

dachte bevindingen bij het rectaal toucher. De reeds jaren bestaande pyelonephritis zal in dit geval, behoudens via een kweek gerichte therapeutische maatregelen bij acute exacerbaties, nauwelijks zijn te beïnvloeden. Wel hopen wij zijn uremie met dieetmaatregelen en zijn prostaatacarcinoom met Lynoral zodanig te kunnen beteugelen dat voor deze man, verder motorisch en psychisch nog adequaat functionerend, een zo goed mogelijke laatste levensperiode kan worden gerealiseerd. Zelf zou hij, ondanks zijn leeftijd, niets liever willen.

## Metastasering bij maligne tumoren\*

DOOR DR. J. A. VAN DONGEN JR.\*\*

Naast de infiltratieve groeiwijze is vooral de neiging tot metastasering een essentieel punt in het gedrag van maligne processen. Metastasis betekent versleping, in dit geval versleping van tumorcellen of tumorcelbrokjes, die dan op afstand weer tot uitgroei kunnen komen. Alleen bij basocellulaire carcinomen van de huid worden nooit (extreem zeldzaam) metastasen gezien; metastasering komt bij alle overige maligne tumoren voor. Bij tumoren (bijvoorbeeld het oesophaguscarcinoom) die vroeger snel door primaire tumorgroei tot de dood voerden, zag men weinig metastasen op afstand, zodat men meende dat er bepaalde tumortypen waren die maar zelden metastaseerden. Nu bij deze tumortypen de primaire tumor soms wel adequaat kan worden behandeld, blijken in het verdere verloop vaak metastasen op afstand manifest te worden.

Bij de meeste transplantabele muizetumoren die in proefopstellingen worden gebruikt, ziet men iets dergelijks. De muis sterft als regel aan de snel groeiende overgeënte tumor. Oorspronkelijk heerste de mening dat vele van deze tumoren niet metastaseerden. Wanneer echter de tumorgroei wordt vertraagd, bijvoorbeeld door enting op de staart — waarschijnlijk zijn temperatuurverschillen voor de groeisnelheidsverschillen verantwoordelijk — of wanneer de tumor operatief wordt verwijderd, ontstaan bij vrijwel alle geteste transplantabele muizetumoren wel longmetastasen. Dit werd in het Antoni van Leeuwenhoekhuis voor vele tumortypen aangetoond.

Het al of niet aanwezig zijn van metastasen op het moment van de behandeling van een tumorproces bepaalt meestal de genezingskans van de patiënt. De primaire tumor is betrekkelijk vaak totaal te verwijderen, al is soms een mutilerende ingreep

*Summary. The prostate and the „over-65“.* With reference to a case history and a detailed discussion of some of its features, this paper describes how the elderly's tendency towards bladder residues increases with prostatic hypertrophy; the inevitable consequences are urinary infections which may lead to chronic pyelonephritis with uraemia. Mention is made of the fact that carcinoma of the prostate after endoresection is a possibility.

Fuldauer, A. en A. J. te Rijdt (1969) huisarts en wetenschap 12, 183.

Schouten, J. (1967) huisarts en wetenschap 10, 224.

Schreuder, J. Th. R. (1965) Ned. T. Geneesk. 109, 2498.

noodzakelijk. Metastasendetectie is van groot belang. De prognose wordt vastgelegd en bij het vaststellen van metastasen zal een therapieplan vaak moeten worden gewijzigd. De metastasendiagnostiek is echter nog onvolkomen. Een thoraxfoto vertoont alleen relatief grove afwijkingen. Het röntgenbeeld van skeletmetastasen wordt vaak pas enkele maanden, nadat er reeds botpijnen zijn, duidelijk. Diffuse metastasering is nog moeilijker aantoonbaar. Een diffuse metastasering in het beenmerg wordt bijvoorbeeld pas bij zeer uitgebreide afwijkingen manifest door stoornissen in de bloedaanmaak.

Tumormetastasering verloopt hematogeen of via de lymfbanen. Lymfogeen metastasering gaat via de ductus thoracicus en via directe shunts tussen klieren en bloedbaan weer over in een hematogene vorm. Bij bepaalde tumortypen (bijvoorbeeld vele tumoren in het hoofd-halsgebied) treedt lymfogeen metastasering veel vaker op dan hematogene. Bijna altijd gaat lymfogeen metastasering dan ook vooraf aan hematogene metastasering. De lymfklieren blijken een effectieve filterfunctie te hebben. Er zijn ook tumortypen die vrijwel nooit lymfogeen metastaseren. Het is natuurlijk in verband met het opstellen van een optimaal therapieplan van groot belang dat de preferente metastasering van bepaalde tumoren bekend is. Kliergebieden kunnen vaak en bloc met de primaire tumor worden meebehandeld.

Door afbrokkeling van een tumor en verplaatsing van tumorbrokjes in een lichaamsholte kunnen ook zogenaamde implantatiemetastasen ontstaan.

Metastasering kan ook plaatsvinden als gevolg van het medische handelen (iatrogene metastasering). Zeer ernstig zijn de iatrogene implantatie-(ent-)metastasen bij diagnostische en behandelingsingrepen. Dit type metastasering moet en kan worden beperkt door het volgen van een oncologisch goed doordacht behandelingsschema en het nemen

\* Voordracht, gehouden tijdens de cursus voor huisartsen, „Maligne aandoeningen”, 30 en 31 oktober 1970, Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam

\*\* Chirurg, Antoni van Leeuwenhoekhuis, Amsterdam.

van bepaalde maatregelen wanneer ondanks alle voorzorgen kans op tumor-contaminatie heeft bestaan.

In het patroon van lymfogene en hematogene metastasering bestaan min of meer uitgesproken wetmatigheden. Een tumorgebied heeft bepaalde drainerende lymfklierstations, maar ook voor de hematogene metastasering is een onderscheid in het patroon afhankelijk van de ligging van de primaire tumor. Sommige tumoren (bijvoorbeeld van het colon) liggen in het vena portae gebied, deze zullen dus in eerste instantie levermetastasen geven; andere tumoren hebben de longcapillairen als eerste „filter” van het afvoerende bloed, bij deze tumoren zullen dus bij metastasering aanvankelijk vooral longmetastasen ontstaan. Deze wetmatigheden zijn echter niet meer dan grondpatronen. Er zijn talloze factoren die variaties kunnen veroorzaken. Zeker ook uit de menselijke pathologie is het duidelijk geworden dat bepaalde tumoren voorkeursweefsels hebben voor uitgroei van metastasen (milieu-factor): Het prostaatcarcinoom en het mammacarcinoom metastaseren bij voorkeur naar het skelet, het melanoom naar huid en subcutis. Vaak wordt ook een overslaan van metastasen in het eerste „filter” gezien; bij bepaalde tumoren wordt zodoende longmetastasering overgeslagen. In het Antoni van Leeuwenhoekhuis werd iets dergelijks ook waargenomen bij muizetumoren: bij een zelfde muizenlijn waren ongeveer in dezelfde tijd twee mammatumoren spontaan ontstaan. Zij konden op identieke muizen goed worden overgeënt. De tumoren hadden een vrijwel gelijke histologische opbouw. Merkwaardig was, dat bij het ene type steeds een levermetastasering werd gezien zonder macroscopische afwijkingen in de longen, terwijl bij het andere type uitsluitend duidelijk grote longmetastasen werden waargenomen. Bij het microscopische onderzoek werden in de groep muizen met levermetastasen echter wel tumorcellen in de longcapillairen waargenomen, deze hadden in dit milieu kennelijk niet kunnen uitgroeien.

De metastaseringskans wordt kwantitatief door verschillende factoren beïnvloed. Grootte en bestaansduur van de tumor zijn duidelijk gecorreleerd met de metastaseringskans. In diermodellen is dit eenvoudig aan te tonen. De klinische consequentie hiervan is, dat de prognose van een behandeld tumorproces beter is naarmate de behandeling vroeger plaatsvindt. Vroege diagnostiek is dus essentieel bij het verkrijgen van een verbetering van de behandelingsresultaten.

Eigenschappen van de celmembranen spelen een rol bij de loslaatbaarheid van de weefsels van een primaire tumor, een factor die een rol speelt bij de metastaseringskans. De waarschijnlijk ook met de celcohesie samenhangende groeiwijze van een tumor, de mate van infiltratieve groei, is een morfologisch te herkennen eigenschap. Verschillende herkenbare eigenschappen zijn zodoende gecorreleerd

met de metastasering. Adequate microscopische beoordeling van de primaire tumor kan dus veel leren ten aanzien van de te stellen prognose in een bepaald geval.

Drukverhoging in een tumor kan de metastaseringskans vergroten. Wanneer een tumor bij voortdurende groei omgeven is door stevige omgevende weefsels, dan zal het tumorweefsel reeds spoedig uitwegen zoeken in lymfbanen en bloedvaten. Dit heeft men in modelexperimenten kunnen illustreren. Ook door medische manipulaties aan een tumor kan een tumorcel-uitzwerping in het bloed ontstaan. Dit is bij herhaling, onder andere door cytologisch onderzoek van tumorafvoerend bloed, vastgelegd. Ook in dierexperimenten werd evident aangetoond, dat manipulaties aan tumoren de prognose verslechteren door een versterking van de metastasering. Elke traumatisering van tumorweefsel zal dus moeten worden voorkomen. Palpatie mag alleen met grote voorzichtigheid geschieden. De traumata door een patiënt zelf aan de tumor toegebracht voordat hij zich voor behandeling meldt, zullen vaak ook groot zijn. Het is bekend dat melanomen, gelokaliseerd op de voetzool, een slechtere prognose hebben dan de overige melanomen van de onderste extremititeit.

Het is een gunstige omstandigheid dat vele cel-emboli, wanneer zij zijn losgeraakt van de tumor en in bloed of lymfe circuleren, spontaan te gronde gaan, afsterven of te gronde worden gericht. Immunologische factoren spelen hierbij waarschijnlijk een rol. Het staat vast dat slechts enkele tumor-emboli, na te zijn vastgelopen in de capillairen of in een lymfklier, uitgroeien tot metastasen. Het verband tussen de hoeveelheid circulerende cellen en het aantal „metastasen” dat ontstaat, is in vele dierexperimenten geïllustreerd. Deze correlatie kan echter op diverse mogelijke manieren worden beïnvloed. Het is bijvoorbeeld duidelijk geworden dat toevoeging van dode tumorcellen het aantal „takes” verhoogt. Dit is weer een aanwijzing voor het bestaan van immunologische factoren in genoemd proces. Ook de kwaliteit van de emboli is uiterst belangrijk. Brokjes tumorweefsel zijn veel vitaler en groeien veel eerder uit dan losse tumorcellen. Een enkel tumorbrokje zal gevaarlijker kunnen zijn dan 10 000 losse tumorcellen.

Verder is gebleken dat de stollingstoestand van het bloed belangrijk is bij de metastaseringskans. Bij een verhoogde stolbaarheid worden meer metastasen gezien. Bij proefdieren die een antistollingsbehandeling ondergingen bleken minder metastasen te ontstaan dan bij de dieren uit een controlegroep met overigens gelijke groei van de entumoren. Klinische ondersteuning van dit gegeven werd verkregen in de bevindingen van een Engels onderzoek, waarbij een grote groep patiënten werd nagegaan, die om verschillende redenen een langdurige antistollingsbehandeling ondergingen. Voor patiënten uit genoemde groep bij wie tumoren ontstonden,

gold een betere tumorprognose dan voor patiënten met tumoren uit een vergelijkbare andere groep. Metastasering bleek minder frequent voor te komen. Bij de vergelijking was verwerkt dat bij de patiënten uit de antistollingsgroep de tumoren waarschijnlijk eerder zouden worden ontdekt door beter routineonderzoek en eerdere waarschuwing door bloedverlies uit een tumor.

Ook door een operatieve ingreep verandert meestal de stolbaarheid van het bloed. Het is beangstigend te bedenken, dat circulerende tumoremboli dan mogelijk ook eerder zullen vastlopen en zullen uitgroeien tot metastasen. Er zijn hiervoor inderdaad enkele aanwijzingen. Zo vond men, dat bij een operatie zonder manipulatie aan tumorweefsel bij een patiënt met gemetastaseerd carcinoom, de „tumorcelspiegel” tijdens de operatie snel daalde. Dit is waarschijnlijk te verklaren door aan te nemen, dat tijdens de operatie vele tumoremboli ergens vastklonteren. Wanneer wij ons daarnaast realiseren dat bij tumoroperaties waarbij inderdaad aan de tumor wordt gemanipuleerd een duidelijke verhoging van de tumorcel-uitzwerming ontstaat, dan realiseert men zich welk een dubbel risico ten aanzien van de metastaseringskans bij een operatieve ingreep bestaat. Een dubbel pleidooi dus voor een zo voorzichtig mogelijke techniek bij tumoroperaties. Er zijn misschien dus ook argumenten voor het invoeren van antistollingsbehandelingen tijdens operaties.

Behalve door de antistollingsbehandeling is ongeveer vijftien jaar geleden ook het begrip van de „metastasenprofylaxe” geïntroduceerd door een kortdurende cytostatica-therapie tijdens en vlak na de operatie. Het is inderdaad bewezen, dat nog losse tumoremboli ook van overigens niet-gevoelige tumortypen door een korte cytostatica-therapie kunnen worden gedood. Indien na 48 uur de tumorembolus zich heeft genesteld en er reeds sprake moet zijn van micrometastasen, heeft bij de helaas grote groep van doorgaans ongevoelige tumoren behandeling met cytostatica nauwelijks meer effect. In de zin van een echte metastasenprofylaxe zou dus als regel alleen een kortdurende preoperatieve en direct postoperatieve stoottherapie met cytostatica (eventueel gecombineerd met antistollingsbehandeling) zin hebben.

Helaas is in verschillende onderzoeken gebleken dat de prognose door deze zogenaamde stootprofylaxe niet verbetert. Waarschijnlijk is het zo dat de tumoren, die zo groot zijn dat tumoremboli door manipulatie een reëel gevaar vormen, reeds

eerder zijn gemetastaseerd en dat bij tumoren waarbij „spontaan” nog geen metastasen zijn opgetreden, de kans op juist door de ingreep ontstane eerste metastasen zeer klein is. Dit wordt bevestigd door enkele meetstudies van metastasen waarbij blijkt dat wanneer door terugrekenen het moment van ontstaan van metastasen wordt vastgesteld, dit moment als regel ligt lang voor het moment van behandeling. De zogenaamde metastasenprofylaxe is dus op een teleurstelling uitgelopen en in de meeste centra weer een verlaten principe. Bij de (zeldzamere) voor bepaalde cytostatica-therapie wel gevoelige tumoren is een postoperatieve cytostatica-therapie bij tumoren waarvan bekend is dat frequent later metastasen manifesteren, wel zinvol, ook wanneer metastasen nog niet aantoonbaar zijn. Dit is echter geen metastasenprofylaxe, maar metastasen-therapie. In deze gevallen is een langdurige therapie waarschijnlijk zinvol. Het is in die gevallen echter altijd moeilijk om te bepalen hoe lang met de behandeling moet worden doorgegaan wanneer er geen aanwijsbare, geen meetbare tumorlokalisaties kunnen worden vastgesteld.

Tegen het risico van de entmetastasering zijn wel degelijk efficiënte voorzorgsmaatregelen te nemen. De belangrijkste winst wordt geboekt door het toepassen van overdachte oncologische technieken, waarbij de kans op implantatie tot het minimum wordt beperkt. Wanneer tevoren moet worden verwacht dat bij een operatie toch een implantatie in de wondholte zou kunnen ontstaan, dan zou dat een indicatie kunnen zijn voor een voorbestraling. Is men verontrust dat bij een ingreep toch een — onverwachte — tumorcelcontaminatie heeft plaatsgevonden, dan dient de wondholte uitvoerig met celdodende vloeistoffen te worden uitgespoeld. In de meeste behandelingsinstituten wordt deze maatregel als routine na elke tumoringreep uitgevoerd. Er zijn enkele lokaliserings (bijvoorbeeld de buikholte) waarbij het naspoelen met bepaalde vloeistoffen is gecontraïndiceerd ten gevolge van het optreden van toxische bijverschijnselen. Ook een radiologische nabehandeling kan zinvol zijn bij het voorkómen van uitgroei van eventuele tumor-entingen.

Omdat bij vele tumorbehandelingen ongunstige resultaten niet het gevolg zijn van problemen van de verwijdering van de primaire tumor maar van de metastasering, is verder onderzoek naar het hoe en waarom van de metastasering uiterst belangrijk.