



# Kanker en oncogenese

De term kanker wordt in het algemeen gebruikt voor maligne nieuwvormingen. Een maligne tumor vertoont invasieve groei, dat wil zeggen groei buiten zijn anatomische grenzen, en kan leiden tot de vorming van metastasen. Kanker ontstaat door ongebreidelde celgroei, veroorzaakt door genetische schade in het genoom van de cellen. De cellen reageren daarbij niet goed meer op regulatiesignalen. Accumulatie van verschillende genetische defecten in een cel leidt uiteindelijk tot kanker. Kanker wordt dikwijls voorafgegaan door een histologisch herkenbaar voorstadium, dysplasie genaamd. De afgelopen decennia is veel vooruitgang geboekt in het karakteriseren van de genetische veranderingen in cellen die leiden tot ontsporing van de celgroei. De belangrijkste genen die hierbij zijn betrokken, zijn de oncogenen, de tumorsuppressorgenen en de mutatorgenen.

Bloemena E. Kanker en oncogenese

Ned Tijdschr Tandheelkd 2008; 115: 180-185

## Inleiding

Een complex organisme als de mens bestaat uit een samenhangend geheel van gespecialiseerde weefsels. Deze weefsels bestaan uit gedifferentieerde cellen. In deze cellen zijn zeer specifieke genetische programma's actief die gericht zijn op de functie van de cel. Om deze integriteit te bewaren zijn er vele regelmechanismen binnen cellen actief.

Veel weefsels, onder andere het bekleedende epitheel van huid, mond-keelholte en darmkanaal, behouden gedurende het gehele leven de capaciteit zich te vernieuwen. Celgroei van andere typen weefsels kan optreden onder speciale omstandigheden doordat groeifactoren binden aan specifieke receptoren op het celoppervlak en een cascade van intracellulaire signalering via eiwitten het groeisignaal doorgeeft aan de kern van de cel. In normale weefsels bestaat een nauw gereguleerde balans tussen enerzijds celverlies en anderzijds celaanwas. De celaanwas geschiedt door middel van celdeling, waarbij het genoom van de cel en de informatie over de activiteit van verschillende genen als exacte kopie worden doorgegeven aan de dochtercellen. De celdeling verloopt bij alle cellen volgens een vaste cyclus. Hierbij gaan cellen over vanuit een rustende fase (G0) naar een fase waarin de cel zich metabool voorbereidt op de DNA-verdubbeling (G1-fase). Hierop volgt de S-fase waarin het DNA wordt gerepliceerd. Ten slotte bereidt de cel zich in de G2-fase voor op de eigenlijke kern- en celdeling die in de M-(mitose) fase van de celcyclus plaatsvindt. De voortgang van de celcyclus wordt gecontroleerd door specifieke eiwitten, de cyclinen, die door binding aan cyclineafhankelijke kinasen voor de celcyclus noodzakelijke eiwitten activeren (afb. 1) (Boddy en Russell, 1999). Een voorbeeld van een dergelijk, voor de celcyclus noodzakelijk, eiwit is het retinoblastoma-eiwit dat zorgt voor de overgang van de cel van de G1- naar de S-fase (Delston en Harbour, 2006). Voor elke fase van de celcyclus

zijn specifieke cyclinen actief. Tijdens de celcyclus zijn er verscheidene momenten waarbij het verloop van de cyclus wordt gecontroleerd en waarbij eventueel het proces kan worden vertraagd of gestopt. Een eiwit dat daarbij een cruciale rol speelt, is het p53-eiwit dat fouten in en schade van het DNA kan detecteren. In dat geval remt p53 de voortgang van de celcyclus en activeert reparatiemechanismen om de DNA-schade te herstellen. Als de schade te omvangrijk is, zorgt p53 ervoor dat de cel wordt geëlimineerd door middel van een proces van actieve celdood, apoptose genaamd (Menendez et al, 2007; Stiewe, 2007).

## Begrippen en naamgeving

Tumoren worden onderverdeeld in benigne en maligne tumoren. Het cruciale onderscheid hiertussen wordt bepaald door het invasieve groeipatroon van de maligne tumoren waarbij anatomische grenzen niet meer worden gerespecteerd. Daarnaast heeft een maligne tumor, in tegenstelling tot een benigne, in principe de capaciteit te metastaseren via lymfebanen, via bloedvaten of direct via ruimten in het lichaam, zoals de borst- of de buikholte.

De term kanker wordt in het algemeen gebruikt voor alle maligne tumoren. Deze tumoren kunnen uitgaan van bekleedende of klierbuisepitheelcellen en worden dan carcinomen genoemd. Afhankelijk van histologisch herkenbare differentiatie binnen de tumor worden plaveiselcelcarcinomen met differentiatie naar plaatepitheel en adenocarcinomen met differentiatie naar klierbuisepitheel onderscheiden. Als er geen differentiatiekenmerken aanwezig zijn, spreekt men van een grootcellig ongedifferentieerd carcinoom. Maligniteiten uitgaande van de pigmentcellen in huid en slijmvliezen heten melanomen. Maligne tumoren van mesenchymaal weefsel worden sarcomen genoemd. Al

Kankersyndroom	Betrokken gen	Verhoogde kans op
Familiaire adenomateuze polyposis	APC	Coloncarcinoom
Borst-ovarium kankersyndroom	BRCA1, BRCA2	Mammacarcinoom, ovariumcarcinoom
Fanconi-anemie	Diverse FA-genen	Leukemie, plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied
Syndroom van Li-Fraumeni	p53	Diverse vormen van kanker, onder andere plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied

Tabel 1. Familiaal voorkomende kankersyndromen.

naar gelang de histologisch herkenbare differentiatie kunnen bijvoorbeeld liposarcomen (differentiatie naar vet), leiomyosarcomen (differentiatie naar glad spierweefsel) en fibrosarcomen (differentiatie naar steunweefsel) worden onderscheiden. Daarnaast bestaan er maligniteiten van het bloedvormend en lymfatisch systeem, de leukemieën en maligne lymfomen.

De in de mond-keelholte meest voorkomende maligniteit betreft het carcinoom uitgaande van het bekleedend plaat-epitheel, het plaveiselcelcarcinoom.

### Oncogenese

Bij kanker treedt ongebreidelde celgroei op. Het proces waarbij de normale cel uiteindelijk ontspooit tot kankercel, wordt oncogenese genoemd. Als het alleen betrekking heeft op het ontstaan van maligne epitheelwoekeringen (carcinomen), spreekt men van carcinogenese. Het ontstaan van kanker is het gevolg van continue stimulatie van de celgroei doordat bijvoorbeeld groeifactorreceptoren zodanig zijn veranderd dat ze voortdurend stimulerende signalen afgeven en doordat belangrijke eiwitten hun regulerende invloed op de celcyclus verliezen. Belangrijke klassen van genen die bij verandering aanleiding geven tot ontwikkeling van een kankercel zijn:

- > oncogenen, die een groeistimulerend effect hebben;
- > tumorsuppressorgenen, die een groeiremmend effect hebben;
- > DNA-‘mismatch’-herstelgenen, ook wel mutatorgenen genoemd, die het herstel van DNA-fouten verzorgen.

Het ontstaan van een kankercel uit een normale gezonde cel is een stapsgewijs proces waarbij maligne transformatie van de cel pas ontstaat na accumulatie van genetische schade (Pearson en Van der Luijt, 1998). Dit is de reden dat in het algemeen de incidentie van kanker toeneemt met de leeftijd. In één en dezelfde cel moeten namelijk verschillende defecten optreden. Dikwijls is er in dit proces een klinisch en/of histopathologisch herkenbaar voorstadium van kanker.

Het ontstaan van kanker is multifactorieel, omgevingsfactoren kunnen hieraan een belangrijke bijdrage leveren (Herceg, 2007). Een deel (circa 5-10%) van de bij de mens voorkomende kankers vindt zijn oorsprong in een aangeboren afwijking, de zogenaamde kiembaanmutatie, in een belangrijk celgroei-regulerend eiwit. Dit leidt tot familiair voorkomende, overervende vormen van kanker (Frank, 2001; Nagy et al, 2004). Enkele voorbeelden hiervan zijn opgenomen in tabel 1. De meerderheid van de kankers bij

de mens wordt echter veroorzaakt door een combinatie van omgevings- en nog slecht bekende en gedefinieerde individuele factoren. Bekende omgevingsfactoren zijn van chemische, fysische en microbiële aard.

### Chemische carcinogenese

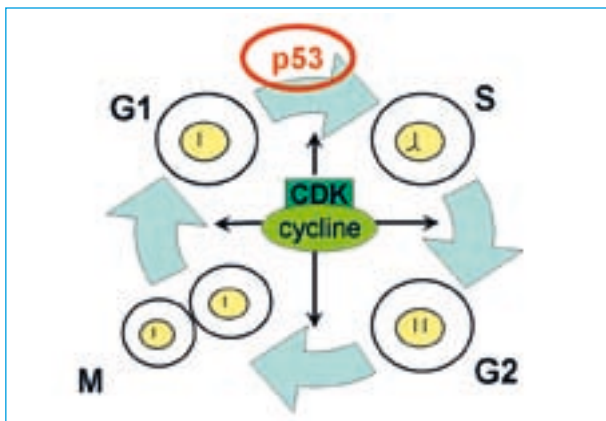
Hierbij wordt onderscheid gemaakt in stoffen die direct DNA-schade kunnen veroorzaken, de zogenaamde directe carcinogenen, en de indirecte carcinogenen, die in de cel worden gemetaboliseerd tot carcinogenen. Voorbeelden hiervan zijn stikstofmoterd en stoffen aanwezig in tabaksrook. Roken verhoogt de kans op kanker in de mond-keelholte, de longen en de oesofagus, maar is ook geassocieerd met een toegenomen kans op pancreas- en cervixkanker (Sturgis en Pytynia, 2005; Tolstrup et al, 2006). Deze gegevens worden gerapporteerd in diverse grote epidemiologische onderzoeken. In het geval van de mond-keelholte, de longen en de oesofagus is er een directe expositie van het gebied aan de carcinogene stoffen in de rook. Het mechanisme waardoor roken bijdraagt aan niet direct blootgestelde gebieden is nog niet geheel duidelijk. Het relatieve risico, dat wil zeggen de verhoging van het risico van rokers ten opzichte van niet-rokers, is afhankelijk van de intensiteit en de duur van de expositie, uitgedrukt in ‘pack years’.

Ook sommige van de bij de behandeling van kanker gebruikte cytostatische middelen zijn in wezen indirecte chemische carcinogenen. Deze werken via binding aan het DNA, waardoor enerzijds de celdeling wordt belemmerd, maar anderzijds DNA-schade kan worden gegenereerd die in combinatie met andere prikkels juist tot het ontstaan van kanker aanleiding kan geven.

### Fysische carcinogenese

Ioniserende straling is het bekendste fysische carcinogeen. Sinds de jaren '50 van de vorige eeuw is systematisch onderzoek verricht naar populaties die blootgesteld zijn geweest aan hoge doses radioactieve straling, zoals de overlevenden van de atoombom op Hiroshima en de slachtoffers van de kernramp bij Tsjernobyl. Enkele jaren na de atoombom werd een sterk verhoogde incidentie van leukemie waargenomen in de geëxposeerde bevolking. Enkele decennia later bleek ook de incidentie van borst- en longkanker sterk te zijn verhoogd (Muirhead, 2003).

Ultraviolette straling verhoogt de kans op huidkanker. Het betreft zowel de basaalcelcarcinomen (basaliomen), de plaveiselcelcarcinomen als de melanomen. In Australië, een



**Afb. 1.** Schematische weergave van de celcyclus waarbij de achtereenvolgende fasen (G1-S-G2-M) worden weergegeven. In de celkern zijn in de G1-fase 46 chromosomen aanwezig (diploïd), in de S-fase begint de voorbereiding voor de verdubbeling van de chromosomen die in de G2-fase wordt voltooid. In de M-fase worden de dubbele chromosomen gelijk over de 2 dochtercellen verdeeld en vervolgens vindt ook deling van het cellichaam plaats waardoor 2 exacte kopieën van de oorspronkelijke cel ontstaan. De cyclinen controleren de voortgang van de celcyclus. p53 heeft een remmende werking bij de overgang van de G1- naar de S-fase zodat het aanwezige DNA kan worden gecontroleerd op fouten en schade.

continent met veel zonuren, waar bovendien de beschermende ozonlaag in de atmosfeer deels ontbreekt, is de incidentie van maligne huidtumoren bij de blanke bevolking het hoogst van de hele wereld (Livingston et al, 2007).

### Microbiële carcinogenese

Bij de mens zijn diverse virussen geassocieerd met het ontstaan van kanker. Op dit moment wordt algemeen aangenomen dat wereldwijd 10-20% van de tumoren viraal is geassocieerd. Dit getal ligt in de derdewereldlanden hoger dan in de westerse wereld.

De bekendste associatie is die van het humaan papillomavirus (HPV) met het cervixcarcinoom. Alle cervixcarcinomen zijn HPV-gerelateerd, waarbij verschillende HPV-typen een rol spelen. Er zijn inmiddels meer dan 100 oncogene HPV-typen ontdekt, maar in de meerderheid van de tumoren (circa 70%) komen HPV16 of HPV18 voor (Schiffman et al, 2007). Een infectie met een oncogeen type HPV is een *conditio sine qua non* voor het ontwikkelen van een cervixcarcinoom, hoewel voor het uiteindelijk ontstaan van een tumor meer genetische afwijkingen binnen de geïnfecteerde cel moeten optreden (Snijders et al, 2006). Inmiddels zijn vaccins tegen deze meest voorkomende HPV-typen beschikbaar die naar verwachting zullen worden opgenomen in het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma.

Langdurige chronische infectie van de lever met het hepatitis-B-virus (HBV) leidt tot incorporatie van het viraal (DNA-)genoom in dat van de gastheercel. Hierbij wordt een factor geactiveerd die de levercellen kan aanzetten tot voortdurende celgroei (Lupberger en Hildt, 2007). In derdewereldlanden, waar de prevalentie van HBV zeer hoog is

en er veel additionele factoren met een carcinogene werking op de lever in het voedsel aanwezig zijn, zoals aflatoxine, komen de HBV-gerelateerde levercelcarcinomen relatief veel voor. Voor HBV is een effectief vaccin beschikbaar, dat door de World Health Organization wordt aanbevolen voor een populatiebrede vaccinatie op de kinderleeftijd. Gezien de relatief lage prevalentie van HBV in de Nederlandse bevolking is dit advies in Nederland niet overgenomen en worden vaccinaties beperkt tot de risicodragende beroepsgroepen, zoals tandartsen en artsen.

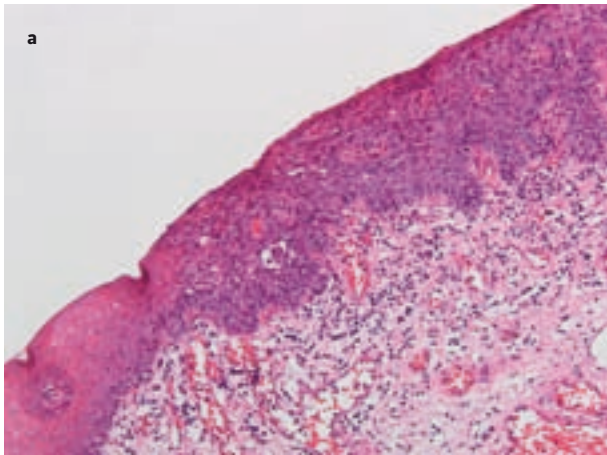
Het Epstein-Barr-virus (EBV) is een wereldwijd veel voorkomend virus waarmee vrijwel de gehele wereldpopulatie is geïnfecteerd, vandaar de ook wel gebruikte naam 'EveryBody's Virus'. Het is een virus dat zich gedurende het gehele leven in latente vorm ophoudt in een subset van de circulerende lymfocyten. Voor het eerst is het geïsoleerd uit een maligne lymfoom dat zich uit deze cellen ontwikkelt: het in Afrika endemisch voorkomende Burkitt-lymfoom. Later bleek het ook geassocieerd met andere typen maligne lymfomen en zelfs carcinomen. Het Epstein-Barr-virus komt voor in vrijwel alle ongedifferentieerde nasofarynxcarcinomen die in de Kaukasische populatie zeldzaam zijn, maar endemisch voorkomen in delen van Azië, zoals China, en in (delen van) Indonesië (Middeldorp et al, 2003).

Naast deze virussen zijn er tevens aanwijzingen dat bacteriën, zoals de maagontsteking veroorzakende *Helicobacter pylori* en parasieten, zoals *Schistosoma haematobium*, geassocieerd zijn met het ontstaan van respectievelijk maag- en blaascarcinomen (Khurana et al, 2005; Correa en Houghton, 2007).

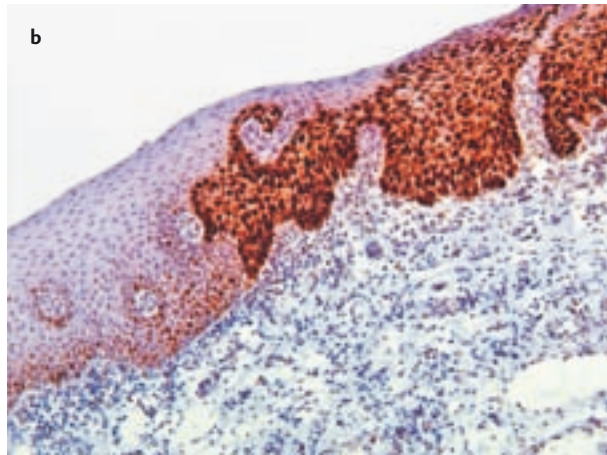
### Oncogenen

De ontdekking van Peyton Rous in 1911 dat sarcomen in gezonde kippen konden worden opgewekt door middel van het injecteren van een celvrij extract van een kippensarcoom, leidde uiteindelijk in de jaren '70 van de vorige eeuw tot de karakterisering van virussen die cellen kunnen transformeren tot een kankercel (Erikson, 1984). Deze oncogene RNA-virussen, ook wel oncornavirussen genaamd, bleken genen te bezitten die deze transformatie van de gastheercel konden bewerkstelligen. Gensequenties die overeenkwamen met deze virale oncogenen bleken ook in de normale menselijke cellen aanwezig. Inmiddels is bekend dat deze normale cellulaire genen, proto-oncogenen genaamd, belangrijke functies bezitten bij de normale celgroei en de regulatie daarvan. De eiwitten die worden gecodeerd door deze cellulaire proto-oncogenen, hebben over het algemeen een celgroeibevorderende werking en kunnen onderscheiden worden in:

- > groeifactoren;
- > groeifactorreceptoren;
- > signaaltransductie-eiwitten;
- > fosforylerende kinasen, dat wil zeggen eiwitten die de activiteit van andere eiwitten door fosforylering kunnen beïnvloeden;



Afb. 2. Dysplastisch plaviselepitheel met verstoorde opbouw van de basale lagen. a. Hematoxyline-eosine kleuring.



b. Door mutatie veranderd p53 kan worden aangetoond (bruin) in de afwijkende cellen.

> nucleaire transcriptiefactoren, dat wil zeggen eiwitten die de afschrijving van andere eiwitten van het DNA kunnen bewerkstelligen.

In een normale cel wordt de transcriptie van deze genen en de activiteit van de eruit afgeleide eiwitten strikt gereguleerd. Door verschillende mechanismen kunnen deze genen of eiwitten echter zodanig veranderen dat de normale regulatie is verstoord. Dit is het geval bij:

- > Gen-amplificatie: vermeerdering van de DNA-sequentie van een proto-oncogen dat codeert voor een bepaald eiwit. Bij aanschakelen van de transcriptie van het gen wordt niet eenmaal, maar 2 of zelfs meer malen het eiwit-product gevormd.
- > (Punt)mutatie: verandering in de DNA-codes voor deze belangrijke cellulaire genen kunnen leiden tot een eiwit dat voortdurend actief is omdat het bijvoorbeeld niet meer kan worden afgebroken als het zijn functie heeft verricht.
- > Chromosomale translocatie: verandering in het genoom van een cel waarbij uitwisseling van delen van chromosomen onderling plaatsvindt en het proto-oncogen komt te staan onder een andere dan zijn eigen normale regulator, hetgeen kan leiden tot een voortdurende, ongereguleerde expressie van het gen en vorming van eiwit.

In al deze gevallen worden proto-oncogenen getransformeerd tot cellulair oncogenen (C-oncogenen). De celtgroeibevorderende werking van een oncogen treedt op als slechts in 1 van de gepaarde chromosomen het gen op de DNA-streng is veranderd. Derhalve is het karakter van een oncogen dominant.

### Tumorsuppressorgenen

Tumorsuppressorgenen, pas veel later geïdentificeerd dan de oncogenen, coderen voor eiwitten die een remmende werking op de celdeling hebben. Het eerst bekende tumorsuppressorgen is het Rb-(retinoblastoma)gen (Goodridge, 2006). Een tweede zeer belangrijk tumorsuppressorgen is p53, gelegen op chromosoom 17. Dit gen codeert voor het eiwit p53 dat verscheidene belangrijke regulerende functies

in de cel bezit. Tijdens de celcyclus zorgt p53 in de overgang van G1- naar S-fase ervoor dat de cel de integriteit van het DNA controleert alvorens dit wordt gedupliceerd (afb. 1). Onder invloed van p53 kunnen eventuele reparatiemechanismen worden aangeschakeld die kleine fouten in het DNA kunnen herstellen. Als de schade echter te groot en onherstelbaar is, induceert p53 apoptose van de cel. Afwijkingen in het p53-gen die zorgen voor een wel aanwezig, maar niet functioneel eiwit zijn de meest voorkomende veranderingen in alle menselijke kankers (Menendez et al, 2007; Stiewe, 2007). Tumorsuppressorgenen kunnen hun functie op een aantal manieren verliezen:

- > deletie (verlies) van het deel van het chromosoom waarop de gensequentie is gelegen;
  - > puntmutatie, waardoor hetzij een fout in een deel van het eiwit wordt geïntroduceerd of een volledig verkeerd eiwit wordt afgeschreven of een te kort eiwit wordt gevormd;
  - > binding aan een ander eiwit, bijvoorbeeld een viraal eiwit, zoals het geval is bij HPV;
  - > verlies van functie van de genpromotor door methylering.
- De celtgroeiremmende werking van een tumorsuppressorgen gaat slechts verloren als beide kopieën van de DNA-sequentie van de genen op beide chromosomen (beide allelen) zijn veranderd. Derhalve is het karakter van een tumorsuppressorgen recessief. Dat betekent dus dat 1 van de genoemde afwijkingen ('events') eerst op het ene en vervolgens ook op het tweede chromosoom moet plaatsvinden. Bij sommige familiale vormen van kanker waaraan aangeboren afwijkingen in een tumorsuppressorgen ten grondslag liggen, wordt het eerste event gevormd door aangeboren afwezigheid van 1 van de allelen, zoals de deletie op chromosoom 13 van het Rb-gen bij de familiale retinoblastomen. Een tweede, tijdens het leven optredende verandering van het gen op het gepaarde chromosoom leidt tot het volledige verlies van de functie en het ontwikkelen van kanker. Deze sequentie van gebeurtenissen werd al voor het bekend worden van de tumorsuppressorgenen voorspeld en staat bekend als de Knudson-theorie (Knudson, 2000).

## Mutatorgenen

De genen die geactiveerd worden tijdens de celcyclus om kleine DNA fouten te herstellen zijn de DNA-‘mismatch’-herstelgenen of mutatorgenen. Deze zorgen voor het handhaven van de integriteit van het DNA. Verlies van functie van deze genen leidt tot toenemende mutaties in het DNA. Men spreekt dan van chromosomale instabiliteit. Toename van de chromosomale instabiliteit is een belangrijke stap in de progressie van maligne ontaarding van een cel (Woerner et al, 2006).

## Orale carcinogenese

Vogelstein was de eerste die voor het coloncarcinoom een kankerprogressiemodel postuleerde, gebaseerd op genetisch onderzoek van de tumoren en hun premaligne voorstadiën in de vorm van colonpoliepen (adenomen) (Cho en Vogelstein, 1992). Vergelijkbaar onderzoek heeft geleid tot een dergelijk model van orale carcinogenese. Voorstadiën van mondkanker zijn klinisch herkenbaar aan verandering van het aspect van het slijmvlies met veranderde kleur, leukoen/of erythroplakie, waarbij bij histopathologisch onderzoek van een weefselbiopt afwijkend epitheel kan worden gezien (Van der Waal, 1997; Freitas, 2006). De opbouw van het epitheel raakt verstoord, waarbij de celkernen groter en donkerder van kleur worden en de uitrijping naar het oppervlak verdwijnt (afb. 2). Deze afwijkingen heten dysplasie en al naar gelang de uitgebreidheid van de afwijkingen worden deze geclassificeerd in lichte, matige of ernstige dysplasie. De vroeger gebruikte term carcinoma *in situ*, voor een situatie waarin het slijmvlies cytologische kenmerken van een maligne tumor laat zien zonder invasieve groei, is in de praktijk verlaten en valt onder de term ernstige dysplasie. Een probleem is echter dat noch het klinische beeld, noch de histopathologische afwijkingen met zekerheid kunnen voorspellen welke afwijkingen inderdaad progressie zullen vertonen naar invasieve tumoren en welke afwijkingen stabiel zullen blijven of wellicht zelfs in regressie kunnen gaan (Schepman, 1998).

Het grootste deel van de plaveiselcelcarcinomen in de mond is gerelateerd aan roken. Roken induceert veranderingen in het p53-gen die uiteindelijk kunnen leiden tot verlies van de functie van p53. Dit leidt tot kleine gebieden (‘patches’) die een risico zijn voor het ontwikkelen van een maligniteit. Deze gebieden kunnen zich uitbreiden (‘fields’), waarbij additionele genetische afwijkingen optreden. De gebieden in het genoom die daarbij zijn betrokken, zijn bekend. De genen die in die gebieden zijn gelokaliseerd en die hierbij een cruciale rol spelen, zijn echter nog niet goed gekarakteriseerd. Ten slotte lijkt mutatie van cycline D1, 1 van de eiwitten die de celcyclus aandrijven, een bepalende factor in het ontstaan van invasieve kanker (Braakhuis et al, 2002). Voortgaand onderzoek is nodig om in de toekomst beter te kunnen voorspellen wie risicopatiënten zijn voor de progressie van premaligne slijmvliesafwijkingen (Bremmer, 2005).

## Literatuur

- Boddy MN, Russell P. DNA replication checkpoint control. *Front Biosci* 1999; 4: D841-848.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR, Waal I van der, Snow GB, Brakenhoff RH. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. *Head Neck* 2002; 24: 198-206.
- Braakhuis BJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic progression model of oral cancer: current evidence and clinical implications. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 317-322.
- Bremmer JF, Braakhuis BJ, Ruijter-Schippers HJ. A noninvasive genetic screening test to detect oral preneoplastic lesions. *Lab Invest* 2005; 85: 1481-1488.
- Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma--carcinoma sequence. *Cancer* 1992; 70: 1727-1731.
- Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 659-672.
- Delston RB, Harbour JW. Rb at the interface between cell cycle and apoptotic decisions. *Curr Mol Med* 2006; 6: 713-718.
- Erikson RL. Towards a biochemical description of malignant transformation. Identification and functional characterization of the Rous sarcoma virus transforming gene product. *Cancer* 1984; 53: 2041-2045.
- Frank TS. Hereditary cancer syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 85-90.
- Freitas MD, Blanco-Carrión A, Gándara-Vila P, Antúnez-López J, García-García A, Gándara Rey JM. Clinicopathologic aspects of oral leukoplakia in smokers and nonsmokers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 199-203.
- Goodrich DW. The retinoblastoma tumor-suppressor gene, the exception that proves the rule. *Oncogene* 2006; 25: 5233-5243.
- Herceg Z. Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. *Mutagenesis* 2007; 22: 91-103.
- Khurana S, Dubey ML, Malla N. Association of parasitic infections and cancers. *Indian J Med Microbiol* 2005; 23: 74-79.
- Knudson AG. Chasing the cancer demon. *Annu Rev Genet* 2000; 34: 1-19.
- Livingston PM, White V, Hayman J, Dobbinson S. Australian adolescents' sun protection behavior: who are we kidding? *Prev Med* 2007; 44: 508-512.
- Lupberger J, Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 74-81.
- Menendez D, Inga A, Jordan JJ, Resnick MA. Changing the p53 master regulatory network: ELEMENTary, my dear Mr Watson. *Oncogene* 2007; 26: 2191-2201.
- Middeldorp JM, Brink AA, van den Brule AJ, Meijer CJ. Pathogenic roles for Epstein-Barr virus (EBV) gene products in EBV-associated proliferative disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 1-36.
- Muirhead CR. Studies on the Hiroshima and Nagasaki survivors, and their use in estimating radiation risks. *Radiat Prot Dosimetry* 2003; 104: 331-335.
- Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2004; 23: 6445-6470.
- Pearson PL, Luijt RB van der. The genetic analysis of cancer. *J Intern Med* 1998; 243: 413-417.

- > *Schepman KP, Meij EH van der, Smeele LE, Waal I van der.* Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol* 1998; 34: 270-275.
- > *Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S.* Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890-907.
- > *Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ.* HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol* 2006; 208: 152-164.
- > *Stiewe T.* The p53 family in differentiation and tumorigenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 165-168.
- > *Sturgis EM, Pytynia KB.* After the smoke clears: environmental and occupational risks for carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Cancer J* 2005; 11: 96-103.
- > *Tolstrup J, Munk C, Thomsen BL, et al.* The role of smoking and alcohol intake in the development of high-grade squamous intraepithelial lesions among high-risk HPV-positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 1114-1119.
- > *Waal I van der, Schepman KP, Meij EH van der, Smeele LE.* Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 1997; 33: 291-301.
- > *Woerner SM, Kloor M, von Knebel Doeberitz M, et al.* Microsatellite instability in the development of DNA mismatch repair deficient tumors. *Cancer Biomark* 2006; 2: 69-86.

## Summary

### Cancer

The term cancer is generally used for malignant neoplasms. A malignant tumour displays invasive growth, i.e. growth beyond its anatomical boundaries, and can result in the formation of distant metastases. Cancer arises from unregulated cell growth, due to alterations in the genome of cells. The cells consequently no longer react to regulatory signals. The accumulation of various genetic defects in a cell ultimately lead to cancer. Cancer is often preceded by a histologically recognizable premalignant stage, called dysplasia. During the past decades, considerable advances have been achieved in characterizing the genetic changes in cells which lead to the beginning of the cell growth. The most important genes involved in these processes are oncogenes, tumour suppressor genes and the so-called DNA mismatch repair genes.

### Bron

E. Bloemena

Uit de afdeling Mondziekte, Kaak- en Aangezichtschirurgie/  
Orale Pathologie van het Vrije Universiteit Medisch Centrum in  
Amsterdam/Academisch Centrum voor Tandheelkunde Amsterdam  
(ACTA)

Datum van acceptatie: 18 december 2007

Adres: mw. prof. dr. E. Bloemena, VUmc, postbus 7057,  
1007 MB Amsterdam  
e.bloemena@vumc.nl