapie	399
23.6.4	Late gevolgen van gecombineerde chirurgie en radiotherapie	400
23.6.5	Chemotherapie	400
23.7	Samenvatting	400
	Literatuur	402

24	Huidtumoren	403
	<i>W. Bergman, M.R. van Dijk, R. van Doorn, H.W. Kapiteijn en J.H.W. de Wilt</i>	
24.1	Algemene aspecten	404
24.1.1	Inleiding	404
24.1.2	Etiologische factoren	404
24.2	Premaligne dermatosen en voorloperlaesies	404
24.3	Maligne huidtumoren	405
24.3.1	Diagnose	405
24.3.2	Differentiaaldiagnostiek	406
24.3.3	Waarschuwingssymptomen	406
24.3.4	Behandelingsprincipes	406
24.4	Frequent voorkomende huidtumoren	407
24.4.1	Basalecelcarcinoom	407
24.4.2	Plaveiselcelcarcinoom	409
24.4.3	Melanoom	410
24.4.4	Cutane lymfomen	416
24.4.5	Kaposisarcoom	417
24.5	Samenvatting	418
	Literatuur	418
25	Mammatumoren	419
	<i>C.J.H. van de Velde, C.J. van Asperen, P.J. van Diest, P.H.M. Elkhuzen, S.C. Linn, H.M. Zonderland en G.J. Liefers</i>	
25.1	Inleiding	421
25.2	Risicofactoren	421
25.2.1	Voorkomen van mammacarcinoom in de familie	421
25.2.2	Niet-maligne mamma-afwijkingen	422
25.2.3	Eerder doorgemaakt mammacarcinoom en radiotherapie	422
25.2.4	Hormonale factoren	423
25.2.5	Leefstijl	424
25.3	Preventie	424
25.3.1	Bevolkingsonderzoek naar mammacarcinoom	424
25.3.2	Screening buiten het kader van het landelijk bevolkingsonderzoek	425
25.4	Biologie van het mammacarcinoom	425
25.4.1	Factoren geassocieerd met een slechte prognose	426
25.5	Diagnostiek van mammacarcinoom	428
25.5.1	Klinisch borstonderzoek	428
25.5.2	Beeldvormende diagnostiek van de mamma	428
25.5.3	Aanvullende diagnostiek	430
25.6	Benigne afwijkingen	431
25.6.1	Fibroadenoom	431
25.6.2	Fibrocysteuze afwijkingen	431
25.6.3	Tepeluitvloed	431
25.7	Maligne afwijkingen, pathologie en stadiëring	431
25.7.1	Mammacarcinoom bij de man	432
25.7.2	De ziekte van Paget van de tepel	432
25.7.3	Lobulair carcinoma in situ	432
25.7.4	Ductaal carcinoma in situ	432
25.7.5	Infiltrerende carcinomen	433
25.7.6	Lokaal ver voortgeschreden mammacarcinoom	433
25.8	Therapie	433
25.8.1	Chirurgie	433
25.8.2	Radiotherapie	434
25.8.3	Adjuvante systemische therapie	435
25.8.4	Therapie van het ver voortgeschreden mammacarcinoom	438

25.9	Zorg na de primaire therapie en follow-up	439
25.9.1	Directe postoperatieve zorg	439
25.9.2	Follow-up	439
25.9.3	Lymfoedeem	439
25.9.4	Reconstructie na mastectomie	439
25.9.5	Locoregionaal recidief	440
25.10	Metastasering op afstand	440
25.10.1	Keuze palliatieve antitumortherapie	441
25.10.2	Lokale therapie	442
25.10.3	Psychosociale begeleiding	442
25.11	Samenvatting	442
25.12	Folders en adressen	443
	Literatuur	443
26	Tumoren van de vrouwelijke geslachtsorganen	445
	<i>J.B.M.Z. Trimbos, R.F.P.M. Kruitwagen, V.T.H.B.M. Smit en C.L. Creutzberg</i>	
26.1	Inleiding	447
26.2	Cervixcarcinoom	447
26.2.1	Morfologie van het cervixcarcinoom	449
26.2.2	Screeningsonderzoek naar (voorstadia van) cervixcarcinoom	451
26.2.3	Diagnostiek	452
26.2.4	Stadiumindeling	453
26.2.5	Therapie	454
26.2.6	Prognose	455
26.2.7	Follow-up, complicaties en begeleiding	455
26.3	Endometriumcarcinoom (tumoren van het corpus uteri)	456
26.3.1	Morfologie van hyperplasie, endometriumcarcinoom en mesenchymale tumoren van de uterus	457
26.3.2	Diagnostiek	458
26.3.3	Stadiumindeling	459
26.3.4	Therapie	460
26.3.5	Prognose	461
26.3.6	Follow-up en recidiefbehandeling	461
26.4	Maligne tumoren van het ovarium	461
26.4.1	Morfologie en indeling van de ovariumtumoren	462
26.4.2	Diagnostiek	464
26.4.3	Stadiumindeling	465
26.4.4	Therapie	465
26.4.5	Prognose	466
26.4.6	Follow-up, complicaties en begeleiding	466
26.4.7	Tubacarcinoom	467
26.5	Tumoren van de vulva	467
26.5.1	Morfologie en indeling van de vulvatumoren	467
26.5.2	Diagnostiek	468
26.5.3	Stadiëring	468
26.5.4	Therapie	468
26.5.5	Prognose	469
26.5.6	Follow-up, complicaties, controle en begeleiding	470
26.6	Vaginacarcinoom	470
26.6.1	Therapie	470
26.7	Choriocarcinoom	470
26.7.1	Diagnostiek	470
26.7.2	Therapie	471
26.7.3	Prognose	471
26.7.4	Follow-up, complicaties en begeleiding	471
26.8	Samenvatting	471
	Literatuur	472

27	Tumoren van de urinewegen	473
	<i>R.J.A. van Moorselaar, M.C.C.M. Hulshof, G.J.L.H. van Leenders, W.R. Gerritsen en H. van Poppel</i>	
27.1	Inleiding	475
27.2	Niercelcarcinoom	475
27.2.1	Epidemiologie en etiologie	475
27.2.2	Pathologie	475
27.2.3	Symptomatologie	476
27.2.4	Diagnostiek	476
27.2.5	Metastasering	477
27.2.6	Chirurgische therapie	477
27.2.7	Radiotherapie	478
27.2.8	Actief opvolgen	478
27.2.9	Medicamenteuze therapie	478
27.2.10	Prognose	478
27.2.11	Follow-up	479
27.3	Blaascarcinoom	479
27.3.1	Epidemiologie en etiologie	479
27.3.2	Pathologie	479
27.3.3	Symptomen en diagnostiek	480
27.3.4	Behandeling	481
27.3.5	Follow-up en prognose	483
27.4	Prostaatcarcinoom	483
27.4.1	Epidemiologie	483
27.4.2	Etiologie	483
27.4.3	Pathologie	484
27.4.4	Symptomatologie	484
27.4.5	Diagnostiek	484
27.4.6	Therapie	485
27.4.7	Prognose	488
27.4.8	Follow-up	488
27.5	Peniscarcinoom	489
27.5.1	Epidemiologie en etiologie	489
27.5.2	Pathologie en metastasering	489
27.5.3	Symptomatologie en differentiaaldiagnose	489
27.5.4	Stadiëring	489
27.5.5	Therapie	490
27.5.6	Prognose	490
	Literatuur	491
28	Kiemceltumoren van de testis	493
	<i>J.A. Gietema, A.J.H. Suurmeijer en H.J. Hoekstra</i>	
28.1	Inleiding	494
28.2	Epidemiologie	494
28.3	Etiologie	494
28.4	Pathologie	494
28.5	Metastasering	495
28.6	Symptomatologie	495
28.7	Diagnostiek	495
28.8	Differentiaaldiagnostiek	496
28.9	Diagnose en therapie	496
28.9.1	Exploratie van de testikel c.q. orchidectomie	496
28.9.2	Stadiëringsonderzoek	496
28.9.3	Seminomen	496
28.9.4	Non-seminomen	497
28.10	Prognose	497

28.11	Follow-up	497
28.12	Samenvatting	498
	Literatuur	498
29	Tumoren van het zenuwstelsel	499
	<i>C.M.F. Dirven, M.J. van den Bent, L.J.A. Stalpers, P. Wesseling en W.P. Vandertop</i>	
29.1	Inleiding	500
29.2	Etiologie en risicofactoren	500
29.3	Symptomen, verschijnselen en diagnostiek van hersentumoren	500
29.4	Neuro-epitheliale hersentumoren	502
29.4.1	Gliomen	502
29.4.2	Embryonale tumoren	505
29.4.3	Zeldzame tumoren	506
29.5	Tumoren van craniale en perifere zenuwen	506
29.6	Meningeomen	506
29.6.1	Behandeling	507
29.6.2	Prognose	507
29.7	Metastasen	508
29.7.1	Behandeling	508
29.7.2	Prognose	508
29.8	Spinale tumoren	509
29.8.1	Intraduraal-extramedullaire tumoren	509
29.9	Wervelmetastasen	510
29.10	Samenvatting	511
	Literatuur	511
30	Endocriene tumoren	513
	<i>A.M. Pereira Arias, J.W.A. Smit, J. Kievit, E. Kapiteijn, P.T.A.M. Lips, C.J. Lips, H.R. Haak, E.P.M. van der Kleij-Corssmit, O.M. Dekkers, R.A. Feelders, N.R. Biermasz, W. de Herder, H.F. ten Kroode en Th.P. Links</i>	
30.1	Inleiding	515
30.1.1	Indeling van het endocriene systeem	515
30.1.2	Het endocriene communicatiesysteem	515
30.1.3	Indeling van endocriene tumoren	515
30.1.4	Mutaties die aanleiding geven tot het ontstaan van de primaire tumorcel	516
30.1.5	Progressie in celdeling door additionele mutaties in de primaire tumorcel	516
30.1.6	Betekenis van inzichten in de tumorgenese voor de behandeling	516
30.1.7	Moleculaire biomarkers en expressieprofielen	517
30.2	Schildkliertumoren	518
30.2.1	Inleiding	518
30.2.2	Goedaardige tumoren	520
30.2.3	Schildklier carcinoom	520
30.3	Bijschildkliertumoren en hypercalciëmie bij kanker	526
30.3.1	Hyperparathyreoïdie	526
30.3.2	Bijschildklier carcinoom	528
30.3.3	Hypercalciëmie bij kanker	528
30.4	Bijnier tumoren	530
30.4.1	Tumoren van de bijnierschors	530
30.4.2	Tumoren van het bijniermerg en paragangliomen	532
30.4.3	Incidentaloom bijnier	534
30.5	Syndroom van Cushing	537
30.5.1	Epidemiologie	537
30.5.2	Symptomatologie	537
30.5.3	Diagnostiek	537
30.5.4	Therapie	539
30.5.5	Follow-up	539
30.5.6	Behandeling bij recidief ziekte van Cushing	539
30.6	Tumoren van de hypofyse en directe omgeving	540

30.6.1	Acromegalie	540
30.6.2	Prolactinoom	541
30.6.3	Klinisch niet-functionerend hypofyseadenoom	542
30.6.4	Gonadotropinoom	543
30.6.5	Thyreotropinoom	543
30.6.6	Craniofaryngioom	543
30.7	Neuro-endocriene tumoren van het pancreas en de tractus digestivus en respiratorius (carcinoïden)	544
30.7.1	Introductie	544
30.7.2	Neuro-endocriene pancreastumoren	544
30.7.3	Laaggradige neuro-endocriene tumoren van de tractus digestivus (carcinoïden)	547
30.8	Erfelijke endocriene tumorsyndromen	553
30.8.1	Familiaire endocriene tumorsyndromen en de genen die voor de aanleg verantwoordelijk zijn	553
30.8.2	Specifieke syndromen	554
30.8.3	Verschillen en overeenkomsten	571
30.8.4	Algemene beschouwing	572
30.8.5	Differentiële diagnostiek	573
	Literatuur	574
31	Tumoren van de oogleden, ogen en orbita	577
	<i>R.M. Verdijk, G.P.M. Luyten, A.C. Moll en A.D.A. Paridaens</i>	
31.1	Inleiding	578
31.2	Ooglidtumoren	578
31.2.1	Basaalcelcarcinoom	578
31.2.2	Plaveiselcelcarcinoom	579
31.2.3	Talgkliercarcinoom	579
31.2.4	Melanoom	579
31.3	Tumoren van de traanklieren en het traanwegsysteem	579
31.4	Conjunctivatumoren	579
31.4.1	Ocular surface squamous neoplasia (OSSN)	580
31.4.2	Melanosen	580
31.4.3	Melanoom	581
31.5	Intraoculaire tumor	581
31.5.1	Retinoblastoom	581
31.5.2	Melanoom	582
31.6	Orbitatumoren	583
31.6.1	Tumoren bij kinderen	584
31.6.2	Tumoren bij volwassenen	584
31.7	Samenvatting	585
	Literatuur	585
32	Leukemieën en myelodysplasie	587
	<i>G.J. Ossenkoppele, J.J. Cornelissen en P. Sonneveld</i>	
32.1	Inleiding	588
32.2	Ontstaan van leukemie	588
32.3	Acute leukemie	591
32.3.1	Acute myeloïde leukemie	591
32.3.2	Acute lymfatische leukemie	593
32.4	Myelodysplastische syndromen	594
32.4.1	Diagnose en klinische verschijnselen	594
32.5	Chronische myeloproliferatieve aandoeningen, chronische myeloïde leukemie	596
32.5.1	Diagnose en klinische verschijnselen	596
32.5.2	Laboratoriumonderzoek	596
32.5.3	Therapie en beloop	596
32.6	Chronische lymfatische leukemie	597
32.6.1	Pathogenese	597
32.7	CLL-varianten	599
32.8	Haarcelleukemie	600
	Literatuur	600

33	Maligne aandoeningen van het lymfatische systeem	601
	<i>D. de Jong, J.M.M. Raemaekers, M.J. Kersten en B.M.P. Aleman</i>	
33.1	Inleiding	602
33.2	Epidemiologie en etiologie	602
33.3	Pathologie	603
33.4	Kliniek en stadiëring	604
33.5	Principes van behandeling	606
33.6	Hodgkinlymfoom	606
33.6.1	Klassiek hodgkinlymfoom	607
33.6.2	Nodulair lymfocytenrijk hodgkinlymfoom	611
33.7	Non-hodgkinlymfomen	611
33.7.1	Diffuus grootcellig B-cellymfoom	612
33.7.2	Folliculair lymfoom	614
33.7.3	Enkele bijzondere lymfoomentiteiten	615
33.8	Samenvatting	620
	Literatuur	620
34	Oncologie bij kinderen en jongvolwassenen	623
	<i>J.H.M. Merks, C. van den Bos en W.T.A. van der Graaf</i>	
34.1	Inleiding	624
34.1.1	Maligniteiten op de kinderleeftijd	624
34.1.2	Organisatie van de zorg voor kinderen met kanker in Nederland	624
34.2	Leukemie bij kinderen	626
34.2.1	ALL	627
34.3	Hersentumoren op de kinderleeftijd	628
34.3.1	Medulloblastoom	628
34.4	Solide tumoren	628
34.4.1	Rabdomyosarcoom	629
34.5	Adolescenten en jongvolwassenen (AYA's)	630
34.6	Samenvatting	630
	Literatuur	631
Deel III: Begeleiding, verpleging en palliatie		
35	Psychosociale zorg voor de patiënt met kanker	635
	<i>J.E.H.M. Hoekstra-Weebers en M.H.M. van der Linden</i>	
35.1	Inleiding	636
35.2	Ziektraject	636
35.2.1	Prediagnostische fase	636
35.2.2	Periode van diagnosestelling	637
35.2.3	Behandeling	637
35.2.4	Controleperiode	638
35.2.5	'Survivors'	639
35.2.6	Palliatieve en terminale fase	639
35.3	Zorg voor patiënten met kanker	639
35.3.1	Continuïteit van zorg	639
35.3.2	Informatie en voorlichting	640
35.3.3	Kwaliteit van leven en noodzaak van psychosociale zorg	640
35.3.4	Detectoren van distress en zorgbehoefte	641
35.3.5	Psychosociale en fysieke interventies	642
35.4	Relevante anderen	645
35.5	Samenvatting	645
	Literatuur	645
36	Onderzoek naar de kwaliteit van leven van kankerpatiënten	647
	<i>L.V. van de Poll-Franse, J.B. Prins en I.M. Verdonck-de Leeuw</i>	
36.1	Inleiding	648
36.2	Wat is kwaliteit van leven?	648

36.3	Eigenschappen van vragenlijsten om kwaliteit van leven te meten	648
36.4	Soorten vragenlijsten om kwaliteit van leven te meten	648
36.5	Het meten van kwaliteit van leven in verschillende settings	649
36.5.1	Trials en observationele studies: evaluatie geneeskundige interventies	649
36.5.2	Meten van kwaliteit van leven bij 'cancer survivors'	650
36.5.3	Belang van vergelijking met een normpopulatie	651
36.5.4	Trials en observationele studies: evaluatie psychologische behandelingen en revalidatieprogramma's	651
36.5.5	Meten van kwaliteit van leven in de dagelijkse klinische praktijk	651
36.5.6	Meten van kwaliteit van leven in palliatieve zorg	651
36.6	Klinische relevantie en statistische significantie in verschillen in kwaliteit-van-leven-scores	653
36.7	Kostenevaluatie (QALY's)	653
36.8	Wijze van verzamelen van gegevens over kwaliteit van leven	653
36.8.1	Wie beoordeelt kwaliteit van leven: professional, patiënt of proxy?	653
36.8.2	Hoe afnemen: mondeling, op papier of online?	653
36.8.3	Computerized Adaptive Testing (CAT) en Item Response Theory (IRT)	655
	Literatuur	656
37	Behandeling van pijn en andere symptomen bij de patiënt met kanker	657
	<i>A. de Graeff en K.C.P. Vissers</i>	
37.1	Inleiding	659
37.2	Symptomen en symptoombehandeling	659
37.3	Pijn	660
37.3.1	Inleiding	660
37.3.2	Ontstaanswijze en etiologie	660
37.3.3	Diagnostiek	661
37.3.4	Behandeling	661
37.4	Vermoeidheid	664
37.4.1	Inleiding	664
37.4.2	Pathofysiologie en etiologie	665
37.4.3	Diagnostiek	665
37.4.4	Behandeling	665
37.5	Misselijkheid en braken	666
37.5.1	Inleiding	666
37.5.2	Ontstaanswijze en etiologie	666
37.5.3	Diagnostiek	667
37.5.4	Behandeling	667
37.6	Obstipatie	667
37.6.1	Inleiding	667
37.6.2	Ontstaanswijze en etiologie	668
37.6.3	Diagnostiek	668
37.6.4	Preventie	668
37.6.5	Behandeling	668
37.7	Dyspneu	669
37.7.1	Inleiding	669
37.7.2	Ontstaanswijze en etiologie	669
37.7.3	Diagnostiek	670
37.7.4	Behandeling	670
37.8	De terminale fase	670
37.8.1	Inleiding	670
37.8.2	Terminale zorg	671
37.8.3	Delier in de terminale fase	671
37.9	Beslissingen rond het levenseinde	672
37.9.1	Inleiding	672
37.9.2	Palliatieve sedatie	672
37.9.3	Euthanasie en hulp bij zelfdoding	673
	Literatuur	674

38	Voeding en de patiënt met kanker	677
	<i>S. Beijer, J. Vogel-Boezeman, N. Doornink, R. Winkels en E. Kampman</i>	
38.1	Voeding en preventie van kanker	678
38.1.1	Inleiding	678
38.1.2	Wetenschappelijke inzichten	678
38.1.3	Resultaten en aanbevelingen	678
38.1.4	Conclusie	680
38.2	Voeding bij kanker en behandeling	681
38.2.1	Inleiding	681
38.2.2	Voedingstoestand en lichaamssamenstelling	681
38.2.3	Kankergelateerde ondervoeding	681
38.2.4	Diagnostiek	683
38.2.5	Behandeling	685
38.2.6	Voedingsmaatregelen	686
38.2.7	Voedingsadviezen	687
38.2.8	Voeding in de palliatieve fase	688
38.3	Voeding in de periode van nazorg en overleving	689
38.3.1	Inleiding	689
38.3.2	Wetenschappelijke inzichten	689
38.3.3	Borstkanker	689
38.3.4	Darmkanker	690
38.3.5	Prostaatkanker	691
38.3.6	Aanbevelingen	691
38.3.7	Conclusies	691
	Literatuur	692
39	Oncologieverpleegkunde	693
	<i>M.E.W.J. Peters, S.C.C.M. Teunissen en G.A. Huizinga</i>	
39.1	Inleiding	694
39.2	De CanMEDS-competenties	694
39.2.1	Vakinhoudelijk handelen	694
39.2.2	Communicatie	696
39.2.3	Samenwerking	698
39.2.4	Kennis en wetenschap	698
39.2.5	Maatschappelijk handelen	699
39.2.6	Organisatielidmaatschap	700
39.2.7	Professionaliteit en kwaliteit	700
39.3	Samenvatting	701
	Literatuur	701
40	Gebruik van niet-reguliere behandelwijzen voor kanker naast reguliere behandeling	703
	<i>N. van der Zouwe, F.S.A.M. van Dam en T.P.C. Dorlo</i>	
40.1	Inleiding	704
40.2	Internationaal overzicht van het gebruik van niet-reguliere behandelwijzen door kankerpatiënten	704
40.3	Beloop van het gebruik van niet-reguliere behandelwijzen voor kanker in Nederland	705
40.3.1	Verschillen tussen (ex-)gebruikers en niet-gebruikers	705
40.3.2	Motieven	706
40.3.3	Kosten van niet-reguliere behandelwijzen	706
40.4	Interacties tussen kruiden en antikankergeneesmiddelen	707
40.5	Kwaliteit van informatie over niet-reguliere behandelwijzen	707
40.6	Beschrijving van enkele niet-reguliere behandelwijzen voor kanker	708
40.6.1	Bio-elektrische behandelwijzen	708
40.6.2	Dendritische-celbehandeling	708
40.6.3	Gezondheidsproducten	709
40.6.4	Homeopathie	709
40.6.5	Antikankerdiëten, het moerman- en het houtsmullerdiët	709
40.6.6	Hulda Clark	709

40.6.7	Iscador®	710
40.6.8	Macrobiotisch dieet	710
40.6.9	Natriumbicarbonaat (bica)(zuiveringszout)	710
40.6.10	Paranormale geneeswijzen	710
40.6.11	Niet-reguliere technieken gericht op welbevinden en bij palliatieve zorg	711
40.7	Beschouwing	711
	Literatuur	713
41	De zorg voor patiënten met kanker in de huisartspraktijk	715
	<i>M.E.T.C. van den Muijsenbergh en B.S. Wanrooij</i>	
41.1	Inleiding	716
41.2	Epidemiologie: hoe vaak komt kanker voor in een huisartspraktijk?	716
41.3	De rol van de huisarts en de wensen van patiënten met kanker	716
41.4	Communicatie tussen huisarts, patiënt en familie	717
41.5	Samenwerking tussen huisarts en medisch specialist en tussen huisarts en andere hulpverleners	717
41.6	De rol van de huisarts bij preventie en vroege opsporing van kanker	718
41.7	De rol van de huisarts bij diagnostiek en behandeling	718
41.8	Na de behandeling	719
41.9	De palliatieve fase	720
41.10	Het sterven	721
41.11	De rol van de huisarts na het overlijden	721
41.12	Samenvatting	722
	Literatuur	722
42	De rol van KWF in de strijd tegen kanker	723
	<i>M.T. Rudolphie</i>	
42.1	Inleiding	724
42.2	KWF kankerbestrijding	724
42.2.1	Historie	724
42.2.2	Missie en doelstelling	724
42.2.3	Organisatie	724
42.2.4	Fondsenwerving en vrijwilligers	724
42.2.5	Doelbesteding	725
42.3	Samenwerking	726
42.3.1	Nationale samenwerking	726
42.3.2	Internationale samenwerking	726
	Literatuur	727
43	Organisatie van de oncologische zorg in Nederland	729
	<i>J.J.M. van der Hoeven, M.W.J.M. Wouters en M.L.E.A. Jansen-Landheer</i>	
43.1	Inleiding	730
43.2	Ziekenhuizen en specialisatie in kankerbehandeling	730
43.3	Integrale kankercentra en oncologische consulentenschappen	730
43.3.1	Andere taken van de integrale kankercentra/IKNL	730
43.4	Transparantie en normering	731
43.5	Palliatieve zorg	732
43.6	Bevolkingsonderzoek en vaccinaties	732
43.7	Waar gaat het naartoe, comprehensive cancer centers of netwerken?	732
43.8	Samenvatting	732
	Literatuur	732
	Bijlagen	733
	Register	734

Lijst van redacteuren en auteurs

Redacteuren

Mw. Prof. dr. W.T.A. van der Graaf
Medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen

Prof. dr. J.H.J.M. van Krieken
Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

Mw. Prof. dr. C.A.M. Marijnen
Hoogleraar (Klinische) Radiotherapie, Klinische oncologie,
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. C.J.H. van de Velde
Chirurg, Heelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum,
Leiden

Auteurs

Dr. J.G.J.V. Aerts
Longarts, Amphia ziekenhuis, Breda

Mw. Dr. B.M.P. Aleman
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Mw. Prof. dr. R.G.H. Beets-Tan
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Mw. S. Beijer
Oncologisch diëtist, IKZ, Eindhoven

Prof. dr. S. Van Belle
Gent, Belgium

Prof. dr. Y. Benoit
Universitair Ziekenhuis Gent

Prof. dr. M.J. van den Bent
Neurochirurgie, Erasmus MC, Rotterdam

Prof. dr. W. Bergman
Dermatologie en Venerologie, Leids Universitair Medisch
Centrum, Leiden

M. van den Bosch
UMC Utrecht, Utrecht

Mw. Prof. dr. J.V.M.G. Bovée
Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. O.R.C. Busch
Chirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. Dr. A. Cats
MDL-arts, Maag-, Darm- en Leverziekten, Antoni van
Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Prof. dr. J.J. Cornelissen
Internist-hematoloog, Hematologie, Erasmus MC, Rotterdam

Mw. Prof. dr. C.L. Creutzberg
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. em. F.S.A.M. van Dam
Psycholoog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI,
Amsterdam

Dr. O. Dekkers
Internist-endocrinoloog, Endocrinologie/epidemiologie,
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Leiden Prof. dr. P.J. van Diest
Pathologie, UMC Utrecht

M.R. van Dijk
UMC Utrecht, Utrecht

Dr. P.D.S. Dijkstra
Orthopedie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. C.M.F. Dirven
Strategisch hoogleraar, Neurochirurgie, Erasmus MC,
Rotterdam

R. van Doorn
LUMC, Leiden

Mw. N. Doornink
Oncologisch diëtist, Academisch Medisch Centrum,
Amsterdam

Dr. T.P.C. Dorlo
AMC, Amsterdam

Mw. Dr. P.H.M. Elkhuizen
Psychosociaal onderzoek, Antoni van Leeuwenhoek
Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Dr. R.A. Feelders
Internist-endocrinoloog, afdeling Endocrinologie, Erasmus
Medisch Centrum, Rotterdam

Prof. dr. A.J. Gelderblom
Internist-oncoloog, Klinische Oncologie, Leids Universitair
Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. W.R. Gerritsen
Internist-oncoloog, Medische Oncologie, Radboudumc,
Nijmegen

- Prof. dr. J.A. Gietema
Medische Oncologie, UMC Groningen
- Dr. E.B. Gómez García
Sectie Klinische genetica, Maastricht UMC, Maastricht
- Mw. Prof. dr. W.T.A. van der Graaf
Medische Oncologie, Radboudumc, Nijmegen
- Dr. A. de Graeff
Interne Geneeskunde en Dermatologie, UMC Utrecht
- Prof. dr. J. De Grève
Medische Oncologie, Academisch Ziekenhuis van de Vrije
Universiteit, Brussel
- Mw. Dr. N.C.T. van Grieken
Klinisch patholoog, Pathologie, VUmc, Amsterdam
- Prof. dr. T.M. van Gulik
Chirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. H.R. Haak
Internist-endocrinoloog, Interne geneeskunde, Máxima
Medisch Centrum, locatie Eindhoven, Eindhoven
- Prof. J. Haanen
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis - NKI, Amsterdam
- Dr. R.L.M. Haas
Psychosociaal onderzoek, Antoni van Leeuwenhoek
Ziekenhuis – NKI, Amsterdam
- Dr. I.J.C. Hartmann
Radiologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
- Mw. Prof. dr. K. Haustermans
Dienst Radiotherapie-Oncologie, UZ Leuven, locatie
Gasthuisberg, Leuven
- Dr. G.J.M. Herder
Longarts, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Dr. W. de Herder
Internist-endocrinoloog, Endocrinologie, Erasmus Medisch
Centrum, Rotterdam
- Mw. Dr. C.M.L. van Herpen
Medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen
- Prof. dr. H.J. Hoekstra
Chirurgie, UMC Groningen
- Mw. Dr. J.E.H.M. Hoekstra-Weebers
Integraal Kankercentrum Noord Oost, UMC Groningen
- Prof. dr. Ir. J.J.M. van der Hoeven
Internist-oncoloog, Klinische oncologie, Leids Universitair
Medisch Centrum, Leiden; Radboudumc, Nijmegen
- Drs. F.N. Hofman
Chirurg, St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Prof. dr. P.C.W. Hogendoorn patholoog, Pathologie, Leids
Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mw. Prof. dr. N. Hoogerbrugge
Hoogleraar Erfelijke kanker, Radboudumc, Nijmegen
- Mw. Dr. G.A. Huizinga
UMCG, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen
- Dr. M.C.C.M Hulshof
Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. Dr. M.L.E.A. Jansen-Landheer
Adviseur, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. dr. R.J. Baatenburg de Jong
KNO, Erasmus MC, Rotterdam
- Mw. Dr. D. de Jong
Pathologie, VUmc, Amsterdam
- Mw. Prof. dr. Ir. E. Kampman
Division of Human Nutrition, Wageningen Universiteit,
Wageningen
- E. Kapiteijn
Radioloog, Leiden
- Mw. Dr. H.W. Kapiteijn
Medisch oncoloog, Centrum Endocriene Tumoren Leiden,
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. dr. F.J. van Kemenade
Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam
- Mw. Prof. dr. M.J. Kersten
Internist-hematoloog, Academisch Medisch Centrum,
Amsterdam
- Prof. dr. J. Kievit
Chirurg, Medische Besliskunde, Heelkunde en Medische
Besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. E.P.M. van der Kleij-Corssmit
Internist-endocrinoloog, Endocrinologie, Leids Universitair
Medisch Centrum, Leiden
- S.M. Kloezen
KWF, Amsterdam

Mw. L.C.M. Kremer
AMC, Amsterdam

Prof. dr. J.H.J.M. van Krieken
Medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen

H.F. ten Kroode
UMC Utrecht, Utrecht

Prof. dr. R.F.P.M. Kruitwagen
Maastricht UMC, Maastricht

Dr. J.A. Kummer
Patholoog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Dr. C.G. van Laer
KNO/Hoofd-hals chirurgie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

C.H.C. van Laer
Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen, Belgium

Dr. M.G.E.H. Lam
Radiologie en nucleaire geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof. dr. J.A. Langendijk
Radiotherapeut-oncoloog, Radiotherapie, UMC Groningen

Dr. G.J.L.H. van Leenders
Universitair hoofddocent, Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

Prof. dr. J.-W.H. Leer
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, Den Haag

Mw. Prof. dr. F.E. van Leeuwen
EMGO Instituut, VUmc, Amsterdam

Prof. dr. V. Lemmens
Epidemioloog, Integraal Kankercentrum Zuid, sector Onderzoek, Eindhoven; Erasmus MC Rotterdam

Mw. Dr. M.H.M. van der Linden
Klinisch psycholoog, Medische Oncologie, VUmc, Amsterdam

Dr. Y.M. van der Linden
Radiotherapeut-oncoloog, Radiotherapeutisch Instituut Friesland, Leeuwarden

Prof. dr. Th.P. Links
Internist-endocrinoloog, Endocrinologie, Universitair Medisch Centrum, Groningen

Mw. Prof. dr. S.C. Linn
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Prof. dr. C.J.M. Lips
Internist-endocrinoloog, Medisch Centrum Benoordenhout, Den Haag

Dr. M.P.J.K. Lolkema
UMC Utrecht, Utrecht

Prof. dr. G.P.M. Luyten
Oogarts, Oogheelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Mw. Prof. dr. C.A.M. Marijnen
Hoofd Radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. A.H.J. Mathijssen
Erasmus MC, Rotterdam

A.M. May
Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Epidemiology, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof. R.H. Medema
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Dr. M.R. Meijerink
Radiologie, VUmc, Amsterdam

Dr. J.H.M. Merks
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. Prof. dr. A.C. Moll oogarts, VUmc, Amsterdam

Dr. R.J.A. van Moorselaar
Uroloog, Urologie, VUmc, Amsterdam

Dr. A. Mooyaart
AIOS, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

Mw. Dr. M.E.T.C. van den Muijsenbergh
Huisarts-onderzoeker, Huisartsgeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen

Mw. Prof. dr. I.D. Nagtegaal
Patholoog, Radboudumc, Nijmegen

B. van Nesselrooij
UMC Utrecht, Utrecht

Prof. dr. C.J.M. van Noesel
Moleculair patholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. Dr. J. Nuver
UMC Groningen

Prof. dr. G.J. Ossenkoppele VUmc, Amsterdam	Dr. D.L.A.L. Schrijvers Medische oncologie, ZNA Middelheim, Antwerpen
Prof. dr. A.D.A. Paridaens Oogarts, Het Oogziekenhuis, Rotterdam	Dr. C.A. Seldenrijk Patholoog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
Prof. dr. A.M. Pereira Arias Endocrinologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	Prof. dr. S. Senan Radiotherapeut, VUmc, Amsterdam
Mw. M.E.W.J. Peters Verpleegkundig expert medische oncologie/junior onderzoeker, Medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen	Prof. dr. P.D. Siersema Hoofd Maag-, Darm- en Leverziekten, UMC Utrecht
Mw. Prof. dr. L.V. van de Poll-Franse TS Social and Behavioral Sciences, Tilburg University, Tilburg	Prof. dr. P.A.E. Sillevs Smitt Neuroloog, Hersentumorcentrum, Erasmus MC, Rotterdam
Prof. dr. H. van Poppel UZ Leuven, Leuven, Belgium	Prof. dr. S. Sleijffer Interne Oncologie, Erasmus MC, Rotterdam
Mw. Prof. dr. J.B. Prins Medisch psycholoog, Medische Psychologie, Radboudumc, Nijmegen	Prof. dr. E.F. Smit Longarts, VUmc, Amsterdam
Prof. dr. C.J.A. Punt Academisch Medisch Centrum, Amsterdam	Prof. dr. V.T.H.B.M. Smit Patholoog, Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Dr. B.P. van Putte Chirurg, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein	Prof. dr. J.W.A. Smit Internist-endocrinoloog, Laboratorium voor pathologie, Dordrecht
Dr. J.M.M. Raemaekers Internist-hematoloog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem	Prof. dr. P. Sonneveld Hematologie, Erasmus MC, Rotterdam
Dr. H. Reintsema Tandarts-maxillofaciaal prothetist, Centrum voor Bijzondere Tandheelkunde, Kaakchirurgie, UMC Groningen	Mw. Dr. F.O.B. Spoelstra Radiotherapeute, VUmc, Amsterdam
Prof. dr. J.L.N. Roodenburg Kaakchirurg-oncoloog, Kaakchirurgie, sectie Oncologie, UMC Groningen	Dr. L.J.A. Stalpers Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Drs. M.T. Rudolphie Directeur, KWF Kankerbestrijding, Amsterdam	Prof. dr. A.J.H. Suurmeijer UMC Groningen
Prof. dr. H.J. Rutten Catharina Ziekenhuis, Eindhoven	Dr. P.J. Tanis Chirurg, Chirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Prof. dr. J.H.M. Schellens Hoogleraar, Klinische farmacologie, Division Medical Oncology, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam	Mw. Prof. dr. S.C.C.M. Teunissen UMC Utrecht
Dr. F.M.N.H. Schramel Longarts, Longziekten, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein	Mw. Prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen Medisch oncoloog, Medische Oncologie, Maastricht UMC, Maastricht
	Prof. dr. J.B.M.Z. Trimbos Verloskunde en Gynaecologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. G.D. Valk
UMC Utrecht, Utrecht

Drs. H. Westdorp
Radboudumc, Nijmegen

Prof. dr. W.P. Vandertop
Neurochirurg, Neurochirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Drs. L.M. Wijgengangs
RIVM, Bilthoven

Prof. dr. H.F.A. Vasen
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. B.P.L. Wijnhoven
Chirurgie, Erasmus MC, Rotterdam

Prof. dr. C.J.H. van de Velde
Chirurg, Heelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. J.W. Wilmink
AMC, Amsterdam

Dr. R.M. Verdijk
Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

Prof. dr. J.H.W. de Wilt
Chirurg, Radboudumc, Nijmegen

Mw. Prof. dr. I.M. Verdonck-de Leeuw
Klinische Psychologie, VUmc, Amsterdam

Mw. R. Winkels
Voedingsdeskundige, Houten

Prof. dr. M. Verheij
Radiotherapeut-oncoloog, Radiotherapie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Dr. M.W.J.M. Wouters
Chirurg-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Prof. dr. C. Verhoef
Erasmus MC, Rotterdam

Mw. Dr. A.N.M. Wymenga
Interne geneeskunde, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Prof. dr. H.F.E. Vermeersch
Plastisch chirurg, Dienst Hoofd en Halschirurgie, Universiteit Gent

Mw. Dr. H.M. Zonderland
Radioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof. dr. K.C.P. Vissers
Anesthesiologie, Pijn en Palliatieve Geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen

Mw. Dr. N. van der Zouwe
GGD Hollands Midden, Leiden

Prof. dr. E. Voest
Raad van Bestuur, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – NKI, Amsterdam

Dr. W.V. Vogel
Nucleair geneeskundige, Nucleaire geneeskunde en afdeling Radiotherapie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Mw. J. Vogel-Boezeman
Oncologisch diëtist, Instituut Verbeeten, Tilburg

Mw. Drs. B.S. Wanrooij
Rijnstate, Arnhem

Prof. dr. P. Wesseling
Radboudumc, Nijmegen

Deel I: Algemene aspecten

- Hoofdstuk 1 Fundamentele aspecten van kanker – 3
- Hoofdstuk 2 Klinisch-genetische aspecten van kanker – 29
- Hoofdstuk 3 Epidemiologie van kanker – 45
- Hoofdstuk 4 Beeldvorming – 67
- Hoofdstuk 5 Pathologische diagnostiek van kanker – 97
- Hoofdstuk 6 Klinische onderzoeksmethodologie in de oncologie – 107
- Hoofdstuk 7 Chirurgisch-oncologische behandelingsprincipes – 115
- Hoofdstuk 8 De rol van radiotherapie bij de behandeling van kanker – 125
- Hoofdstuk 9 Principes van de medicamenteuze antikankerbehandeling – 137
- Hoofdstuk 10 Basisprincipes van ‘targeted therapy’, inclusief hormonale therapie – 161
- Hoofdstuk 11 Immunotherapie van kanker – 181
- Hoofdstuk 12 Paraneoplastische syndromen – 191
- Hoofdstuk 13 Spoedeisende oncologie – 209
- Hoofdstuk 14 Late effecten van kanker – 223
- Hoofdstuk 15 Geriatrische oncologie – 233

Fundamentele aspecten van kanker

J.H.J.M. Krieken en R.H. Medema

- 1.1 Inleiding – 5**
- 1.2 Kenmerken van gezwelgroei – 5**
 - 1.2.1 Goedaardige en kwaadaardige gezwellen – 5
 - 1.2.2 Architectuur van gezwellen – 5
 - 1.2.3 Morfologie van kankercellen – 6
 - 1.2.4 Classificatie van gezwellen – 6
- 1.3 Klinische verschijnselen van gezwelgroei – 7**
- 1.4 Tumorcelgroei – 8**
- 1.5 Invasie en metastasering – 11**
 - 1.5.1 Infiltratieve groei – 11
 - 1.5.2 Metastasering – 12
- 1.6 Het ontstaan van kanker – 15**
 - 1.6.1 Oncogenese – 15
 - 1.6.2 Oncogene factoren – 16
 - 1.6.3 Fysische oorzaken van kanker – 18
 - 1.6.4 Biologische oorzaken van kanker – 18
- 1.7 Moleculair-genetische aspecten van carcinogenese – 20**
 - 1.7.1 Oncogenen – 20
 - 1.7.2 Tumorsuppressorgenen – 22
 - 1.7.3 Genen betrokken bij herstelprocessen – 24
 - 1.7.4 Genen betrokken bij apoptose – 24
- 1.8 Telomerase – 24**
- 1.9 Genetische instabiliteit, tumorheterogeniteit en tumorprogressie – 25**
- 1.10 De stromareactie, angiogenese – 25**

1.11 Factoren die het ontstaan van kanker beïnvloeden – 26

1.11.1 Hormonale factoren – 26

1.11.2 Immunologische factoren – 26

1.12 Conclusies – 27

Literatuur – 28

1.1 Inleiding

Groei en differentiatie zijn essentiële eigenschappen van levende organismen. Normale groei en differentiatie zijn sterk gereguleerd. In het volwassen organisme wordt in de meeste weefsels onder fysiologische omstandigheden geen groei meer waargenomen: de aanmaak van nieuwe cellen is in evenwicht met het celverlies. Op celniveau gaat de groei in de meeste weefsels echter levenslang door: voortdurend verdwijnen oude, gedifferentieerde cellen en worden vervangen door nieuwe, uit voorlopercellen ontstane en vervolgens gedifferentieerde cellen. In sommige weefsels, zoals beenmerg of darmslijmvlies, is de celgroei zeer actief. Deze weefsels worden gekenmerkt door de aanwezigheid van stamcellen die ongedifferentieerd zijn en proliferatieve eigenschappen behouden. In andere, zoals hersen- of spierweefsel, is celgroei (nagenoeg) afwezig. In weer andere weefsels kan onder bepaalde omstandigheden, zoals na weefselverlies (partiële leverresectie is hiervan een bekend voorbeeld), de celgroei echter worden geactiveerd. Deze weefsels hebben zogeheten facultatieve stamcellen, die zich uitsluitend manifesteren bij verhoogd celverlies. Na herstel van het celtekort treedt weer een evenwicht in en keert de celproductie tot normale waarden terug. Bij tumoren is sprake van ontregeling van de celgroei en -differentiatie. Gezwellen zijn wat hun groei betreft in meer of mindere mate autonoom en reageren niet adequaat op de groeiregulerende mechanismen waaraan de overige weefsels van de drager van de tumor onderworpen zijn. Deze ontregeling van het groeiproces vinden we zowel bij goedaardige tumoren (hoewel in mindere mate) als bij kwaadaardige tumoren. Alle gezwellen worden gekenmerkt door inadequate groeiregulatie. De moleculaire mechanismen die een sleutelrol spelen bij verschillende typen kanker verschillen echter sterk. Kanker is dan ook niet één ziekte, maar moet beschouwd worden als een verzamelnaam voor een grote verscheidenheid aan ziekten, die naar orgaan van origine, celtype, moleculaire mechanismen, biologisch gedrag, reactie op behandeling en prognose sterk verschillen.

1.2 Kenmerken van gezwellgroei

1.2.1 Goedaardige en kwaadaardige gezwellen

Bij kanker denkt men meestal aan een tastbaar gezwel, maar sommige vormen van kanker presenteren zich niet als zodanig. Bloedkanker is daarvan het meest kenmerkende voorbeeld: bij leukemie kunnen wel tumorhaarden voorkomen, maar het kenmerkende ziekteverschijnsel zijn de tumorcellen in het bloed. Omgekeerd zijn niet alle tastbare zwellingen te beschouwen als kanker. Er zijn reactieve celwoekeringen die zich als tumor kunnen manifesteren, zoals versterkte littekenvorming en reactieve lymfekliervergrotingen. Daarnaast zijn er goedaardige en kwaadaardige gezwellen, waarvan alleen de laatste categorie met de term kanker wordt aangeduid. Tussen goedaardige en kwaadaardige gezwellen bestaan vrij karakteristieke verschillen, die het meestal mogelijk maken ze goed van elkaar te onderscheiden. Deze verschillen worden

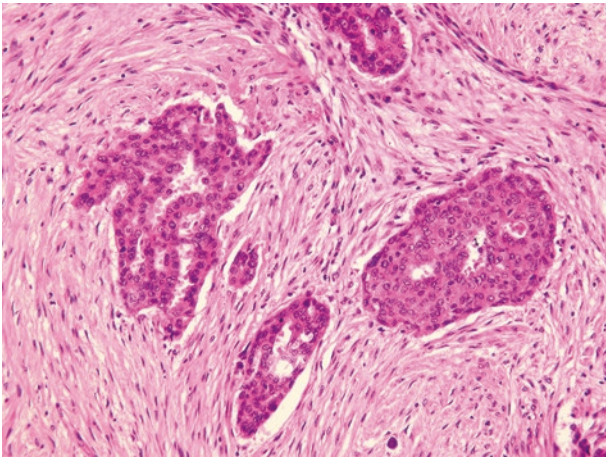
Tabel 1.1 Verschillen tussen goedaardige en kwaadaardige tumoren. Helaas zijn deze verschillen niet absoluut en variabel aanwezig.

kenmerk	goedaardig	kwaadaardig
begrenzing	scherp	onscherp, onregelmatig
(pseudo)kapsel	frequent	zelden
groeiwijze	expansief	infiltratief
groeisnelheid	laag	hoog
necrose	zelden	frequent
differentiatie	hoog	matig tot slecht
cel/kernatypie	gering	sterk
celdelingen	gering	hoog

samengevat in **tab. 1.1**. Van deze kenmerken is infiltratieve groei het meest betrouwbaar om kanker (maligniteit) vast te stellen. Van infiltratieve groei spreekt men als de tumorcellen penetreren buiten het weefselcompartiment waarin ze zijn ontstaan. Epitheliale tumorcellen van een coloncarcinoom, bijvoorbeeld, kunnen infiltreren door de muscularis mucosae in de submucosa en de muscularis propria van de darmwand en zelfs de serosa bereiken. Infiltratieve groei verleent aan tumorcellen het vermogen tot uitzaaien of metastaseren. Niet alle infiltratief groeiende tumoren metastaseren echter. Bekende uitzonderingen zijn het basalecelcarcinoom van de huid en de gliomen in de hersenen. Soms is het moeilijk te differentiëren tussen goedaardige en kwaadaardige laesies. Bij sommige organen wordt daarom een tussengroep onderscheiden die met de naam 'borderlinelaesie', 'tumor' of 'low grade malignant' wordt aangeduid. Men bedenke hierbij dat er bij het ontstaan van sommige vormen van kanker een geleidelijke overgang is van een goedaardig voorstadium naar een kwaadaardig gezwel en dat in die situatie een scherp onderscheid niet altijd kan worden gemaakt.

1.2.2 Architectuur van gezwellen

Gezwellen groeien niet als een ongestructureerde massa cellen, maar tonen vaak een karakteristieke microscopische architectuur, die het mogelijk maakt de tumor te classificeren en daarmee een voorspelling te doen over het te verwachten biologische gedrag. Tumoren bestaan niet alleen uit tumorcellen maar ook uit normale cellen; bij epitheliale tumoren (carcinoomen) zijn dat bijvoorbeeld het met de tumorcellen meegroeïende bindweefsel (tumorstroma) en de cellen van bloedvaten. Het tumorstroma ontwikkelt zich als gevolg van de afgifte van groeifactoren door tumorcellen. Veel belangstelling genieten de groeifactoren die de tumorvascularisatie (angiogenese) bevorderen. Hiertoe behoren de *vasculaire-endothelcelgroeifactor* (VEGF-)familie en de basische fibroblasten groeifactor (bFGF of FGF-2). Daarnaast vindt er een dynamische interactie tussen tumorcellen en de infiltrerende cellen van het immuunsysteem plaats die steeds meer in de belangstelling komt, nu duidelijk is



Figuur 1.1 Microscopische opname van een ductaal carcinoom van de mamma. De groepjes tumorcellen zijn ingebed in losmazig vaatrijk bindweefsel, het tumorstroma. Dit is onderdeel van de reactie van de gastheer op de groei van de tumorcellen.

dat die zowel een groeiremmend als groeibevorderend effect op de tumorcellen kunnen hebben.

Veel epitheliale tumoren vertonen een sterke stromareactie (wel aangeduid met de term desmoplastische reactie), die bijvoorbeeld veel voorkomt bij carcinoomen van de mamma (fig. 1.1). Het is de afzetting van dit collageenrijke stroma die aan veel kwaadaardige tumoren de typische, vaste consistentie verleent.

De aard van de extracellulaire matrix, geproduceerd door tumorcellen, speelt een belangrijke rol bij de classificatie van maligne mesenchymale tumoren, de sarcomen. Wordt uitsluitend kraakbenige tussenstof gevormd dan is er sprake van een chondrosarcoom, wordt door de tumorcellen bot gevormd dan is er sprake van een osteosarcoom.

1.2.3 Morfologie van kankercellen

De cellen in een tumor verschillen wat hun morfologie betreft in meer of mindere mate van de cellen in het weefsel waarin de maligne transformatie heeft plaatsgevonden. Ze missen vaak de hoge graad van differentiatie en onderling regelmatige rangschikking, die het normale weefsel karakteriseert. Tumoren ontstaan door transformatie van normale cellen. Met de term transformatie wordt het geheel van moleculaire en morfologische celveranderingen aangeduid dat van een normale cel een kankercel maakt. Aangenomen wordt dat vooral ongedifferentieerde reserve- of stamcellen in het weefsel doelwit zijn van oncogenese. Tumorcellen kunnen in wisselende mate differentiëren. Differentiatie vindt onder meer plaats onder invloed van gastheerfactoren. Soms is de differentiatiegraad zo hoog dat de structuur van het weefsel waarin de tumor ontstond vrijwel wordt bereikt; een voorbeeld hiervan is het folliculaire schildklier carcinoom (fig. 1.2a). Bij weinig gedifferentieerde tumoren is er vrijwel geen gelijkenis met het oorspronkelijke weefsel. Het is dan vaak niet mogelijk iets te zeggen over de herkomst en men spreekt in dat geval van een anaplastische tumor (fig. 1.2b).

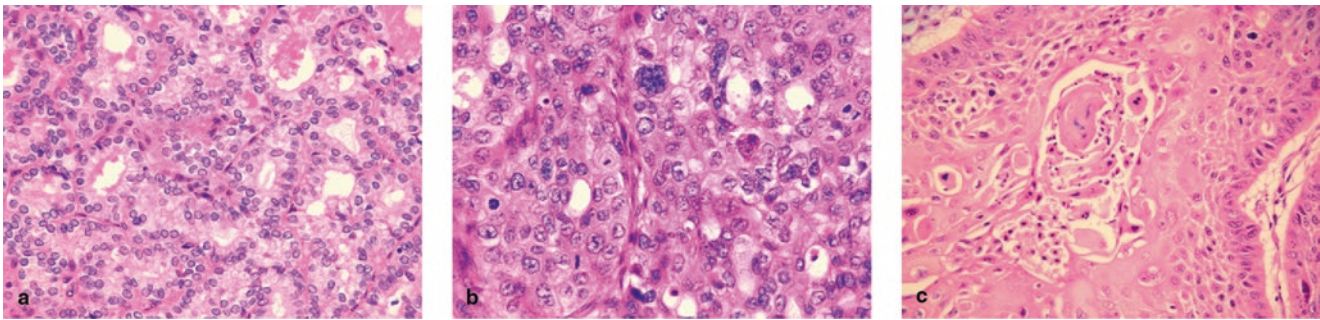
Kankercellen tonen een aantal min of meer specifieke morfologische kenmerken, die daarom ook in de histo/cytologische diagnostiek worden gebruikt (fig. 1.2b). De kernen zijn veelal groot en wisselen sterk in vorm en grootte (poly- of pleiomorfie). De kerncytoplasmaraatio is verhoogd. De hoeveelheid DNA in de kern is doorgaans toegenomen, wat resulteert in een verhoogde kleurbaarheid met basische kleurstoffen zoals hematoxyline (hyperchromasie). Er bestaat een grove verdeling van het chromatine over de kern. Vaak is het aantal nucleoli in de kern toegenomen en zijn ze groter dan die in de niet-maligne cel. Het aantal kerndelingen (mitosen) is meestal verhoogd en soms komen morfologisch afwijkende mitosen voor.

Niet alle cellen in een tumor tonen dezelfde morfologie. Er kunnen gebieden voorkomen met een hoge differentiatiegraad, maar in dezelfde tumor ook gebieden die ongedifferentieerd zijn. Differentiatie van tumorcellen, bijvoorbeeld in de vorm van hoornparels in een plaveiselcelcarcinoom (fig. 1.2c), draagt bij tot deze morfologische heterogeniteit van veel tumoren. Ook in gedrag kunnen cellen in een tumor sterk verschillen. De gedifferentieerde cellen in een tumor hebben veelal hun proliferatieve eigenschappen verloren. Het zijn de ongedifferentieerde tumorcellen die de sterkste proliferatieve activiteit tonen. Deze morfologische en functionele heterogeniteit van tumoren staat momenteel sterk in de belangstelling. Hierbij wordt uitgegaan van de aanname dat tumoren bestaan uit een klonogene celfractie, ook wel als tumorstamcellen aangeduid, en een meestal veel grotere gedifferentieerde celfractie die aan het groeiproces geen of nog maar een beperkte bijdrage levert. Het belang van dit concept is dat een tumorbehandeling die niet ook de stamcelfractie vernietigt geen genezing kan bewerkstelligen: de tumorstamcellen kunnen opnieuw uitgroeien tot een (onbehandelbaar) recidief en zijn vermoedelijk ook verantwoordelijk voor het optreden van metastasen. Het is echter niet uitgesloten dat gedifferentieerde tumorcellen, net als de facultatieve stamcellen in de lever, in staat zijn als tumorstamcel te gaan fungeren bij een hoge mate van celverlies in de tumor.

1.2.4 Classificatie van gezwellen

Bij de classificatie van gezwellen wordt van architecturale en cytonucleaire kenmerken gebruikgemaakt: hoe is de tumor opgebouwd en hoe zien de tumorcellen eruit? Ten aanzien van de tumorcelmorfologie zijn differentiatierichting en -graad van de tumorcellen zwaarwegende criteria. Daarbij wordt gepoogd de tumorcelkenmerken te vergelijken met die van normale cellen.

Een eerste vraag is of de tumor goed- of kwaadaardig is. De hierbij gebruikte morfologische criteria zijn in de vorige paragraaf behandeld (tab. 1.1). Soms tonen de tumorcellen individueel kenmerken die bij maligniteit worden gezien, zoals polymorfie en hyperchromasie, maar nog geen infiltrerende groei. Dan spreekt men van carcinoma in situ. Soms laat het histologisch onderzoek geen uitspraak toe over het te verwachten gedrag van de tumor. Men spreekt dan wel van een 'borderline'tumor. Er is een neiging om de generieke term 'tumor' te hanteren voor die gezwellen waarover op grond van het



■ **Figuur 1.2** Microscopische kenmerken van kanker. **a** Folliculair schildkliercarcinoom. Dit is een goed gedifferentieerde tumor waarvan de cellen sterk lijken op die in een normale schildklier. **b** Ongedifferentieerd carcinoom. Opvallend is de sterke variatie in kernvorm en -grootte (kernpolymorfie), de donkere kleuring van sommige celkernen (hyperchromasie) en de grove klontering van het kernchromatine. Er zijn meerdere mitosefiguren zichtbaar. **c** Verhoornend plaveiselcelcarcinoom. Opvallend is de heterogeniteit van de tumorcelmassa. Aan de rand zijn cellen herkenbaar die actief prolifereren; in het centrum is er verhoorning en celverlies door apoptose.

histologisch onderzoek geen gefundeerde uitspraak kan worden gedaan ten aanzien van het te verwachten gedrag. Voorbeelden zijn de gastro-intestinale stromale tumor (GIST, zie ►H. 24 en de neuro-endocriene tumor (zie ►H. 29)).

Een tweede vraag is van welk type tumor er sprake is. Daarbij wordt gelet op het celtype en op de onderlinge samenhang van de tumorcellen. Zijn de tumorcellen epitheliaal dan wordt een goedaardig proces papilloom of adenoom genoemd en een kwaadaardig proces carcinoom. Een kwaadaardig bind- of steunweefselgezwel wordt sarcoom genoemd. Op grond van individuele celkenmerken kunnen deze categorieën verder worden onderverdeeld. Een carcinoom met plaveiselcellige differentiatie wordt plaveiselcelcarcinoom genoemd en een carcinoom met klierbuisdifferentiatie een adenocarcinoom. Naar de mate van differentiatie kan een verdere verdeling plaatsvinden (goed, matig, slecht gedifferentieerd).

Sarcomen zijn onder te verdelen naar het celtype dat de tumor vormt, bijvoorbeeld vetcellen (liposarcoom), endotheel (angiosarcoom), gladde spiercellen (leiomyosarcoom). Maligne woekeringen van lymfocyten, non-hodgkinlymfomen, kunnen worden onderverdeeld naar B- of T-celorigine. Een samenvatting van de meest voorkomende tumortypen wordt gegeven in ►tab. 1.2. Sommige tumoren vertonen zowel epitheliale als mesenchymale kenmerken (men noemt dit wel bifasisch). Hiervan zijn het synoviosarcoom en het mesothelioom voorbeelden.

Bij de ontwikkeling van de algemeen aanvaarde classificaties van tumoren hebben vooral morfologische criteria een rol gespeeld. Deze blijven belangrijk, maar de afgelopen twintig jaar heeft fenotypering van de tumorcellen met behulp van immunohistochemische technieken belangrijk aan terrein gewonnen. Vooral bij de typering van hematologische maligniteiten is dit hulpmiddel onmisbaar, maar ook voor een meer gedetailleerde classificatie van de meeste andere tumoren is immunohistochemisch onderzoek onmisbaar. Een recenter element is moleculaire analyse van het tumorweefsel, die belangrijk aan terrein wint. Voorbeelden hiervan zijn specifieke DNA-afwijkingen, kenmerkend voor bepaalde tumoren. In de paragrafen over het ontstaan van kanker komen we hierop terug. Een andere mogelijkheid is het karakteriseren van specifieke patronen van genexpressie in bepaalde typen tumoren of tumorsubgroepen, die verschillen in prognose of in de reactie op behandeling.

1.3 Klinische verschijnselen van gezwelgroei

Tumoren kunnen zich op heel verschillende manieren voordoen. Een overzicht van de belangrijkste symptomen wordt gegeven in ►tab. 1.3. De symptomen kunnen worden onderscheiden naar lokale en systemische. Belangrijk is op te merken dat bij kwaadaardige tumoren de metastasen zelf ook weer dergelijke symptomen veroorzaken. Bij goedaardige tumoren blijven de gevolgen meestal beperkt tot compressie van omgevend weefsel. Dit kan belangrijke symptomen veroorzaken zoals intermenstrueel bloedverlies door compressie van vaten bij een leiomyoma uteri of gezichtsvelduitval door compressie van de oogzenuwen bij een hypofyseadenoom. Van goedaardige (d.w.z. niet infiltratief groeiende en derhalve niet metastaserende) tumoren kan de lokalisatie soms een ernstig probleem vormen bij de behandeling (bijv. bij sommige meningeomen), waardoor de prognose ondanks het goedaardige karakter toch ongunstig kan zijn.

De lokale effecten van kwaadaardige gezwellen zijn meestal het gevolg van ingroei in omliggende structuren of organen. Een huidcarcinoom of een carcinoom in de tractus digestivus zal zich vaak presenteren als een ulcus door necrose in de tumor. Uit een ulcus kan bloedverlies optreden. Ingroei in organen kan leiden tot pijn (bijv. botpijn bij primaire of metastatische tumoren in het skelet) of tot functieverlies (bijv. icterus bij uitgebreide tumorgroei in de lever).

De systemische effecten van kwaadaardige gezwelgroei omvatten gewichtsverlies en de zogenoemde paraneoplastische syndromen. Deze laatste worden niet veroorzaakt door lokale effecten van tumorcelgroei maar door de afgifte van actieve stoffen aan de circulatie door de tumorcellen. Een typisch voorbeeld daarvan is hormoonproductie door tumorcellen. Op deze syndromen wordt in ►H. 5 nader ingegaan. Het gewichtsverlies kan veroorzaakt worden door lokale effecten van een tumor, bijvoorbeeld afsluiting van de oesofagus. Ernstig gewichtsverlies leidend tot cachexie is het gevolg van ineffektieve stofwisseling (anaerobe glycolyse, het warburg-effect) of de productie in de tumor van stoffen die leiden tot een verhoogd katabolisme. Een voorbeeld van een dergelijke stof is cachexine, beter bekend als tumornecrosefactor (TNF- α).

Tabel 1.2 Systematiek van de classificatie van gezwellen.

differentiatierichting	benigne	maligne	voorbeeld
<i>epitheliaal</i>			
klierweefsel	adenoom	adenocarcinoom	adenocarcinoom van de long adenocarcinoom van de maag etc.
plaveiselcel	papilloom	plaveiselcelcarcinoom	plaveiselcelcarcinoom van de huid plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm etc.
overgangsepitheelcel	papilloom	overgangsepitheelcelcarcinoom	overgangsepitheelcelcarcinoom van de blaas
<i>mesenchymaal</i>			
vetcel	lipoom	liposarcoom	
fibroblast	fibroom	fibrosarcoom	
skeletspiercel	rabdomyoom	rabdomyosarcoom	
osteocyt	osteoom	osteosarcoom	
chondrocyt	chondroom	chondroblastoom	
endotheelcel	hemangioom	(hem)angiosarcoom	
bloedcel		leukemie	myeloïde leukemie lymfatische leukemie
lymfocyt		maligne lymfoom	hodgkinlymfoom non-hodgkinlymfoom (B-cellymfoom, T-cellymfoom)
<i>neuro-ectodermaal</i>			
pigmentcel	naevus	melanoom	
zenuwcel	ganglioneuroom	neuroblastoom	
gliacel	glioom	glioblastoom	
<i>overige</i>			
kiemcel	benigne teratoom	seminoom maligne teratoom embryonaalcelcarcinoom	
placenta	mola hydatidosa	choriocarcinoom	

Tabel 1.3 Symptomen van gezwellgroei.

lokaal	zwellings obstructie (van een bloedvat of hol orgaan) ulceratie (van huid of slijmvlies) bloedverlies (manifest of occult)
systemisch	gewichtsverlies cachexie paraneoplastische verschijnselen

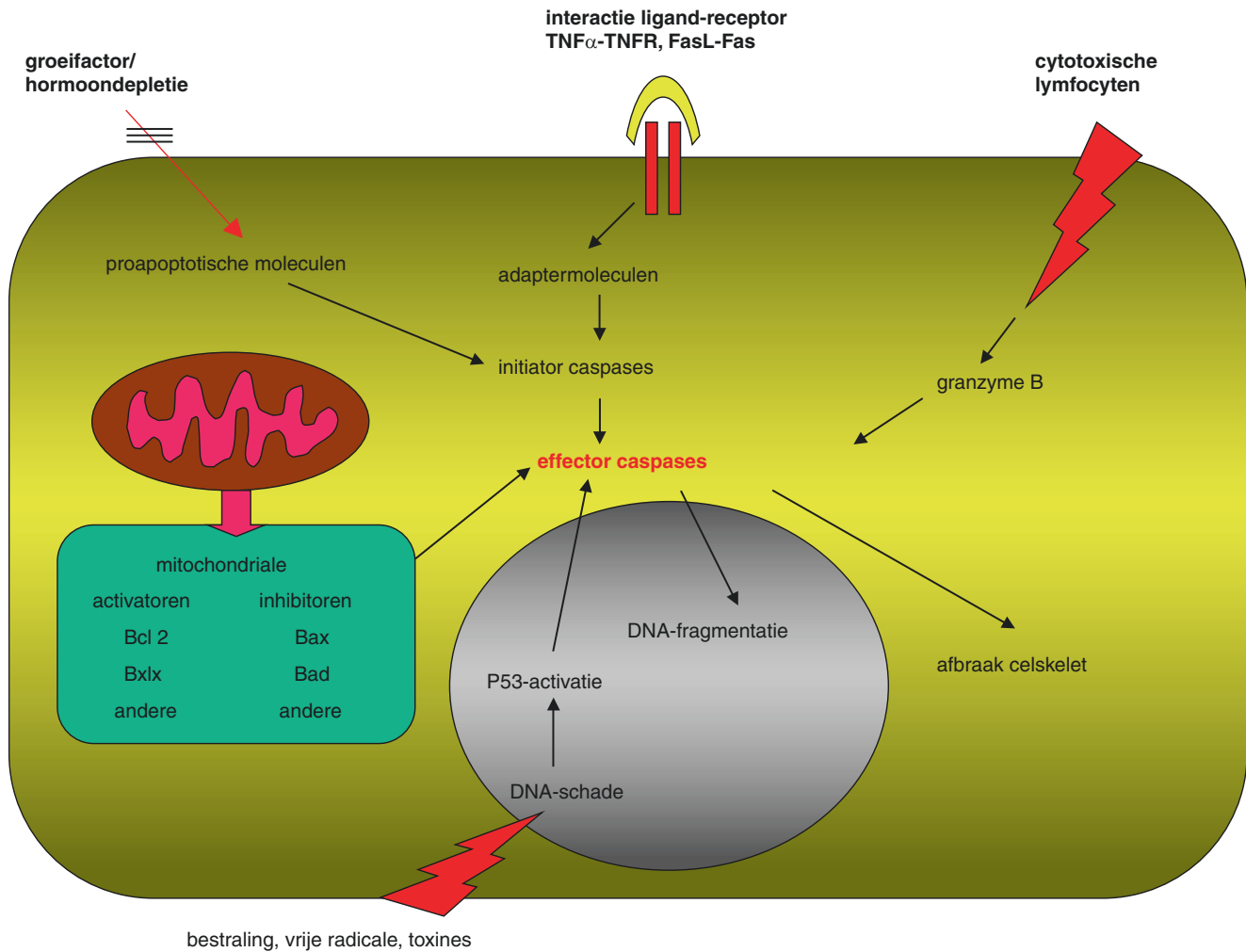
1.4 Tumorcelgroei

Bij een volwassen persoon bestaat onder normale omstandigheden in de meeste weefsels een evenwicht tussen celaanmaak en celverlies. Celaanmaak vindt plaats door celdeling (mitose). Celverlies vindt vooral plaats door geprogrammeerde celdood, ook wel apoptose genoemd.

Bij weefsels zoals beenmerg, darmslijmvlies en epidermis is er constant celverlies en derhalve ook constant celaanmaak

uit het compartiment ongedifferentieerde stamcellen. Sommige hematopoëtische stamcellen zijn pluripotent: ze zijn in staat te differentiëren in allerlei verschillende richtingen (bijv. zenuwcellen en hartspiercellen). Sommige cellen in het lichaam zijn zo ver gedifferentieerd dat ze niet meer kunnen delen (postmitotische cellen). Voorbeelden van postmitotische cellen zijn zenuwcellen en spiercellen. Dergelijke cellen kunnen niet regenereren. Andere cellen delen regelmatig en zijn dan óf tussen twee delingen in (intermitotisch, in de G0-fase van de celcyclus) óf in deling (in de celcyclus). De meeste lichaamscellen zijn intermitotisch. Voor weer andere celtypen geldt dat ze langdurig inactief zijn en alleen bij een sterke regeneratiebehoefte in deling gaan. Dat geldt bijvoorbeeld voor levercellen.

Bij tumorgroei is het evenwicht tussen celafbraak en celaanmaak gestoord: er worden meer cellen gevormd dan er te gronde gaan. Dat kan het geval zijn als gevolg van vermeerderde celaanmaak of door verminderde apoptose. De proliferatiesnelheid van tumorcellen is hoog, maar meestal lager dan die van normale foetale cellen en regenererende cellen. De



Figuur 1.3 Schematische weergave van de mechanismen die apoptose activeren in de cel, de intracellulaire processen die apoptose inleiden en de uiteindelijke afloop van het apoptoseproces. Gebrek aan groeifactoren maakt apoptoseactivatoren vrij. Apoptoseremmers bevinden zich vooral in de mitochondriën, die echter ook apoptosestimulatoren herbergen. Receptoractivatie (met name van de TNFR-familie) leidt via intermediaire stappen tot caspaseactivatie. Granzyme-injectie in de cel door cytotoxische T-cellen activeert eveneens caspases. Ook activatie van p53 kan caspase activeren. In de effectorfase van apoptose speelt afbraak van DNA en celskeleteiwitten een rol.

volumetoename van een tumor blijkt bijna zonder uitzondering langzamer te verlopen dan verwacht zou worden op grond van de delingsactiviteit van de tumorcellen. Daarvoor zijn ten minste twee verklaringen. In de eerste plaats nemen niet alle cellen deel aan het proliferatieproces; vooral de tumorstamcellen, die maar een klein percentage van de totale tumorcelpopulatie omvatten, prolifereren. De tweede verklaring is celverlies. Bij snelgroeiende tumoren treedt veelal hypoxie in het tumorcentrum op door onvoldoende bloeddorstroming en daardoor weefselnecrose. Belangrijk is ook tumorcelverlies door apoptose. Deze fysiologische vorm van celdood treedt in alle weefsels op en is normaal in evenwicht met celaanmaak. Van een apoptotische cel condenseert de kern, wordt in een energie verbruikend specifiek proces het DNA afgebroken en wordt het celrestant afgevoerd (veelal via fagocytose door macrofagen). Apoptose speelt een belangrijke rol in de tumorbiologie. Enerzijds omdat verlies van het vermogen tot apoptose tot tumorgroei kan leiden en anderzijds omdat het werkingsmechanisme van veel chemotherapeutica en van radiotherapie ten minste ten

dele het in werking stellen van apoptose omvat. Er zijn meerdere mechanismen waarlangs apoptose in tumorcellen kan worden geïnduceerd. Deze worden schematisch samengevat in **fig. 1.3**.

De tijd die een tumor nodig heeft om zijn volume te verdubbelen kan – afhankelijk van het tumortype en de omstandigheden – variëren van weken tot jaren. Deze volumetoename is afhankelijk van de tijd die verloopt tussen twee celdelingen, de groeifractie (het percentage cellen dat actief groeit) en het aantal cellen dat in een bepaalde periode afsterft. Het tijdsverloop tussen twee celdelingen is van groot belang, gezien het feit dat de duur van een celdeling tamelijk constant is. Cellen met proliferatieve potentie kunnen uit een rustende fase naar actieve deling terugkeren. Bij een adequate stimulus keren ze uit de G(ap)0-fase terug naar de G1-fase. Postmitotische cellen (zoals zenuw- en spiercellen) zijn daartoe niet in staat. De G1-fase gaat over in de S(ynthese)-fase, waarin de cel DNA gaat synthetiseren ter verdubbeling van het genetisch materiaal als voorbereiding op de deling. Deze overgang is