

De keerzijde van diagnostische ijver

r.w.m.giard en j.w.w.coebergh

Artsen gebruiken voor hun diagnostiek steeds meer en vooral gevoeliger tests. Niet alleen ziekten, maar ook pre- of asymptomatische afwijkingen worden daardoor eerder en vaker ontdekt en behandeld. Betere diagnostiek kan leiden tot gunstiger therapieresultaten, maar die medaille heeft ook zijn keerzijde: ijverige dokters kunnen ook teveel ziekte constateren.¹⁻³ Als ziekten vaker worden ontdekt, welke pathologische afwijkingen komen dan eigenlijk boven water? Is de historisch bepaalde term 'ziekte' er nog wel op van toepassing? Is een toevallig ontdekt microscopisch klein kwaadaardig gezwel altijd een voorbode van een ziekte die de patiënt uiteindelijk te gronde zal richten? De praktijk leert dat intensievere en gevoeliger diagnostiek kan leiden tot:

- hogere ziekteprevalentiecijfers die in de statistieken veelal als een schijnbare toename van het ziekterisico (incidentie) worden beschouwd;
- het onnodig verder onderzoeken, behandelen en controleren van individuen;
- het overschatten van behandelingseffecten;
- het in gang zetten van een cyclus, waarbij de drempel voor het verrichten van diagnostiek steeds lager komt te liggen.

Inzicht in deze problemen kan helpen om een verantwoord gebruik van diagnostiek te maken en de uitkomsten daarvan beter op hun klinische relevantie te leren schatten. Daarbij zijn begrippen als 'ziekte' en 'afwijking' toe aan (her)definiëring om bij de communicatie tussen artsen en tussen arts en patiënt minder misverstanden te laten ontstaan over de betekenis van diagnostische bevindingen.

het subklinische ziektereservoir

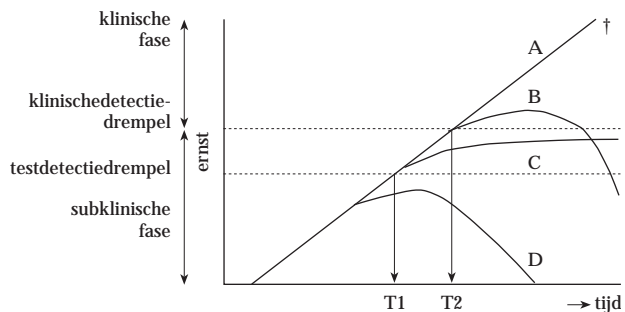
Het resultaat van actievere en betere diagnostiek is dus een grotere en meer diverse ziekteoogst. Mammadiagnostiek vormt hiervan een goed voorbeeld. Tot in de jaren zeventig werd mammacarcinoom veelal pas geconstateerd als de vrouw zich liet onderzoeken vanwege een voelbare knobbel. Door het op grote schaal beschikbaar komen van de mammografie, de steeds betere resolutie van die techniek, de voorlichting over (zelf)onderzoek en sinds kort de invoering van het landelijke bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 50-70 jaar is een substantieel deel van de thans gediagnosticeerde mam-

samenvatting

- Er wordt tegenwoordig vaker, eerder en beter diagnostiek verricht, waardoor afwijkingen of voorstadia die vroeger onontdekt bleven, worden gedetecteerd: er blijkt een groot subklinisch reservoir van tal van aandoeningen te bestaan.
- Intensievere en gevoeliger diagnostiek leidt doorgaans tot hogere ziekteprevalentiecijfers, met als gevolg een schijnbare toename van ziekterisico, het onnodig verder onderzoeken, behandelen en controleren van individuen en het overschatten van de effecten van therapie. Hierdoor kan zelfs een vicieus proces in gang worden gezet.
- Er is meer aandacht nodig voor een zodanig gebruik van diagnostiek dat het vaker en eerder ontdekken van ziekte daadwerkelijk profijt voor de patiënt oplevert. Het bewijs daarvoor moet worden ontleend aan wetenschappelijk (bevolkings)onderzoek naar de omvang en de ernst van ziektebeloof, de determinanten van de progressie, de ernst van afwijkingen en ziekten en het nut van (vroeg) behandeling.

macarcinomen (20-30%) niet of nauwelijks voelbaar. Daarmee is het biologisch en morfologisch spectrum van deze aandoening in de medische praktijk aanmerkelijk verbreed en naar verhouding worden er tevens meer mammacarcinomen vastgesteld.⁴ Ook wordt ductaal carcinoma in situ nu veel vaker geconstateerd.⁵

Figuur 1 vormt een illustratie van de verschillende ontwikkelings- en detectiemogelijkheden van ziekte.⁶ Afwijkingen die vroeger (nog) geen klachten, verschijnselen of complicaties gaven, worden met het verlagen van de detectiedrempel nu wel aan het licht gebracht en er worden dus naar verhouding vaker subklinische afwijkingen gedetecteerd. Wat betreft hun ziektekundige betekenis is het dringend gewenst onderscheid te maken



figuur 1. Grafische voorstelling van de verschillende mogelijkheden voor het ziektebeloop in de tijd. Bij beloop A leidt de ziekte uiteindelijk tot de dood. Bij andere mogelijkheden treedt er spontaan (D) of eventueel onder therapie (B) verbetering op. Bij beloop C ontwikkelt zich een afwijking zonder verschijnselen, die niet evolueert tot 'echte' ziekte. Tijdstip T1 is de vroegste mogelijkheid tot detectie, bij T2 doen zich de vroegste klinische verschijnselen voor.⁶

St. Clara Ziekenhuis, afd. Klinische Pathologie, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam.

Dr.R.W.M.Giard, patholoog-klinisch epidemioloog (tevens: Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam).

Erasmus Universiteit, Instituut Epidemiologie & Biostatistiek, Rotterdam.

Dr.J.W.W.Coebergh, epidemioloog (tevens: Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven).

Correspondentieadres: dr.R.W.M.Giard.

tussen symptomatische en asymptomatische aandoeningen. Hoe is de grootte van het subklinisch reservoir van een ziekte te bepalen? Daarvoor bestaan verschillende mogelijkheden: het uitvoeren van systematisch histopathologisch onderzoek van volledige organen en nagaan wat een diagnostische test bij ruimere indicatiestelling aan afwijkingen oplevert of wat er bij radiodiagnostische scantechieken (vaak bij toeval) wordt aangetroffen. Een andere mogelijkheid is na te gaan welk effect vergroting van het oplossend vermogen van een test op de ziektefrequentie heeft.

Systematisch histopathologisch orgaanonderzoek. Wanneer bij series obducties volledige organen die er macroscopisch normaal uitzien, grondig en systematisch worden onderzocht, kan de werkelijke ziektefrequentie (puntprevalentie) worden vastgesteld. Bij een serie secties van vrouwen van 20-54 jaar werden in de mammae bij 20% (pre)maligne, vaak multipel voorkomende, afwijkingen gevonden. Bij 40-50-jarigen liep dat percentage op tot 39. Van de groep met afwijkingen had 45% twee of meer laesies en meer dan 40% had bilaterale afwijkingen.⁷ Bij obducties van mannen boven de 50 jaar werd bij gemiddeld 30% een occult prostaatacarcinoom vastgesteld, terwijl in Nederland de cumulatieve kans op klinisch manifeste ziekte ruim 5% bedraagt.⁸ Hoe hoger de leeftijd, des te groter dit percentage (tabel). Bij een serie minutieus onderzochte schildklieren bleek dat vooral microscopisch kleine maligne tumoren frequent werden gevonden (36%), terwijl de cumulatieve kans op klinische ziekte ongeveer 0,2% bedraagt.⁹ Als het haalbaar zou zijn de schildklier volledig met microscopisch dunne plakken te onderzoeken, schatten de onderzoekers dat in bijna 100% van de schildklieren wel een of meer kankerfocussen aanwezig zijn.

Deze voorbeelden tonen dat slechts een fractie van de bij obducties gevonden afwijkingen zich tot een voor de patiënt potentieel bedreigende maligne afwijking zal ontwikkelen. Waarom niet alle histologische afwijkingen een 'echte' tumor worden, kan berusten op het blijven steken in de ontwikkeling, het in regressie gaan of een zo langzame groei dat de patiënt eerder aan een andere ziekte overlijdt.

Op ruime schaal toepassen van een test. Bij CT-onderzoek van de neusbijholten bleek radiologisch gedefinieerde sinusitis bij acuut verkouden personen veel vaker voor te komen dan op grond van klachten werd vermoed.¹⁰ Ook afwijkingen aan de wervelkolom, met

name van een discus intervertebralis, komen bij proefpersonen zonder klachten frequent voor. Bij MRI-onderzoek van een 'gezonde' groep volwassenen was de wervelkolom slechts in 36% van de gevallen normaal.¹¹

Een nieuw en gevoelig diagnosticum als de serumbeoordeling van prostaatspecifiek antigeen (PSA), die sinds de introductie aan het eind van de jaren tachtig op steeds grotere schaal in de kliniek wordt toegepast in combinatie met aselechte prostaatbipten, blijkt tot een ware 'epidemie' van prostaatkanker te leiden.¹² In een periode van 6 jaar verdubbelde in een deel van de Verenigde Staten de gestandaardiseerde frequentie van prostaatacarcinoom (figuur 2) en ook in Nederland toont de Landelijke Kankerregistratie dat het jaarlijkse aantal gediagnosticeerde prostaatacarcinomen de afgelopen 6 jaar met 50% is toegenomen van 4200 tot 6300.

Toevalsbevindingen bij radiodiagnostische technieken. Systematisch echografisch onderzoek van het abdomen kan zowel galstenen als atherosclerotische aneurysma's van de abdominale aorta (AAA's) aan het licht brengen. De detectiedrempel van AAA's wordt daarmee sterk verlaagd: van 5 cm of meer bij palpatie tot minder dan 3 cm (1,5 × normale aortadiameter) bij echografie. Sinds de introductie van de buikechografie is de frequentie van AAA's verzevenvoudigd, waarbij vooral veel kleine afwijkingen werden opgespoord.¹³ Ook zijn er de bij toeval tijdens CT- of echografisch onderzoek gevonden tumoren van endocriene organen zoals de bijnier, hypofyse en schildklier ('incidentalomata').

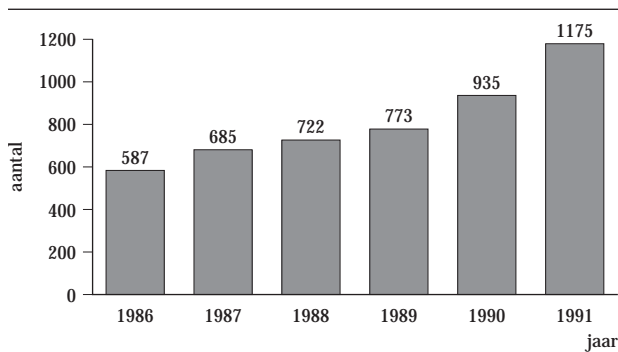
De afgelopen jaren werd in de Rotterdamse wijk Ommoord een wetenschappelijk bevolkingsonderzoek, het ERGO-onderzoek, gehouden onder inwoners van 55 jaar en ouder met het doel inzicht te krijgen in de ziektebelasting en de mogelijke risicofactoren voor (chronische) ziekten bij deze oudere bevolkingsgroep.¹⁴ Ook dit systematisch zoeken leverde in veel gevallen – soms veel – meer ziekte op dan op grond van klinisch vóórkomen werd verwacht, vooral diabetes mellitus, vaat-, oog- en gewrichtsafwijkingen. De Framingham-onderzoeken leidden al eerder tot soortgelijke conclusies.¹⁵ Van veel ziekten bestaat dus vaak een reusachtig subklinisch reservoir en hoe gevoeliger en hoe intensiever de diagnostiek, des te groter de 'oogst' uit dat reservoir en des te breder het ziektespectrum. De historisch gegroeide kennis over de frequentie en de prognose van een ziekte in het algemeen en over de behandelingsresultaten in het bijzonder is daarop niet zonder meer van toepassing.

de interpretatie van ziekte aantallen, therapie-effect en prognose

Als er door intensievere diagnostiek meer ziektegevallen worden ontdekt en geregistreerd binnen een kort tijdsbestek, dan lijkt er sprake van een verontrustende stijging van de incidentie in vergelijking met vroeger. Het is daarom beter om van detectiefrequentie in plaats van incidentie te spreken. In feite betreft het vooral een toename van 'prevalente' gevallen. Het aantal nieuwe borstkankergevallen bij vrouwen van 50-70 jaar is in 1993 bijvoorbeeld bijna verdubbeld ten opzichte van 1989. De gestandaardiseerde frequentie voor ductaal

Leeftijdsspecifieke prevalentie van prostaatkanker op basis van de synthese van 8 obductieonderzoeken⁸

leeftijd in jaren	prevalentie (in %)		
	gemiddeld	tumorvolume in ml	
		< 0,5	> 0,5
40-49	12	7,2	4,8
50-59	15	9,0	6,0
60-69	22	13,2	8,8
70-79	39	23,4	15,6
≥ 80	43	25,8	17,2



figuur 2. Voor de leeftijd gestandaardiseerde frequentie van prostaatacarcinoom in de Verenigde Staten: een toename in een periode van 6 jaar.¹²

carcinoma in situ is de afgelopen decennia eveneens veelvoudig als gevolg van de intensievere mammografische diagnostiek.^{5 6 16} De toename van prostaatacarcinoom werd reeds genoemd.

De prognose van kanker verbetert als er meer ziektegevallen worden vastgesteld terwijl de absolute sterfte gelijk blijft. De overlevingskans na behandeling wegens mammacarcinoom is in Nederland sinds 1970 sterk verbeterd, terwijl de sterfte aan borstkanker nagenoeg gelijk bleef.^{17 18} Een betere en (of) vroegere behandeling kan zeker tot een gunstiger prognose leiden, maar intensievere diagnostiek kan ook relatief meer lichte of indolente ziektegevallen opleveren. Verbeterde diagnostiek kan tevens leiden tot nauwkeuriger stadiëring bij maligne aandoeningen. Beginstadia zijn daardoor niet langer 'vervuld' met gevorderde ziekteprocessen, waardoor de prognose van patiënten per ziektestadium beter wordt, het 'Will Rogers-fenomeen'.¹⁹ In de oude situatie werd in veel gevallen het ziekteproces te laag gestadiëerd. De totale overleving verbetert alleen wanneer er tegelijkertijd ook meer vroegdiagnostiek is of een effectievere therapie.

Het gevaar ligt dus op de loer dat kengetallen betreffende het vóórkomen en het beloop van ziekte onjuist geïnterpreteerd worden als er geen of onvoldoende rekening wordt gehouden met de veranderingen in het diagnostisch beleid.

een cyclus met vicieuze kenmerken

De effecten van de beschreven ontwikkelingen kunnen een cyclisch proces in gang zetten: toegenomen diagnostische activiteit leidt tot stijging van het aantal ziektegevallen, een groter aantal behandelingen voor die aandoening en een verbetering van de prognose ervan, hetgeen aanspoort om zo of met nog grotere inspanning door te gaan. Aldus wordt de detectiedrempel van een bepaalde ziekte voortdurend lager (figuur 3).

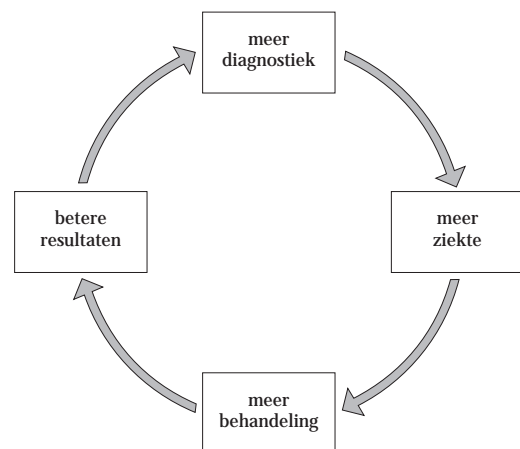
Bij onderzoek naar de mogelijke relatie tussen toename van diagnostiek en aanwas van therapeutische interventies bleek er gedurende een observatieperiode van 7 jaar een dergelijke relatie te bestaan tussen hartkatheterisaties en revascularisatie-ingrepen, radiodiagnostisch onderzoek van de wervelkolom en rugoperaties,

slikonderzoeken en percutane gastrotomie, mammografieën en mammabioten en tenslotte prostaatacarcinoomen en prostaatchirurgie.²⁰ Ook binnen de cardiologie is dit een bekend patroon.²¹ Met andere woorden: de vraag rijst of artsen niet te vaak ziekten en zelfs ziekerisicoactoren behandelen, die geen of pas vele jaren later consequenties zouden hebben voor de patiënt. Vervolgens kan men zich afvragen wat er zal gaan gebeuren wanneer over enige tijd het volledige genoom van de mens in kaart is gebracht. Dan worden er ongetwijfeld relaties gelegd tussen genproducten en datgene wat wij momenteel als 'ziekte' aanduiden. Worden daarmee echter niet ook voorheen onbekende afwijkingen aan het licht gebracht? Het gevaar is dan niet denkbeeldig dat er straks weinig mensen nog als gezond kunnen worden beschouwd: een 'normaal' mens is iemand die gewoon niet grondig genoeg werd getest. Het gevaar van verdere medicalisering van ons bestaan ligt op de loer.

hoe nu verder?

Hoe kan het best worden omgegaan met het hier beschreven vraagstuk van de te grote diagnostische ijver? Wij pleiten niet voor het terugdraaien van de wetenschappelijke verworvenheden die een grotere diagnostische armsglag brachten, maar voor meer scholing, zodat een weloverwogen gebruik van diagnostiek zal worden gemaakt.

Het belang van het interpreteren van een testuitslag in de context van de al bekende klinische gegevens is door de beschreven ontwikkelingen alleen maar toegenomen. Het is daarom ook gewenst dat artsen die onderzoek aanvragen het laboratorium adequaat informeren over de klinische gegevens. Eenzelfde afwijking kan met verschillende diagnostische aanleidingen en bij verschillende klachten of symptomen worden ontdekt. De gevonden abnormaliteit heeft dan ook een per situatie verschillende betekenis voor de patiënt en hoeft dus niet per se de klacht van de patiënt te verklaren. Dit zal zich steeds vaker voordoen met een gemiddeld ouder wor-



figuur 3. Het cyclische proces waarin meer diagnostiek via (soms schijnbaar) betere resultaten leidt tot nog meer diagnostiek.

dende bevolking die vaker een beroep doet op geneeskundige zorg en waarbij vaak meerdere ziekteprocessen tegelijkertijd aanwezig zullen zijn. Terughoudendheid met behandeling kan dan geboden zijn. Helaas bestaat veelal nog te weinig kennis over het natuurlijke beloop van ziekten. Zo zijn er op dit moment geen methoden beschikbaar om het gedrag van een toevallig gevonden prostaatacarcinoom te voorspellen.²² De benodigde wetenschappelijke gegevens komen alleen ter beschikking na langdurig observationeel onderzoek waarin de waarde van interventies wordt onderzocht. Het is echter de vraag of een rationeler gebruik van diagnostiek niet steeds meer tegengewerkt wordt door de angst van artsen voor juridische aansprakelijkheidsstelling voor het missen van een diagnose. De 'worried well' zijn mondiger en verlangen juist meer onderzoek in de verwachting dat meer informatie meer zekerheid geeft.²³

In het verleden werden patiënten pas onderzocht als zij zich met klachten of verschijnselen tot hun dokter wendden. Iets werd als 'afwijking' of 'ziekte' geduid vanwege de relatie met die klachten. Wanneer dergelijke 'afwijkingen' nu worden opgespoord zonder dat er van klachten sprake is, mag daaraan niet hetzelfde gewicht worden toegekend als in het verleden. Ductaal carcinoma in situ bijvoorbeeld blijkt thans zo frequent te worden ontdekt dat de klinische betekenis daardoor is veranderd, zodat sommigen zich inmiddels verontrust afvragen of de omineuze naam nog wel gerechtvaardigd is.²⁴ Tal van vooral morfologisch bepaalde entiteiten zullen daarom opnieuw gedefinieerd moeten worden, maar hoe en waarmee definiëren wij 'ziekte'? Hoe ontstaat ziekte en welke factoren bepalen de verdere ontwikkeling? Hoe kunnen wij onderscheid maken tussen afwijkingen die de mens ongemak, ziekte of vroegtijdige sterfte zullen opleveren en afwijkingen die misschien ongewoon, maar vooralsnog in geen enkel opzicht bedreigend zijn? Niet de gevonden 'afwijking', maar de betekenis daarvan voor het welbevinden nu en in de toekomst van de patiënt staat centraal. Hiertoe is enerzijds geduldige observatie in het laboratorium van moeder natuur nodig en anderzijds terughoudendheid bij het doen van therapeutische interventies. Een mogelijke bron van informatie daarvoor is wetenschappelijk bevolkingsonderzoek, gericht op het ontdekken van voorlopers van ziekte en het bepalen van de determinanten van de progressie en van de ernst van ziekten. De leidraad zal steeds moeten zijn of de patiënt werkelijk baat heeft bij (vroeg)diagnostiek en behandeling.²⁵

Ook lijkt het verantwoord om alternatieven voor chirurgie of radiotherapie bij de behandeling van voorloperafwijkingen van kanker een grotere kans te geven, bijvoorbeeld chemopreventie.²⁶ Tenslotte moet de bijdrage van 'nieuwe' interventies zoals grootschalig bevolkingsonderzoek wat betreft de reductie van morbiditeit en sterfte ook worden gezien in het totaal van de meest voorkomende ziekten en doodsoorzaken.²⁷ In deze turbulente tijd met zijn vele nieuwe – vaak onzekere – ontwikkelingen zullen arts en patiënt samen de weg moeten vinden, waarbij nog steeds het aloude devies geldt: primum non nocere.

abstract

The drawback to diagnostic diligence

– More, earlier and better diagnostic work is being done nowadays, leading to detection of abnormalities and preliminary stages that used to remain undetected; a large reservoir of subclinical disorders is found to exist.

– More intensive and sensitive diagnostic methods as a rule lead to higher disease prevalence figures, with the consequences of a seeming increase of disease risk, unnecessary further examinations, treatment and follow-up of individuals and overestimation of the effects of treatment. This may even start a vicious circle.

– More attention should be given to using diagnostic methods in such a way that the earlier and more frequent detection of disease actually profits the patient. The proof of this should be found in scientific (population) studies of the magnitude and severity of the burden of disease, the determinants of progression, the severity of abnormalities and diseases and the favourable effect of (early) treatment.

Literatuur

- 1 Black WC, Welch HG. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med* 1993;328:1237-43.
- 2 Epstein AM. Use of diagnostic tests and therapeutic procedures in a changing health care environment. *JAMA* 1996;275:1197-8.
- 3 Welch HG. Questions about the value of early intervention. *N Engl J Med* 1996;334:1472-3.
- 4 White E, Lee CY, Kristal AR. Evaluation of the increase in breast cancer incidence in relation to mammography use. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1546-52.
- 5 Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996;275:913-8.
- 6 Bouter LM, Dongen van MCM. Epidemiologisch onderzoek; opzet en interpretatie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1995:28-35.
- 7 Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer* 1987;56:814-9.
- 8 Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: prior probability and effectiveness of tests. *Ann Intern Med* 1997;126:394-406.
- 9 Harach HR, Franssilla KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid: a 'normal' finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-8.
- 10 Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994;330:25-30.
- 11 Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 1994;331:69-73.
- 12 Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995;273:548-52.
- 13 Melton 3rd LJ, Bickerstaff LK, Hollier LH, Peenen MJ van, Lie JT, Pairolero PC, et al. Changing incidence of abdominal aortic aneurysms: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1984;120:379-86.
- 14 Ouweland FA van den, Grobbee DE, Jong PTVM de, Hofman A. Oorzaken en preventie van chronische ziekten bij ouderen; het Erasmus Rotterdam gezondheid en ouderen (ERGO)-onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:574-7.
- 15 Dawber TR. The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
- 16 Zheng T, Holford TR, Chen Y, Jones BA, Flannery J, Boyle P. Time trend of female breast carcinoma in situ by race and histology in Connecticut, USA. *Eur J Cancer* 1997;33:96-100.
- 17 Nab HW, Voogd AC, Crommelin MA, Kluck HM, Heijden LH van der, Coebergh JWW. Breast cancer in the southeastern Netherlands, 1960-1989: trends in incidence and mortality. *Eur J Cancer* 1993;29A:1557-9.

- ¹⁸ Nab HW, Hop WCJ, Crommelin MA, Kluck HM, Coebergh JWW. Improved prognosis of breast cancer since 1970 in south-eastern Netherlands. *Br J Cancer* 1994;70:285-8.
- ¹⁹ Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1604-8.
- ²⁰ Verrilli D, Welch HG. The impact of diagnostic testing on therapeutic interventions. *JAMA* 1996;275:1189-91.
- ²¹ Wennberg DE, Kellett MA, Dickens JD, Malenka DJ, Keilson LM, Keller RB. The association between local diagnostic testing intensity and invasive cardiac procedures. *JAMA* 1996;275:1161-4.

- ²² Dearnaley DP, Melia J. Early prostate cancer – to treat or not to treat? *Lancet* 1997;349:892-3.
- ²³ Kassirer JP. Our stubborn quest for diagnostic certainty. A cause of excessive testing. *N Engl J Med* 1989;320:1489-91.
- ²⁴ Foucar E. Carcinoma-in-situ of the breast: have pathologists run amok? *Lancet* 1996;347:707-8.
- ²⁵ Pickering WG. Does medical treatment mean patient benefit? *Lancet* 1996;347:379-80.
- ²⁶ Sporn MB. The war on cancer. *Lancet* 1996;347:1377-81.
- ²⁷ From what will we die in 2020? *Lancet* 1997;349:1263.

Aanvaard op 13 januari 1998

Late gevolgen van oncologische behandeling bij kinderen

j.heikens, r.somers, h.behrendt, f.oldenburger, n.e.langeveld en p.j.m.bakker*

Door de effectievere behandeling van kinderen met een maligne aandoening is de kans op genezing van 20% in de jaren zestig gestegen tot rond de 70% in de jaren negentig.¹ De kans op langetermijngevolgen is na een oncologische behandeling op de kinderleeftijd groter dan na behandeling op de volwassen leeftijd. Kinderen krijgen langer chemotherapie en deze wordt hoger gedoseerd. Doordat bij kinderen anatomische structuren veel dichter bij elkaar liggen, kunnen omringende organen binnen het bestralingsgebied vallen.^{2,3} Hierdoor worden organen en weefsels in hun groei en ontwikkeling belemmerd. Tezamen met de fysiologische veroudering kan orgaanfalen manifest worden. Chronische gevolgen van de behandeling kunnen maanden tot jaren later optreden, zijn irreversibel en in een aantal gevallen progressief.⁴

In dit artikel geven wij een overzicht van de belangrijkste late gevolgen die kunnen optreden na een oncologische behandeling met radio- en (of) chemotherapie toegepast op de kinderleeftijd. De gevolgen van chirurgische behandeling blijven buiten beschouwing. In de tabellen worden de belangrijkste late effecten van de oncologische therapie samengevat.

pathobiologie

Bestraling. Late bestralingschade wordt vooral veroorzaakt door verstoring van de microcirculatie. Door schade aan endotheelcellen ontstaat trombusvorming in capillairen, venulen en arteriolen met als gevolg onvol-

Zie ook het artikel op bl. 2205.

samenvatting

- De kans op langetermijngevolgen is na een oncologische behandeling op de kinderleeftijd groter dan na behandeling op volwassen leeftijd.
- De late effecten zijn bij chemotherapie dosisafhankelijk en bij radiotherapie afhankelijk van de grootte van het bestralingsveld, de fractionering en de dosis.
- Na bestraling kan een gestoorde groei van het skelet en de weke delen optreden, na schedelbestraling kunnen zich hypofysaire deficiënties, alopecia en verminderd cognitief functioneren voordoen, na bestraling van het hoofd-halsgebied afwijkingen van het schildkliermetabolisme, na thoraxbestraling verminderde longfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en na buikbestraling verminderde fertiliteit bij vrouwen, een afgenomen nierfunctie en een chronische bestralingsenteritis.
- Late schade door chemotherapie is orgaanspecifieker. Cardiotoxisch zijn met name de antracyclinederivaten. Restrictieve longfunctiestoornissen kunnen zich voordoen na behandeling met bleomycine en de nitrosureumderivaten. Verschillende chemotherapeutica zijn toxisch voor de mannelijke gonadale functie. Nefrotoxisch zijn cisplatine en ifosfamide.
- Het cumulatieve relatieve risico op een nieuwe primaire tumor na een follow-upperiode van 25 jaar is 3,8-6,9. Alkylerende middelen en de topo-isomeraseremmers induceren hematologische maligniteiten. Bestraling wordt in verband gebracht met bottumoren, wekedelensarcomen, schildklier-, borst-, hersenen- en gastro-intestinale tumoren.

doende perfusie van weefsels en organen.⁵ Histologisch vindt men verdikte vaatwanden van de arteriolen en de capillairen met hyaliene, fibrinoïde en collageendeposities. Daarnaast veroorzaakt bestraling schade op celniveau, waardoor de cellulaire differentiatie en groei belemmerd worden en parenchymhypoplasie en -fibrose optreden. De ernst van de schade wordt bepaald door de leeftijd waarop expositie plaatsvindt (meer schade op jongere leeftijd), de bestralingsdosis, de fractionering en de grootte van het bestralingsveld.⁶

Chemotherapie. De schade veroorzaakt door chemotherapie is het gevolg van adductvorming, 'cross-links'

*Mede namens de overige leden van de werkgroep Late Effecten Kindertumoren: mw.dr.F.E.van Leeuwen, dr.H.van der Lelie, prof.dr. C.H.N.Veenhof en prof.dr.P.A.Voûte.

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Afd. Medische Oncologie: mw.J.Heikens, internist (thans: Wilhelmina Ziekenhuis, Europaweg Zuid 1, 9401 RK Assen); R.Somers en dr. P.J.M.Bakker, internisten-oncologen.

Afd. Radiotherapie: F.Oldenburger, radiotherapeut-oncoloog. Emma Kinderziekenhuis AMC, afd. Kinderoncologie, Amsterdam. Dr.H.Behrendt, kinderarts-oncoloog; mw.N.E.Langeveld, researchverpleegkundige.

Correspondentieadres: mw.J.Heikens.