

DEEL 2 | Klinische aspecten

Maligne aandoeningen

Maligne aandoeningen



Maligne aandoeningen

P. Nève

A. Inleiding

Daar de prevalentie van kanker toeneemt met de leeftijd, is het paradoxaal dat de meeste oncologische behandelingsprotocollen geen patiënten ouder dan 65 jaar opnemen.

Er is een zeer hoge incidentie van tumoren bij oudere personen. In de meeste westerse landen, waar het aantal ouderen voortdurend toeneemt, is bij ten minste één op vier of vijf patiënten, één of andere vorm van kanker de doodsoorzaak. Is de graad van maligniteit groter of kleiner bij ouderen? Waarin kan hun behandeling verschillen van die bij volwassenen van middelbare leeftijd? Soms kunnen chirurgie noch radiotherapie een kanker volledig uitroeien en blijkt de ziekte slechts traag toe te nemen. De levenskwaliteit van die patiënten kan gedurende vele maanden bijna even goed zijn als die van leeftijdsgenoten zonder kanker. En zelfs de dood kan aan andere oorzaken te wijten zijn. In dit hoofdstuk zullen we trachten een antwoord te geven op al deze vragen.

B. Kanker als ouderdomsziekte

Kanker en veroudering zouden veroorzaakt kunnen worden door dezelfde genetische afwijkingen.

Met het toenemen van de leeftijd stijgt de frequentie van auto-immuunziekten en kanker (figuur 1 en 2). De juiste rol van de veroudering in deze toename blijft onopgehelderd. Het is mogelijk dat kanker frequenter optreedt ten gevolge van een ononderbroken en langdurige blootstelling aan een carcinogeen. Tegen deze hypothese pleit dat, wanneer mensen op verschillende leeftijden blootgesteld worden aan een industrieel carcinogeen, de incidentie van kanker hoger blijkt te zijn bij ouderen. Dat doet veronderstellen dat het verouderingsproces de aan omgevingsfactoren toe te schrijven carcinogenese bevordert. De gecombineerde incidentie van maag- en bronchuscarcinomen, gecorrigeerd voor de leeftijd, is de laatste decennia onveranderd gebleven, terwijl de incidentie van maagkanker gedaald is en die van bronchuscarcinoom gestegen is. Dat suggereert dat de door de omgeving gemedieerde carcinogenese geen determinant is van het identieke globale leeftijd/incidentie-profiel van deze beide vormen van kanker.

Elke zoogdiersoort vertoont een eigen incidentie van kanker, afhankelijk van zijn levensduur. Er blijkt een algemene correlatie te bestaan tussen de snelheid van veroudering en de incidentie van kanker. Baseert men zich op de maximale levensduur, vooral bij primaten die grote verschillen in maximale levensduur vertonen, dan blijkt een zelfde kankertype meer tijd nodig te hebben om te ontwikkelen in een diersoort met een langere levensduur.

Sommige gegevens wijzen erop dat kanker en veroudering gemeenschappelijke mechanismen delen als gevolg van genetische instabiliteit.

Het verbruik van zuurstof is fysiologisch een efficiënt mechanisme om energie voort te brengen maar tijdens dit proces verschijnen er oxidantia in de vorm van superoxide anionen die de cellen kunnen beschadigen. Elk aëroob organisme beschikt over een complex netwerk van afweermechanismen tegen deze 'oxidatieve stress', zoals de enzymen superoxide dismutase (SOD) en glutathionperoxidase. Naast deze endogene factoren zijn er ook exogene factoren zoals alfa-tocoferol, ascorbinezuur, enz... De schade die vrije radicalen aanrichten in DNA, eiwitten en andere macromoleculen zou een aanzienlijk bijdrage leveren tot de veroudering (de vrije-radicalen theorie) en tot talrijke degeneratieve processen zoals kanker, hart- en vaatziekten, cataract en cognitieve disfuncties. In dit verband is niet aangetoond dat suppletie van antioxidantia in het dieet een preventieve rol speelt voor kankers van bronchi, slokdarm, maag en colon.

Recente gegevens wijzen erop dat kanker veroorzaakt wordt door genetische wijzigingen die de cel in een toestand brengen van disdifferentiatie (verkeerde differentiatie). Vermits die wijzigingen kunnen worden veroorzaakt door oxidantia, zouden de oxiderende vrije zuurstofradicalen het gemeenschappelijk mechanisme kunnen zijn dat aan de grondslag ligt zowel van kanker als van veroudering.

Deze opinie is verenigbaar met de theorie van disdifferentiatie om veroudering te verklaren. Naarmate muizen ouder worden, zien we een toename van expressie van het c-Myc oncogen in normaal uitziende weefsels. Die toename van expressie van c-Myc zou kunnen wijzen op een genetische instabiliteit die toeneemt met de leeftijd, misschien door hypomethylering van DNA. Dat zou leiden tot een gedisdifferentieerde cel met een grotere kans op transformatie. Volgens dit model wordt de verouderingssnelheid bepaald door de efficiëntie van mechanismen die de differentiatie stabiliseren.

C. Epidemiologie van kanker

Hoewel kanker wellicht de aandoening is die het meest exact kan worden geregistreerd, is het moeilijk om zich een duidelijk beeld te vormen van de epidemiologie omdat de enige informatiebron over de hele bevolking bestaat uit overlijdensattesten die vaak betwistbaar zijn. Een bijkomend probleem is dat de anatoompathologische verificatie van de kanker vermindert met de leeftijd.

De verdeling van de tien meest voorkomende kankers brengt slechts lichte verschillen aan het licht tussen de verschillende categorieën van ouderen en de algemene populatie (tabel 1). Bij de man ziet men de grootste verschillen bij het bronchuscarcinoom. Na de leeftijd van 65 jaar zijn 31% van alle kankers bij de man bronchuscarcinomen, in tegenstelling tot 22% na de leeftijd van 85 jaar. Bij de vrouw is er een leeftijdsgebonden vermindering van het bronchuscarcinoom. Ongeveer 60% van alle kankers treedt op na 65-jarige, 30% na 75-jarige en 5% na 85-jarige leeftijd. Bij de man ontwikkelt meer dan 85% van de prostaatcarcinomen zich na 65-jarige leeftijd; bij de vrouw ontstaat slechts 44% van de mammacarcinomen en 27% van de baarmoederhalskankers na de leeftijd van 65 jaar. Naarmate de leeftijd toeneemt is kanker minder vaak de doodsoorzaak.

Tabel 1 Percentage van de totale morbiditeit door kanker bij ouderen, voor de tien belangrijkste locaties

Lokalisatie	Mannen			
	65+	75+	85+	Alle leeftijden*
Longen	30.5	28.2	22.4	30.0
Prostaat	11.1	12.5	13.4	8.1
Colon, rectum	10.9	11.8	12.6	10.2
Huid	9.8	9.9	13.8	9.5
Blaas	6.4	6.1	7.0	6.3
Maag	6.2	6.3	5.0	5.9
Pancreas	2.9	3.1	2.5	2.7
Slokdarm	2.8	2.7	2.7	2.8
Leukemie	1.9	2.2	3.4	2.2
Geselecteerde voorspelbare kankers*	70.8	68.8	67.4	70.2
Lokalisatie	Vrouwen			
	65+	75+	85+	Alle leeftijden*
Mammae	15.3	14.8	16.5	20.3
Colon, rectum	14.5	16.2	16.9	11.6
Longen	13.6	9.7	7.4	13.2
Huid	11.2	12.7	13.8	9.4
Maag	6.6	7.9	8.4	5.1
Blaas	3.6	3.6	3.6	3.1
Ovaria	3.5	3.1	2.7	4.2
Pancreas	3.5	3.7	3.2	2.8
Slokdarm	2.7	2.9	2.9	2.2
Geselecteerde voorspelbare kankers*	73.6	73.2	74.2	74.4

*Alle leeftijdscategorieën in de populatie

+ Tumoren van lip, mondholte en keel, slokdarm, maag, dikke darm, strottenhoofd, longen, huid (met inbegrip van melanoom), mammae, cervix en endometrium, blaas

De incidenties van maag- en mammapcarcinoom verschillen sterk naargelang het land van herkomst. Die van mammapcarcinoom is het hoogst in Noord-Amerika, lager in Europa en het laagst in het Verre Oosten, waar dan weer maagkanker het meest voorkomt. Deze incidentiegradiënten blijven bestaan in alle leeftijdsgroepen, ongeacht het aandeel van de ouderen in de betrokken populaties (figuur 3).

Bij ouderen vermindert het aandeel vermijdbare kankers in de totale kankersterfte niet als we ze vergelijken met wat er bij individuen van middelbare leeftijd gebeurt: dat stelt vraagtekens over het nut van kankerscreening bij oudere mensen.

D. Behandelingsstrategie voor kanker

De behandelingsstrategie voor kanker blijft fundamenteel dezelfde als bij jongere patiënten. Chirurgie blijft de beste behandelingswijze voor vaste tumoren.

Chirurgie

Chirurgie mag als belangrijkste therapeutisch middel niet uitgesloten worden omwille van de leeftijd, vermits na behandeling van eventuele bijkomende aandoeningen een heelkundig ingrijpen vaak mogelijk blijft.

a) Principes

Deze voorkeur voor chirurgie kan gedurfd lijken als wij denken aan de multipole pathologie van de gemiddelde oudere.

Artsen en meer bepaald zij die in ziekenhuizen en verzorgingstehuizen werken, hebben waarschijnlijk een ietwat vertekend beeld van de zaak. Het is misschien goed eraan te herinneren dat van de personen ouder dan 80 jaar, er vier op vijf thuis wonen en cognitief in orde zijn. Het is waar dat als deze mensen ziek worden, er snel een cascade optreedt en dat elke ernstige aandoening tot andere problemen kan leiden. Systemen waarvan de functie beperkt is door de leeftijd, blijven adequaat zolang de persoon het goed stelt, maar ontsporen als ze worden blootgesteld aan de stress van een ziekte elders in het lichaam. Het effect van een systeemziekte op het zenuwstelsel is opmerkelijk en elke ernstige ziekte kan zich neurologisch uiten als verwardheid, immobiliteit en valpartijen.

Als eerste principe geldt: de leeftijd is nooit een contra-indicatie voor chirurgie. Op hogere leeftijd stelt men wel grote verschillen vast in de gezondheid. Sommige 85-plussers blijken in goede conditie te verkeren, terwijl anderen reeds op 60-jarige leeftijd zeer kwetsbaar zijn.

De palliatieve chirurgie wordt bij ouderen wel meer toegepast dan de curatieve chirurgie. Heelkunde blijft echter de enige curatieve behandeling van colon- of rectumcarcinoom, ongeacht de leeftijd. Bronchuscarcinoom met een beperkte uitbreiding wordt vaker gediagnosticeerd na de leeftijd van 70 jaar. Ook die tumor is enkel door heelkunde te genezen. Een potentieel curatieve chirurgische ingreep moet dan ook overwogen worden in geval van een bronchuscarcinoom, zelfs bij een persoon ouder dan 80 jaar. Al te vaak wordt de mogelijkheid van chirurgische genezing wegens de hoge leeftijd zelfs niet overwogen!

De toegepaste heelkundige techniek is niet verschillend van die bij jongere volwassenen. Vermits de weefsels echter minder elastisch zijn en er meer kans bestaat op een bijkomende degeneratieve ziekte, vereisen de preoperatieve balans, de voorbereiding, de ingreep zelf en de postoperatieve zorgen een nauwgezette aandacht. De chirurgische laparoscopische technieken lijken een aanwinst, ook voor ouderen. Ze zijn minder ingrijpend dan de heelkundige technieken via laparotomie, wat alleen maar voordelen oplevert bij personen met een fysiologisch verminderde homeostase louter ten gevolge van de leeftijd.

b) Preoperatieve balans

Wegens de polypathologie die de geriatrische patiënt kenmerkt, en die vaak totaal los staat van de kanker die men gaat opereren, heeft hij meestal nog andere aandoeningen die voorbereidende maatregelen vereisen.

Hypertensiepatiënten onder controle met antihypertensiva dienen deze medicatie pas de dag van de ingreep te staken.

Preoperatieve ademhalingsoefeningen zijn zeer belangrijk bij personen met chronische longziekten. Men leert hen hoesten en sputum ophoesten. De relatie die in dit stadium ontstaat tussen de kinesitherapeut en de patiënt is van groot belang voor de postoperatieve fase, wanneer hoesten en expectoreren levensbelangrijk zijn.

Rokers moeten indien mogelijk acht weken voor de ingreep stoppen met roken: kortere perioden zouden echter eveneens reeds nuttig zijn.

Bij nierinsufficiëntie dienen eventuele elektrolytenstoornissen en dehydratie gecorrigeerd te worden, waarbij overhydratie moet worden vermeden. Bij galwegobstructie is het van groot belang de stenose op te heffen binnen de drie weken voor de ingreep om ernstig leverfalen te vermijden. Plaatsing van een 'stent' is soms de enige, palliatieve, behandeling en is soms te verkiezen boven een operatie. Bij galwegobstructie moet intramusculair vitamine K toegediend worden in een dosis van 10 mg/dag gedurende 2 of 3 dagen. Bij blijvend gestoorde stolling dient vers ingevroren plasma te worden toegediend.

Anemische patiënten krijgen enkele dagen voor de ingreep, liever dan de dag zelf, een bloedtransfusie. Toediening van laag moleculair gewichtsheparine voorkomt het optreden van tromboflebitis.

Bij corticotherapie is het aanbevolen de corticoïden te vervangen door een intraveneuze of intramusculaire injectie van 100 mg hydrocortison op het moment van de premedicatie, deze injectie te herhalen in het begin en op het einde van de ingreep, 6 uur na de ingreep, en verder om de 12 uur in dag 2 en dag 3 postop.

Als bij een niet-insulinedependente diabeticus een zware ingreep is gepland, moet de dag van de operatie een perfusie van 5% glucose plus 4 eenheden oplosbare gewone insuline over 4 uur worden toegediend. Voor een insulinedependente diabeticus die in totaal minder dan 40 eenheden insuline per dag behoeft, legt men een perfusie aan van 5% glucose + 6 eenheden actrapid/500 ml over 4 uur; bij meer dan 40 insuline-eenheden per dag perfundeert men 5% glucose met 8 eenheden actrapid/500 ml over 4 uur.

c) Beschouwingen over de heelkundige ingreep

Lokale, lumbale en vooral peridurale anesthesie worden meer en meer toegepast bij ouderen *die bijzonder gevoelig* zijn voor ademdepressie na algemene anesthesie. De chirurg en de anesthesist moeten constant aandacht hebben voor de weerslag van de ingreep op de patiënt en eventueel een minder uitgebreide ingreep uitvoeren, indien de patiënt te kwetsbaar blijkt om de aanvankelijk voorziene ingreep te verdragen.

d) Postoperatieve verzorging

Volgende zuurstoftoevoer is prioritair. Het zuurstofmasker is onontbeerlijk gedurende de eerste vier uur, zelfs 's nachts, om de ademhalingsonderdrukkende invloed van de medicatie gedurende de slaap op te vangen.

Postoperatieve ademhalingskinesithérapie is een 'must'. In geval van kunstmatige beademing door intubatie gedurende meer dan acht dagen is een tracheotomie noodzakelijk. De incidentie van ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) neemt toe met de leeftijd: het wordt onder meer bestreden door ventilatie met positieve druk en met antibiotica. Bij het regelen van de vochtbalans dient opgepast te worden voor overvulling en streeft men een centraal veneuze druk tussen 5 en 12 cm H₂O na, ook al kan dat een negatieve invloed hebben op de glomerulaire filtratie.

Radiotherapie

Artsen onderschatten vaak het nut van deze behandelingsmethode. Radiotherapie is niet enkel in staat op zichzelf een belangrijk aantal kankers (huid, larynx, baarmoeder, mond) te genezen. Ze is ook als palliatieve behandelingsmethode zeer nuttig.

We herinneren eraan dat er geen kruisresistentie is tussen chemotherapie en radiotherapie. Matige bestraling kan hemoptoe, hematurie, uteriene bloedingen en mamma-ulceraties verminderen of genezen zonder een negatief

effect op de algemene toestand. Matige bestraling van de milt is even goed als splenectomie bij de behandeling van hemolytische anemie en idiopathische trombopenische purpura, en vermindert het volume van de milt bij prolymfocyttaire leukemie.

Hormoontherapie

Hormoontherapie blijft een belangrijk therapeutisch middel *voor oudere kankerpatiënten*.

Systematische toediening van tamoxifen verlengt het leven van postmenopauzale vrouwen met mammacarcinoom. Chemische castratie door LHRH-analogen vertegenwoordigt een belangrijke vooruitgang bij de behandeling van het hormoongevoelig prostaatacarcinoom. Chirurgische orchiëctomie, die psychologisch slechter aanvaard wordt, behoudt nochtans haar rechten; ze is ook goedkoper.

Toediening van gosereline is eveneens te verdedigen bij de behandeling van botmetastasen van mammacarcinoom, naast aminoglutethimide of formestanon gecombineerd met hydrocortison.

Pamidronaat en andere bifosfonaten hebben eveneens hun plaats bij de behandeling van metastatische botpijn.

Chemotherapie

Chemotherapie, vooral een combinatie van antimetabieten, heeft een revolutie teweeggebracht in de behandeling van kankerpatiënten. Volledige genezingen zijn vooral te vermelden bij kinderen en in de oncohematologie bij snelgroeiende tumoren van de volwassene zoals embryonale tumoren. De invloed op vaste tumoren is veel minder duidelijk. Vergelijkend onderzoek werd bovendien tot voor kort uitsluitend uitgevoerd bij kankerpatiënten jonger dan 65 jaar. Dat is niet logisch, vermits de meeste kankers pas na die leeftijd optreden. Chemotherapie is volgens sommigen bij ouderen niet aangewezen. Daarbij kan men echter verschillende bedenkingen maken.

Vermits de creatinineklaring progressief afneemt vanaf de leeftijd van 40 jaar, heeft men er inderdaad belang bij om antimetabieten zoals cisplatinum en methotrexaat, die uitsluitend via de nieren worden uitgescheiden, te mijden.

Recombinante groeifactoren, ontwikkeld door genetische manipulatie, zoals GM-CSF, G-CSF en weldra trombopoëetine, hebben dan weer toekomst, vermits ze de duur van de door antimetabieten geïnduceerde beenmergplasie verminderen.

De toedieningswijze van de antimetabieten maakt ook een grotere tolerantie mogelijk: cisplatinum veroorzaakt minder nierbeschadiging, indien het in gefractioneerde giften toegediend wordt. Opstijgende dosissen maken het ook mogelijk de individuele gevoeligheid voor bepaalde antimetabieten te beoordelen.

Andere, betrekkelijk nieuwe antimetabieten zijn minder toxisch: mitoxantrone blijkt minder cardiotoxisch te zijn dan de andere anthracyclinen, epipodofyllotoxine is minder neurotoxisch dan vincristine, etoposide heeft het voordeel dat het op ambulante wijze oraal kan worden toegediend en carboplatinum is minder toxisch voor de nieren dan cisplatinum.

E. Palliatieve verzorging

Hoewel de vooruitgang in de medische wetenschap en de farmaceutische industrie curatieve oncologische behandelingen op steeds hogere leeftijd mogelijk maakt, kan men de sterfte door kanker bij ouderen nooit volledig elimineren. Hier krijgen de geneeskunde en de palliatieve zorgen hun volle betekenis en komt ze met de recente oprichting van palliatieve verzorgingseenheden in België aan een dringende behoefte tegemoet. Dit onderwerp wordt besproken in een apart hoofdstuk. Het is een belangrijke hippocratische plicht waarmee de artsen dagelijks geconfronteerd worden om de patiënt in de terminale fase bij te staan en zijn lijden te verzachten. Het is terecht dat lessen over palliatieve zorgen in de leerstof van onze verschillende faculteiten geneeskunde werden opgenomen.

F. Orgaan- en systeemkankers

In het kader van dit boek en meer bepaald van dit hoofdstuk is het onmogelijk om alle orgaan- en systeemkankers te behandelen. Wij zullen in dit deel alleen ingaan op de bijzonder frequente kankers bij ouderen met de bijhorende therapeutische ingrepen, zonder uitvoerige beschrijving. Wij beperken ons tot: colon-, borst-, prostaatkanker, myeloom en non-Hodgkin lymfomen. De keuze van hematologische ziekten is inherent aan het feit dat juist op dit terrein de laatste decennia de grootste vooruitgang is geboekt, niettegenstaande de hoge incidentie van chronische lymfoïde leukemie bij ouderen.

Coloncarcinoom

Chirurgie blijft de eerste keuze behandeling van een coloncarcinoom, ongeacht de leeftijd waarop de diagnose gesteld wordt.

Het CEA (carcino-embryonaal antigeen) is een waardevolle parameter van de evolutie van de aandoening.

Ofschoon coloncarcinoom op eender welke leeftijd kan optreden, zijn de meeste patiënten ouder dan 65 en een significant aantal onder hen zijn ouder dan 85 jaar (figuur 4). De voeding (dierlijke vetten?) zou een belangrijke rol spelen in de pathogenese van deze kwaadaardige tumor, die zich vooral ontwikkelt vanuit reeds bestaande adenomen (poliepen).

Carcinomen van het colon ascendens manifesteren zich klassiek door gewichtsverlies en door anemie te wijten aan occult intestinaal bloedverlies. In tegenstelling tot de gangbare mening uit een kwart van deze tumoren zich door middel van een obstructie.

Carcinomen van het colon descendens uiten zich klassiek door obstructietekens, in een kwart van de gevallen als een urgentie. Andere symptomen zijn een wijziging van de ontlastingsfrequentie, met afwisselend diarree en constipatie. Tenesmus met evacuatie van bloed en mucus is kenmerkend voor rectumcarcinomen.

Wat ook het tumortype is, een totale colonoscopie is steeds noodzakelijk om een tweede tumor, die zeer frequent is, uit te sluiten.

Voor de bepaling van het stadium van uitbreiding is onderzoek van de lever door middel van echografie, isotopen of CT-scan onontbeerlijk, evenals een radiografie van de longen. Een CT-scan van het bekken is aangewezen bij een rectumcarcinoom. Door een stijging van het CEA-gehalte tijdens de follow-up kan een recidief voorspeld worden vooraleer klinische tekens optreden.

Een heelkundige behandeling van een gelokaliseerde tumor kan curatief zijn. Aangezien grote tumoren van de dikke darm een langdurig natuurlijk beloop kunnen hebben, is palliatieve chirurgie vaak geïndiceerd, zelfs in aanwezigheid van metastasen op afstand. Radiotherapie en partiële endoscopische laserresecties zijn andere vormen van behandeling om bloedingen te stelpen.

Mammacarcinoom

In tegenstelling tot de gangbare opinie heeft het mammacarcinoom, wat de levensverwachting betreft, een slechtere prognose bij ouderen. De therapeutische keuze moet gemaakt worden in functie van de biologische en niet van de chronologische leeftijd.

Een zeer weinig toxische anti-oestrogeenbehandeling kan steeds toegepast worden bij ouderen met mammacarcinoom.

Chemotherapie moet niet systematisch afgewezen worden.

Mammacarcinoom is de belangrijkste doodsoorzaak door kanker bij westerse vrouwen tussen 30 en 60 jaar. Meer dan 40% van de gevallen doet zich echter voor na de leeftijd van 65 jaar. Wegens het pijnloos karakter van deze ziekte bij ouderen is het vermogen om ze lokaal onder controle te houden tot het ogenblik van de dood, de belangrijkste determinant van de levenskwaliteit van de oudere vrouw die voor borstkanker in behandeling is. Dit standpunt is weliswaar betwistbaar, sinds men kon aantonen dat de mediane overleving van vrouwen bij wie de diagnose van

mammacarcinoom gesteld werd tussen de leeftijd van 70 en 79 jaar, slechts ongeveer een derde bedraagt van die bij wie de diagnose gesteld werd vóór de leeftijd van 40 jaar.

Mammacarcinoom wordt op hoge leeftijd nogal eens gediagnosticeerd in een vergevorderd stadium. Dat pleit voor de wenselijkheid van ‘zelfonderzoek’ van de borsten, ook op oudere leeftijd. Het anatomopathologisch type van het mammacarcinoom heeft de neiging om minder agressief te zijn naarmate de leeftijd vordert. Volgens diverse studies zou meer dan 80% van de mammacarcinomen, gediagnosticeerd na de leeftijd van 75 jaar, hormonale receptoren vertonen.

De idee dat conservatieve chirurgische behandeling van mammacarcinoom (tumorectomie gevolgd door bestraling) alleen geschikt is voor vrouwen tot op een zekere leeftijd, is verkeerd; dat veronderstelt dat oudere vrouwen aseksueel zijn en geen belang meer zouden hechten aan hun lichaamsbeeld. Alles wijst erop dat het tegengestelde waar is. Een beginnend mammacarcinoom moet bij oudere vrouwen niet anders behandeld worden dan bij jonge vrouwen. De beperkende factoren zijn de anesthesie en de verhoogde risico's inherent aan de geassocieerde ziekten. Ook hier telt de biologische leeftijd meer dan de chronologische leeftijd.

Er bestaat verder geen evidentie dat bestraling minder goed getolereerd wordt door ouderen. Er is echter een tendens om zeer oude vrouwen geen radiotherapie meer te geven wegens hartcomplicaties.

Bij hoogbejaarde en bijzonder kwetsbare patiënten kan men een hormonale behandeling overwegen als eerstelijns-behandeling van een operabele kanker. Dat is des te meer het geval omdat geen enkele studie nadelige gevolgen van een anti-oestrogeenbehandeling met tamoxifen heeft aangetoond in vergelijking met een primair heekkundige behandeling. De levenskwaliteit wordt belangrijker naarmate de potentiële overlevingsduur kleiner wordt.

Het lijkt algemeen aanvaard dat een adjuverende chemotherapie na chirurgie niet aangewezen is bij ouderen. Studies tonen echter aan dat tamoxifen, als adjuvans bij de primaire behandeling (chirurgie en/of bestraling), de ziektevrije (disease free survival) overleving bij hoog-risicopatiënten verlengt. Sommige onderzoekers beweren zelfs dat tamoxifen, toegediend aan personen van wie de tumor geen oestrogeenreceptoren vertoont toch voordeel oplevert. Bij een gemetastaseerd borstcarcinoom zou tamoxifen als anti-oestrogeenbehandeling even doeltreffend zijn als chemotherapie met CMF (cyclofosfamide, methotrexaat, 5-fluoro-uracyl) wanneer de dosis van die laatste aangepast is aan de creatinineklaring. Recente studies geven aan dat aromataseremmers (anastrozol) efficiënter zouden zijn dan tamoxifen.

Niet zelden wordt de diagnose gesteld in een vergevorderd en dus niet-operabel stadium. De behandeling bestaat in dat geval uit lokale controle, vermits dat de verdere levenskwaliteit zal bepalen. Een korte lokale bestraling kan de aandoening vaak gedurende jaren bedwingen en kan eventueel zelfs nog gevolgd worden door een doeltreffende chirurgie. Tamoxifen blijft een optie en ook chemotherapie moet niet systematisch afgewezen worden.

Bij metastasering van borstkanker moet steeds een behandeling met tamoxifen beproefd worden. Als dat laatste mislukt, blijven progestativa of aminoglutethimide of formestanum mogelijke opties.

Prostaatcarcinoom

a) Kliniek

Prostaatcarcinoom is een ziekte van oudere mannen. De incidentie van de gelokaliseerde vorm van de ziekte, gestandaardiseerd voor leeftijd, neemt exponentieel toe met het ouder worden zonder een plateau te bereiken. Zesenvestig procent van de klinisch detecteerbare prostaatcarcinomen wordt aangetroffen bij mannen ouder dan 75 jaar. Systematische obducties tonen aan dat 40 tot 50% van de mannen ouder dan 70 jaar een prostaatcarcinoom heeft, meestal (in 95% van de gevallen) asymptomatisch.

De belangrijkste manieren om prostaatcarcinoom in stadia in te delen zijn weergegeven in tabel 2.

Het digitaal rectumonderzoek blijft een ‘must’ voor de diagnose. Zodra een induratiezone gepalpeerd wordt, is er

vermoeden van maligniteit. In dat geval wordt op geleide van transrectale echografie een biopsie genomen om de histologische diagnose te bevestigen. Vervolgens wordt het stadium van uitbreiding bepaald. Computertomografie van het bekken laat toe te oordelen of er aantasting is van het kapsel en of er kliermetastasen aanwezig zijn. Een technetium-99m scintigrafie is het keuzeonderzoek voor het opsporen van botmetastasen. Aanvullend radiografisch onderzoek blijft onontbeerlijk.

Tabel 2 Stadiumbepaling van prostaatcarcinoom

urologisch	TNM
A A1 A2	occult focaal diffuus
B B1 B2	beperkt tot prostaat bij klinisch onderzoek minder dan een kwab, nodule van 1-2 cm multipole nodulen of groter dan 1-2 cm beide kwabben
C	uitbreiding buiten prostaat bij klinisch onderzoek
D1 D2	lymfkliermetastasen in bekken invasie van bot of lymfklier of orgaan op afstand
	T1a minder dan 3 microscopische carcinoomhaarden T1b meer dan 3 microscopische carcinoomhaarden
	T2a nodule kleiner dan 1,5 cm met normaal prostaatweefsel omringd T2b nodule groter dan 1,5 cm of nodule in
	T3a buiten het prostaatkapsel, maar niet gefixeerd T3b gefixeerd aan aanliggende structuren
	N1 één lymfklier kleiner dan 2 cm N2 één lymfklier van 2-5 cm of multipole nodulen niet groter dan 5 cm M1 metastasen op afstand

Het prostaatspecifiek antigeen (PSA), de beste serumtumormerker voor prostaatcarcinoom kan wegens zijn laag molecuulgewicht (34.000 dalton) makkelijk stijgen bij benigne prostaathypertrofie, na prostaatmassage en na biopsie. De PSA-waarden zijn over het algemeen proportioneel aan het tumorvolume. Ze zijn zeer nuttig bij de monitoring van de behandeling; oplopende waarden gaan vaak de vaststelling van klinisch detecteerbare metastasen verscheidene maanden vooraf.

Vrij PSA is een recenter begrip. De bepaling van de verhouding vrij PSA / totaal PSA helpt een benigne prostaathypertrofie te onderscheiden van kanker, als de totale PSA concentraties matig verhoogd zijn. Een verhouding vrij PSA / totaal PSA van meer dan 25% sluit over het algemeen de aanwezigheid van kanker uit.

b) Behandeling

Carcinoom in situ

Vermits bij systematische obducties blijkt dat de prevalentie van prostaatkanker toeneemt met de leeftijd. Het spreekt dan ook vanzelf dat prostaatkanker slechts moet behandeld worden als er symptomen optreden of als hij (soms toevallig) wordt gediagnosticeerd bij een nog niet zo oude patiënt, vooral wanneer de kanker nog in situ is.

Er bestaat een positieve correlatie tussen de histologische maligniteitsgraad en de omvang van de primaire tumor. De aanwezigheid van een tumor met een hoge of intermediaire maligniteitsgraad in een biopsie verkregen door transurethrale resectie doet de vraag rijzen naar de aanwezigheid van kliermetastasen of metastasen op afstand.

Anatomopathologisch blijkt de aandoening in haar normale verloop te evolueren van goed gedifferentieerde tumoren (hormonengevoelig) naar minder en minder gedifferentieerde vormen (niet-hormonengevoelig).

Voor zover het carcinoom goed gelokaliseerd is, de patiënt in goede algemene conditie verkeert en niet te oud is, wordt radicale prostatectomie of therapeutische bestraling of een combinatie van beide als behandeling voorgesteld. De leeftijdsgrens voor die behandeling ligt tussen 70 en 80 jaar naargelang van de studie. Het risico voor incontinentie na de behandeling bedraagt iets minder dan 10%. Impotentie zou in minder dan 40% van de gevallen

voorkomen, indien de operatieve techniek van Walsh e.a. wordt toegepast.

In geval van extracapsulaire uitbreiding zonder metastasen op afstand wordt externe bestraling aanbevolen ter vermindering van de morbiditeit van deze niet bedwongen bekkenaandoening.

Gemetastaseerde kanker

Androgeendeprievatie is in dit geval de voorkeurbehandeling. Dat kan gebeuren door bilaterale orchidectomie, de minst dure techniek maar psychologisch een zeer slecht aanvaarde.

Oestrogenen, waaronder diëthylstilboestrol, blijven een frequent toegepaste behandeling in de Verenigde Staten: ze verminderen de gonadotrope secretie van de hypofyse en verhogen het globulinegehalte, waardoor het testosteron meer gebonden wordt en de beschikbare hoeveelheid vrij testosteron vermindert. Oestrogenen veroorzaken echter misselijkheid, hoofdpijn, vochtretentie, gynaecomastie, libidoverlies en impotentie. LHRH-analogen zoals gosereline en triptoreline, om de 28 dagen onderhuids geïnjecteerd, verminderen uiteindelijk het testosterongehalte. Inderdaad, het opstarten van de behandeling kan een opstoot van de ziekte veroorzaken. Om dat tegen te gaan worden antiandrogenen (cyproteronacetaat of flutamide) geassocieerd veertien dagen vóór en veertien dagen na het begin van de behandeling met LHRH-analogen. De 10-jaarsoverleving bedraagt 10% na het begin van de androgene ablatie.

Hormonale behandelingen kunnen de symptomen verlichten en een regressie van de letsels tot gevolg hebben. Wanneer de kanker aan de hormoontherapie ontsnapt, is dat over het algemeen toe te schrijven aan het feit dat de tumor niet-gedifferentieerd is. In dat geval kan chemotherapie beproefd worden. In België wordt sinds enkele jaren een orale behandeling toegepast met oestrogenen en mustine (estramustine), in combinatie met de aan tubuline geassocieerde proteïnen. Die geneesmiddelen zijn effectief in 15 à 30% van de gevallen.

Adriamycine, vinblastine, cyclofosfamide hebben een gunstige invloed in ongeveer 15% van de gevallen. Ketoconazol alleen of in combinatie met hydrocortisone kan tot 25% gunstige reacties geven: het inhibeert de synthese van bijnierandrogenen, maar heeft ook een antitumorale werking in vitro op prostaatkankercellen die resistent zijn tegen de hormoontherapie. Mitomycine is een andere therapeutische oplossing.

In een vergevorderd stadium kunnen bisfosfonaten en bestraling de pijn ten gevolge van botmetastasen aanzienlijk verminderen.

Maligne myeloom

Het maligne myeloom is het gevolg van een ongebreidelde proliferatie van een rijpe B-cel (een plasmocyt) die grote hoeveelheden van een biologisch inactief immunoglobuline (paraproteïne of proteïne 'M') van de IgG, IgA, IgD of IgE klasse secreteren. Sommige maligne plasmocyten produceren slechts de lichte ketens (κ of λ) van de immunoglobulinen. Het myeloom maakt deel uit van de groep van de monoklonale gammopathieën, waarvan een overzicht is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3 Frequentie van monoklonale gammopathieën

	Frequentie (%)
Plasmacelmyeloom	
- multipel myeloom, symptomatisch	65
- multipel myeloom, pijnloos	2
- gelokaliseerd plasmocytoom	5
Macroglobulinemie van Waldenström	8
'Heavy chain disease'	< 1
Primaire amyloïdose (zonder myeloom)	< 1
Idiopathische piek	20

a) Incidentie

Het maligne myeloom, zeldzaam vóór de leeftijd van 40 jaar, vertoont een 10-voudige incidentietoename tussen de leeftijd van 50 en 80 jaar. De algemene incidentie bedraagt 37 per 100 000 na de leeftijd van 80 jaar en blijkt de laatste tien jaar toe te nemen in beide geslachten (figuur 5).

b) Kliniek

Zestig tot zeventig procent van de patiënten klaagt over botpijn, vooral laaglumbaal.

Anemie geassocieerd met botpijn doet denken aan een maligne proces. Wanneer de normochrome anemie echter bijzonder ernstig is, moet in de allereerste plaats aan een myeloom gedacht worden. De hemodilutie die ontstaat door de toename van de osmotische druk ten gevolge van de aanwezige paraproteïne speelt hierbij een rol.

Het multipel myeloom kan zich presenteren als een chronische nierinsufficiëntie maar ook als een hypercalciëmie met braken, constipatie, dorst, polyurie, bewustzijnsverlaging en zelfs coma tot gevolg.

Behalve bloedingen, infecties, nierinsufficiëntie en hypercalciëmie kan het myeloom ook het centraal zenuwstelsel aantasten, hetzij door hyperviscositeit van het bloed, hetzij door een rechtstreekse invloed op het centraal zenuwstelsel. Het kan ook de oorzaak zijn van een perifere neuropathie of van amyloïdose.

Compressie van het ruggenmerg is een vaak voorkomende neurologische verwikkeling. Het vergt een spoedeisende behandeling met lokale bestraling binnen de 24 uur.

c) Klinische biologie

Ofschoon de bezinkingssnelheid van de erythrocyten over het algemeen verhoogd is, vertoont 10% van de myeloompatiënten een normale bezinkingssnelheid.

Infiltratie van het beenmerg door meer dan 10% plasmocyten is compatibel met de diagnose van plasmocytoom.

De paraproteïnepeik van het multipel myeloom dient onderscheiden te worden van de monoklonale gammopathieën van onbepaalde betekenis (MGUS), ook soms benigne gammopathieën genoemd, die bij ouderen vaak aangetroffen worden.

Verlaging van de serumspiegel van de andere immunoglobulinen, anemie, Bence Jonesproteïnurie van meer dan 1 gr/l/24 uur, een plasmocytengehalte van meer dan 10% in het beenmerg pleiten voor de diagnose van multipel myeloom.

d) Behandeling

De meest voorkomende medische urgentie van multipel myeloom is ruggenmergcompressie met epiduritis: deze toestand vereist lokale bestraling binnen de 24 uur, met toediening, vanaf het ogenblik van de diagnose, van 12-18 mg/dag dexamethason om residuele paralyse te beperken.

Botpijnen dienen behandeld te worden met analgetica, eventueel in combinatie met difosfonaten die de groei en de oplossing van osseuze hydroxyapatietkristallen inhiberen. De difosfonaten hebben ook een gunstige invloed op de hypercalciëmie. De hypercalciëmie zelf wordt behandeld met overvloedige diurese (furosemide), waarbij toch steeds een voldoende hydratatie behouden moet blijven.

De specifieke behandeling van myeloom bestaat uit chemotherapie. Die is niet aangewezen bij de goedaardige gammopathieën, noch bij pijnloze myelomen. Die laatste zijn over het algemeen klinisch asymptomatisch met weinig verhoogde paraproteïnen (< 300 mg/dl per IgG; < 150 mg/dl per IgA) en men stelt geen botletsels vast.

Chemotherapie is slechts palliatief, met een mediane overleving van slechts 36 maanden, maar heeft vaak een verbetering van de levenskwaliteit tot gevolg. De 'klassieke' toediening van melfalan en prednisolon volgens Alexanian

blijft de eerste keuzebehandeling. Bij nierinsufficiëntie wordt cyclofosfamide vaak beter verdragen dan melfalan. Subcutane toediening van interferon blijkt doeltreffend te zijn om het therapeutisch effect van de chemotherapie in stand te houden, ook bij ouderen.

Therapieresistente gevallen of recidieven zijn het terrein van specialisten en dienen behandeld met meerdere cytostatica, bijvoorbeeld een combinatie van mitoxantrone, vincristine, dexamethason. Dexamethason blijkt hierbij het belangrijkste geneesmiddel te zijn.

Heel recent is gebleken dat thalidomide (het oude Softenon® heeft nog steeds een kwade reputatie) door zijn angiogeneseremmende werking een zeer gunstige invloed heeft op myeloompatiënten die resistent zijn aan de klassieke behandelingen.

Myelodysplastische syndromen

De myelodysplastische syndromen zijn bijzonder frequent bij ouderen. Ze worden gekenmerkt door anemie met trombopenie en leukopenie in het perifere bloed, en een normaal beenmerg. Chromosomale aberraties zijn frequent. De aandoeningen evolueren meestal naar een secundaire acute leukemie, die dan bijzonder resistent is tegen chemotherapie. Om die reden worden myelodysplasieën vaak preleukemieën of ‘smoldering leukemia’ genoemd.

De behandeling van deze aandoeningen is in hoofdzaak ondersteunend. Talrijke behandelingsprotocollen zijn in deze omstandigheden reeds beproefd, maar geven telkens weer tegenvallende resultaten.

Chronische lymfatische leukemie (CLL)

CLL is de meest voorkomende vorm van leukemie bij de oudere (100 per 100 000 personen) met een man/vrouw verhouding van 2/1. Zij heeft een zeer traag verloop.

Het gaat in 95% van de gevallen om monoklonale proliferaties van immuuncompetente lymfocyten van de B-lijn. Eén tot 5% van die proliferaties betreft de T-lymfocyten, die in het algemeen op jongere leeftijd voorkomen.

Rai en Binet onderscheiden verschillende stadia van de chronische lymfatische leukemie met bijhorende overlevingskansen (tabel 4).

Tabel 4 Classificatie van chronische lymfatische leukemie

Stadium	Bevindingen bij de diagnose	Percentage van het totale aantal gevallen	Mediane overleving na de diagnose
A	Aantal lymfocyten in bloed groter dan $4 \times 10^9/L$ Meer dan 40% lymfocyten in beenmerg Geen anemie of trombocytopenie Minder dan drie aangetaste zones*	55%	Zelfde als in algemene populatie, rekening houdend met leeftijd en geslacht
B	Stadium A, plus drie of meer aangetaste zones	30%	7 jaar
C	Stadium A, plus anemie (hemoglobine $< 10 \text{ gr}/100 \text{ ml}$) Trombocytopenie $< 100 \times 10^9/L$	15%	2 jaar

*Als 1 geteld, elk van de volgende zones:

(1) axillaire, cervicale en inguinale lymfklieren, unilateraal of bilateraal (2) milt (3) lever

De evolutie van CLL naar acute leukemie is zeer zeldzaam, in tegenstelling tot die van chronische myeloïde leukemie (CML). Evolutie van CLL naar het syndroom van Richter of naar prolymfocyttaire leukemie is frequenter.

Bij CLL wordt vaak geen behandeling ingesteld. De indicaties voor behandeling zijn algemene symptomen, die toe te schrijven zijn aan sterk vergrote of pijnlijke kliermassa's en beenmerginsufficiënties (hemolytische anemie en/of trombopenie). Oraal chloorambucil blijft de eerste keuze chemotherapie, eventueel samen met prednison in kuren van 4-5 dagen per maand. Wanneer de ziekte na meerdere kuren onder controle is, kan de behandeling verscheidene maanden of zelfs jaren onderbroken worden, tot wanneer een herval optreedt. Het gebruik van fludarabine is een recentere optie die meer en meer ingang vindt.

Samenvatting

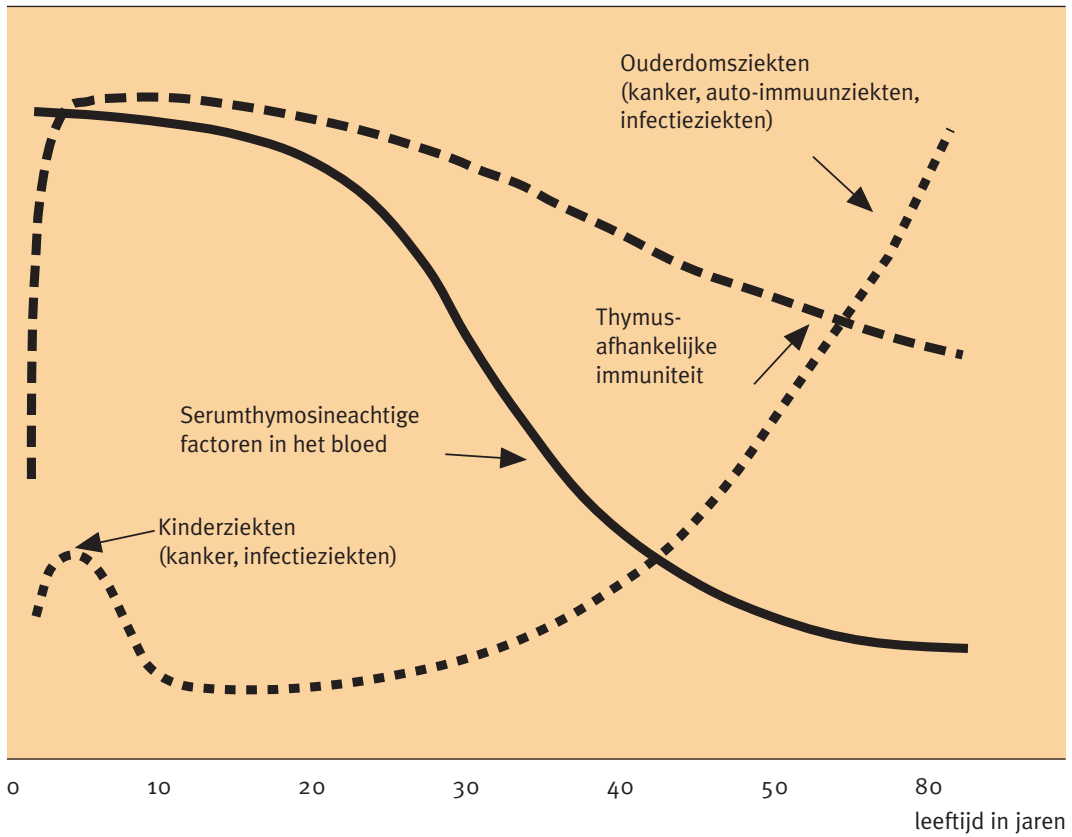
De chemotherapeutische behandeling die geldt bij volwassenen jonger dan 65 jaar, is ook van toepassing bij de meeste ouderen.

De therapeutische keuze moet eerder door de biologische dan door de chronologische leeftijd bepaald worden.

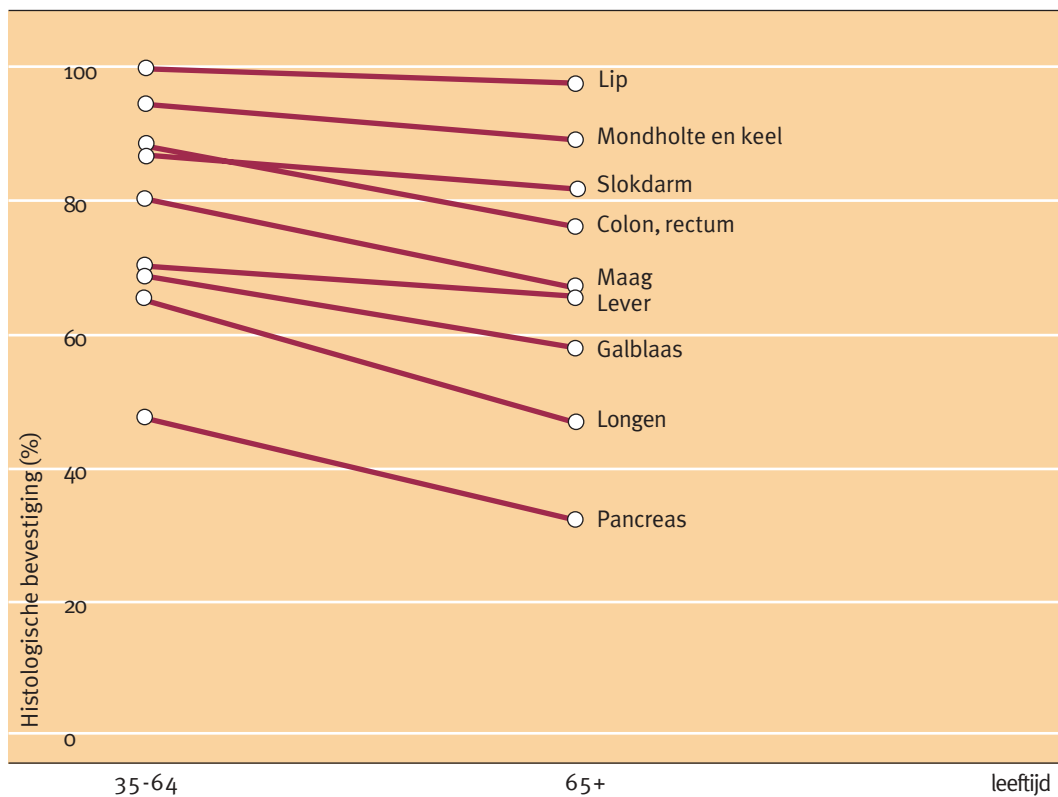
De levenskwaliteit na de behandeling is van meer beslissende aard dan de overlevingsduur zelf.

Het therapeutisch arsenaal is aanzienlijk uitgebreid met geneesmiddelen die minder toxisch zijn dan de klassieke chemotherapie, en die daardoor ook gemakkelijker aan ouderen kunnen voorgeschreven worden.

Figuur 1

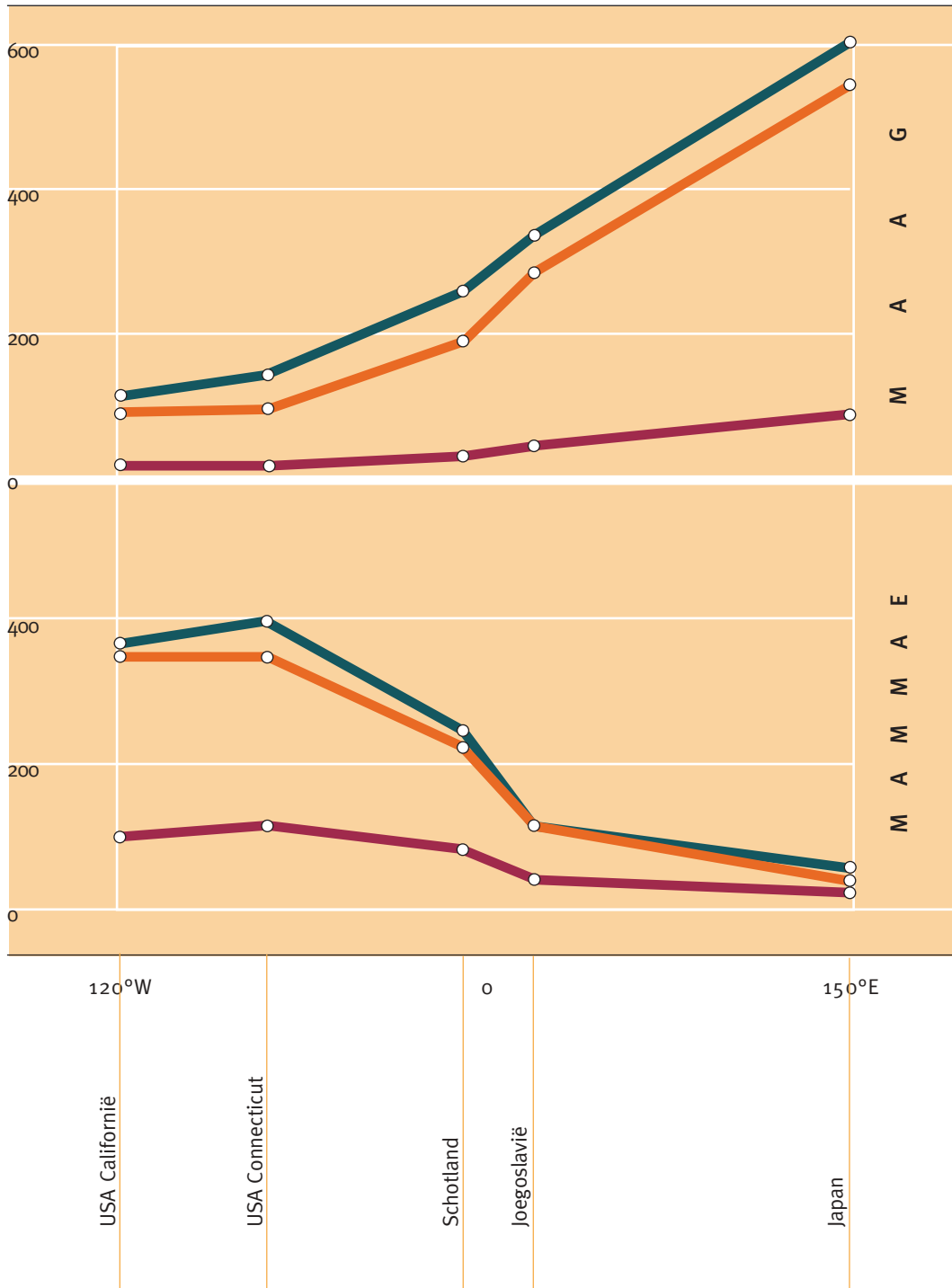


Figuur 2



Percentage van het totaal aantal histologische bevestigde kankergevallen bij mannen, per lokalisatie en leeftijdscategorie (West-Schotland, 1983-1985) Naar D.W. Lamont et al.

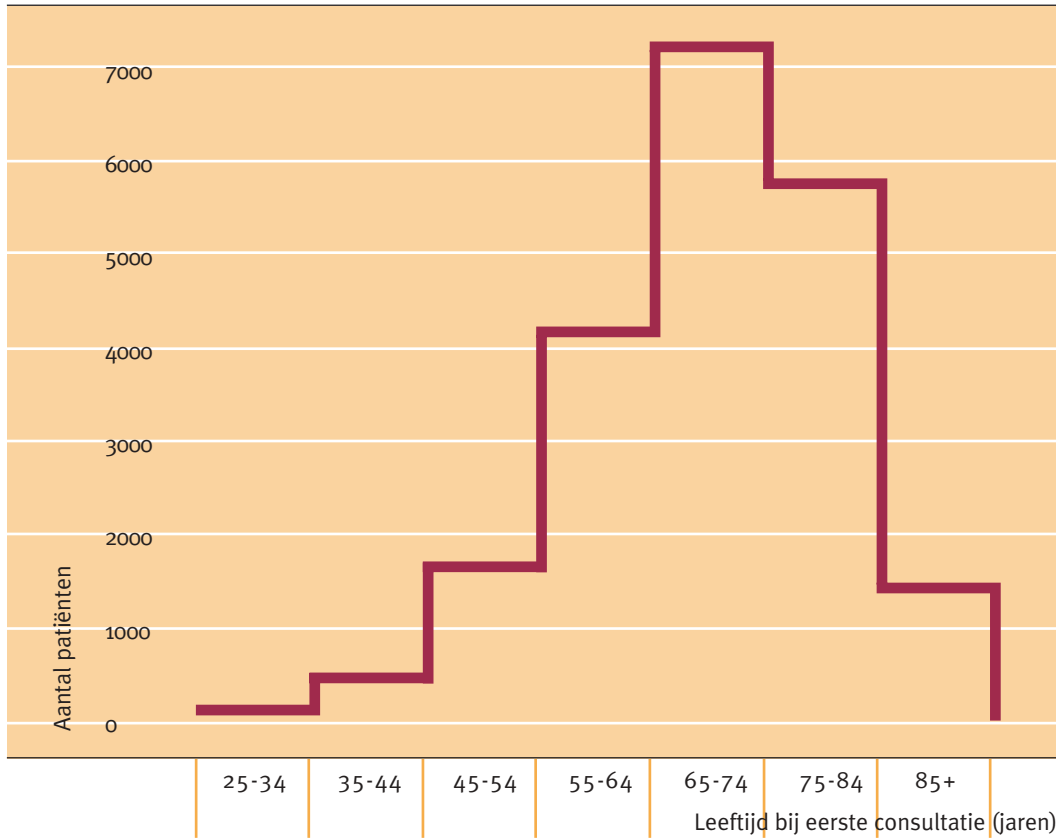
Figuur 3



- — 75+
- — 65+
- — Alle leeftijden

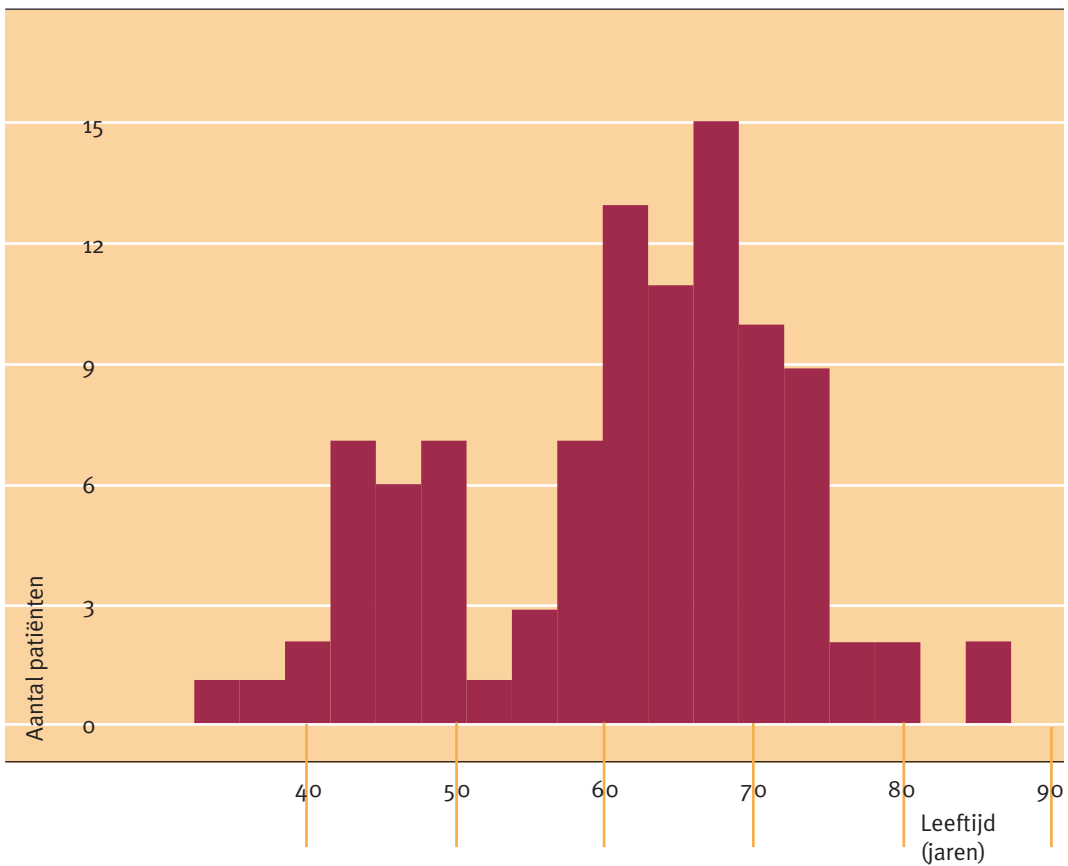
Naar leeftijd gestandaardiseerde incidentie per 100.000 (volgens lengtegraad) gevallen van maagcarcinoom (mannen) en mammacarcinoom (vrouwen) uit geselecteerde registers in het noordelijk halfrond (1978-82) naar D.W. Lamont et al.

Figuur 4



Leeftijd bij eerste consultatie met coloncarcinoom op basis van de nationale registratie, 1979-1981 (*Office of Population Censuses and Surveys, 1986a*) naar P.F. Schofield

Figuur 5



Spreiding van myeloom volgens leeftijd volgens J.S. Malpas