

RIVM Rapport 605910 006

**Medische beeldvorming en stralingstherapie:  
recente ontwikkelingen en toekomstverwachtingen  
geïllustreerd aan de hand van voorbeelden uit de  
kankerbestrijding**

J. Lembrechts, A.R. van Halteren, G.W.M. Peters-  
Volleberg

juli 2001

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de directie RIVM, in het kader van project 605910, Brede Oriëntatie Medische Hulpmiddelen, Toekomstverkenningen van Medische Hulpmiddelen en Medische Technologieën.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu  
Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
Tel.: 030-2749111, fax: 030-2742971

**ABSTRACT**

Medical imaging and radiation therapy: recent developments and expectations illustrated with cancer cases

Discussed here is the state of the art and future developments of radiation application for diagnosing and treating several frequently occurring cancers. This report constitutes part of the Public Health Status and Forecast 2002, produced by the National Institute for Public Health and the Environment in the Netherlands. A variety of modern diagnostic imaging techniques such as dynamic MRI and computed tomography actually facilitate identification and treatment of tumours, along with the follow-up after treatment. The driving force behind this flourishing development is formed by the advancements in microelectronics and ICT. Information on the morphology of these disorders is being increasingly supplemented with visualized functional aspects. For most tumours simple screening techniques are, however, lacking. The dominant radiation-based cancer-treatment modality for this decade is still radiotherapy. Full exploitation of current radiotherapeutic know-how may clearly enhance cure rates. The future of such treatment modalities as radioimmunotherapy and photodynamic therapy remains uncertain. Increased implementation of cost-effectiveness analyses must reduce the risk of introducing ineffective new diagnostic techniques and treating cancer. Growing interest in quality-of-life assessments will improve the evaluation of alternative treatment modalities.

## VOORWOORD

Eén van de thema's van de Volksgezondheid Toekomst Verkenningen (VTV) 2002, is 'Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen' (van Oers, 1999). De VTV wil de beleidsontwikkeling van het Ministerie van VWS op het gebied van volksgezondheid en zorg ondersteunen door kennis en gegevens hierover bijeen te brengen, te analyseren en te integreren. In dit kader wordt een aantal studies verricht. Dit rapport beschrijft ontwikkelingen op het gebied van medische beeldvorming en stralingstherapie aan de hand van voorbeelden uit de kankerbestrijding.

Bij het opsporen en behandelen van tumoren wordt een grote verscheidenheid aan beeldvormende technieken toegepast. De technologische ontwikkelingen op dit gebied gaan bovendien ontzettend snel. Ook bij de speurtocht naar nieuwe adequate behandelmethoden op basis van (ioniserende) straling worden uiteenlopende en fascinerende paden betreden. Een beknopt en leesbaar overzicht geven van deze ontwikkelingen en hun consequenties voor de zorg is dan ook niet mogelijk zonder aan- en verwijzingen van inhoudelijk deskundigen op onderscheiden deelgebieden. Wij willen dan ook dr. R.A.M.J. Claessens (Bosch Medicentrum / Afdeling Nucleaire Geneeskunde), dr. L. Schultze Kool (NKI-AvL / Afdeling Diagnostische Oncologie), Prof. dr. B.J. Slotman (AZVU / Afdeling Radiotherapie) en dr. ir. M.J.P. Brugmans (RIVM/ Laboratorium voor Stralingsonderzoek) van harte bedanken voor hun kritisch oordeel over dit rapport en de vele suggesties voor verbetering die we mochten ontvangen. We hopen dat de genuanceerde informatie die ze aanleverden, ondanks ons streven om steeds verder te condenseren en samen te vatten, evenwichtig en accuraat is weergegeven. Tenslotte willen we mevr. drs. A. Van den Berg Jeths (RIVM/VTV) bedanken voor het verzamelen en aanleveren van informatie over trends in kankersterfte en -incidentie en over kosten in de zorg zoals gebruikt in de hoofdstukken 4 en 5 van dit rapport.

## INHOUD

<b>Samenvatting</b>	<b>6</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>7</b>
<b>2 Recente medisch-technologische ontwikkelingen</b>	<b>9</b>
2.1 Diagnostiek	9
2.1.1 Röntgenonderzoek	10
2.1.2 Computertomografie	11
2.1.3 Nucleair geneeskundige (NG) diagnostiek	12
2.1.4 Positron emissie tomografie (PET)	13
2.1.5 Magnetic resonance imaging (MRI)	14
2.1.6 Onderzoek met ultrageluid	15
2.1.7 Beeldvormende technieken met behulp van straling per type tumor	15
2.2 Therapie	17
2.2.1 Radiotherapie	17
2.2.2 Nucleair geneeskundige therapie	19
2.2.3 Overige vormen van stralingstherapie	19
2.3 Conclusies	19
<b>3 Toekomstverwachtingen</b>	<b>21</b>
3.1 Diagnostiek	21
3.1.1 Radiodiagnostiek	22
3.1.2 Nucleair geneeskundige diagnostiek	23
3.1.3 MRI	24
3.1.4 Echografie	25
3.1.5 Contraststoffen	26
3.1.6 Overige beeldvormende technieken	26
3.2 Therapie	27
3.2.1 Radiotherapie	27
3.2.2 Nucleair geneeskundige therapie	28
3.2.3 Protonen- en neutrontherapie	29
3.2.4 Boron Neutron Capture therapy (BNCT)	30
3.2.5 Hyperthermie	31
3.2.6 Fotodynamische therapie	32
3.2.7 Overige op straling gebaseerde vormen van behandeling	33
3.3 Trends voor beeldvorming en therapie samengevat	33
<b>4 Gezondheid en zorg: huidige situatie</b>	<b>35</b>
4.1 Het aantal patiënten met nieuwvormingen	35
4.2 Screening	37
4.3 Diagnostiek	38
4.3.1 Toegepaste technieken voor diagnostiek	38
4.3.2 Invloed van diagnostiek op prognose	39
4.4 Therapie	40
4.4.1 Algemeen	40
4.4.2 Toegepaste technieken voor therapie	41
4.4.3 Aantallen behandelingen	43
4.4.4 Controle/opvolging na therapie	45

---

4.5	Gezondheidstoestand en kwaliteit van leven	45
4.5.1	Voorbeelden van ziekte-specifieke aspecten van kwaliteit van leven	47
4.6	Kosten van zorg	49
4.6.1	Totale kosten van zorg per type tumor	49
4.6.2	Aantal en kosten van voorzieningen	49
<b>5</b>	<b>Gezondheid en zorg: toekomstige situatie</b>	<b>53</b>
5.1	Schatting van het toekomstige aantal patiënten met nieuwvormingen	53
5.2	Screening	53
5.3	Diagnostiek en behandeling	55
5.4	Zorg	57
<b>6</b>	<b>Conclusies</b>	<b>61</b>
	<b>Referenties</b>	<b>63</b>
	<b>Bijlage I: Verzendlijst</b>	<b>73</b>
	<b>Bijlage II: Afkortingen</b>	<b>74</b>
	<b>Bijlage III: Kosten van gezondheidszorg</b>	<b>75</b>

## SAMENVATTING

Als onderdeel van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) 2002 van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu verschijnt een serie rapporten over de stand van zaken en toekomstige ontwikkelingen voor een aantal uiteenlopende medische technologieën en over de effecten hiervan op de gezondheid en de gezondheidszorg. De technologieën waarop beeldvormend onderzoek en stralingstherapieën zijn gebaseerd, en die onderwerp zijn van dit rapport, hebben het voorbije decennium een sterke ontwikkeling doorgemaakt. Dit is geïllustreerd aan de hand van voorbeelden uit de opsporing en behandeling van borst-, long-, darm- en prostaatkanker.

Drijvende kracht achter vele verbeteringen zijn de ontwikkelingen in de micro-elektronica en in de informatie- en communicatietechnologie. Tal van nieuwe beeldvormende technieken, gebaseerd op uiteenlopende fysische principes hebben het ontwikkelingsstadium verlaten en een plaats gekregen in de klinische praktijk. Voorbeelden zijn magnetic resonance imaging (MRI) en computer tomografie (CT). Als gevolg hiervan zijn tumoren in principe goed te identificeren en te volgen. Een belangrijke lacune in het scala aan diagnostische middelen voor long-, darm- en prostaatkanker is een eenvoudige en betrouwbare techniek voor vroegtijdige opsporing ervan. Beeldvormende technieken die een optie zijn voor het screenen van risicogroepen op long- en darmkanker, zijn in ontwikkeling. Andere belangrijke actuele en toekomstige ontwikkelingen betreffen het (dynamisch) in beeld brengen van fysiologische of biochemische processen zoals bij PET en functionele MRI, het maken van drie-dimensionale reconstructies door combineren van opnamen en het begeleiden van ingrepen met beeldvormende technieken.

De belangrijkste toepassing van straling voor de behandeling van kanker is uitwendige bestraling met fotonen of elektronen. Op korte termijn is de nodige gezondheidswinst te boeken door optimaal inzetten van reeds bekende inzichten en mogelijkheden op het gebied van de radiotherapie. Daarom en omdat een doorbraak van therapieën gebaseerd op een combinatie van chemie en straling, zoals nucleair geneeskundige therapie, naar verwachting voorlopig uitblijft, zal radiotherapie in dit decennium de belangrijkste vorm van stralingstherapie blijven. Het relatief belang van stralingstherapie op de langere termijn is moeilijk te voorspellen, gezien de snelle ontwikkelingen die ook andere, vaak met straling gecombineerde vormen van therapie doormaken.

Betere middelen voor diagnose en methoden voor behandeling, waaronder die gebaseerd op straling, hebben ertoe geleid dat de sterfte door kanker niet is toegenomen ondanks een toename van de incidentie. Onderzoeken naar de kosten-effectiviteit van nieuwe diagnostische en therapeutische toepassingen van straling en naar hun invloed op de kwaliteit van leven zijn veelal beperkt in reikwijdte. Het is daarom niet mogelijk om over beide aspecten uitspraken te doen op een hoog abstractieniveau zonder diepgaande, aanvullende analyses uit te voeren. De snelheid waarmee vooral nieuwe beeldvormende technieken ter beschikking komen, houdt het gevaar in van implementatie ervan zonder deugdelijke afweging van kosten en baten.

## 1 INLEIDING

Als onderdeel van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) 2002 van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu verschijnt een serie rapporten over de stand van zaken en toekomstige ontwikkelingen voor een aantal uiteenlopende medische technologieën en over de effecten hiervan op de gezondheid en de gezondheidszorg. Onderwerp van dit rapport zijn ontwikkelingen op het gebied van de medische beeldvorming en de stralingstherapie zoals toegepast bij de diagnostiek en behandeling van kanker en bij het volgen van de ontwikkeling ervan.

‘Straling’ in de brede zin van het woord vormt de gemeenschappelijke noemer van de hier gepresenteerde informatie. Met breed wordt bedoeld dat niet alleen het gebruik van elektromagnetische straling (zoals radiofrequente, UV- en röntgenstraling) en van hoogenergetische deeltjes (zoals elektronen en neutronen) wordt besproken, maar ook het gebruik van drukgolven (ultrageluid). Aan de orde komen zowel middelen voor de vaststelling van een aandoening als voor de behandeling ervan.

Waarom aandacht voor stralingstoepassingen in het kader van de VTV-2002? Talloos en divers zijn de handelingen en middelen waarbij van een van deze vormen van straling gebruik wordt gemaakt. Voorbeelden zijn het gebruik van lasers voor behandeling van cariës, behandeling van winterdepressie met zichtbaar licht, onderzoek van het ongeboren kind met ultrageluid, lokale bestraling van de vaatwand na dotterbehandeling of het gebruik van ioniserende straling voor het vernietigen van tumorweefsel. De mogelijke toepassingen van de diverse vormen van straling voor zowel diagnostiek als therapie nemen bovendien snel en voortdurend toe, en de rol van elke techniek wordt dan ook steeds opnieuw omschreven. Om in kort bestek toch met enige diepgang een beeld te schetsen van ontwikkelingen op het gebied van de toepassing van straling en bovendien voldoende samenhang te realiseren, is bij het inventariseren het blikveld dan ook beperkt tot technieken toegepast voor slechts enkele ziekten, namelijk: long-, darm-<sup>1</sup>, borst- en prostaatkanker.

Argumenten voor het kiezen van deze aandoeningen zijn dat ze gekenmerkt worden door een grote ziekte- en sterftelast, significant bijdragen aan de kosten in de gezondheidszorg en dat straling zowel bij de diagnose als bij de therapie een belangrijke rol speelt. Daarnaast is een als complementair te beschouwen onderzoek uitgevoerd naar ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor deze aandoeningen (Timmerman & van den Berg Jeths, 2001). Sommige onderwerpen zijn in beide rapporten behandeld omdat zowel geneesmiddelen als straling aan de orde zijn, zoals in de fotodynamische therapie, waar optische straling gebruikt wordt om een geneesmiddel te activeren. Toepassingen voor andere vormen van kanker zullen wel worden vermeld indien in de toekomst aanwending voor de geselecteerde groep patiënten te verwachten is.

---

<sup>1</sup> Tumoren van dikke darm en endeldarm worden als één groep beschouwd omdat tumoren in het overgangsgedrag moeilijk zijn te scheiden.

De gepresenteerde informatie is afkomstig uit wetenschappelijke literatuur, uit registraties van de incidentie van aandoeningen en van de aantallen onderzoeken en behandelingen, en van deskundigen op de onderscheiden deelgebieden. Hoe is een en ander ingedeeld? In de eerste plaats worden de vragen ‘wat is technisch mogelijk?’ (hoofdstuk 2) en ‘wat is op termijn technisch haalbaar?’ (hoofdstuk 3) behandeld, voor zowel de diagnose als de therapie. De trend in wat gerealiseerd is, beperkt zich hoofdzakelijk tot het afgelopen decennium, terwijl bij het peilen van het haalbare, voor zover mogelijk, twintig jaar vooruitgeblikt wordt. De scheiding tussen heden en toekomstverwachting is hierbij enigszins kunstmatig gezien de uitermate snelle ontwikkelingen op het gebied van medisch beeldvormende technieken en therapeutische hulpmiddelen. Actuele ontwikkelingen zoals beschreven in hoofdstuk 2, die zich doorzetten in de toekomst, worden daarom samen met geheel nieuwe ontwikkelingen in hoofdstuk 3 verder uitgewerkt. Hoofdstuk 4, over de organisatie en kwaliteit van de zorg, geeft informatie over aantallen patiënten, hun gezondheidstoestand en behandeling, en, voor zover mogelijk, over kosten van zorg. Verwachte ontwikkelingen op deze punten vindt de lezer in hoofdstuk 5. Conclusies worden getrokken in hoofdstuk 6.



## 2 RECENTE MEDISCH-TECHNOLOGISCHE ONTWIKKELINGEN

### 2.1 Diagnostiek

In deze paragraaf wordt een aantal algemene kenmerken van beeldvormende technieken en eisen die er aan gesteld worden, op hoofdlijnen beschreven. Vervolgens worden in 2.1.1 tot en met 2.1.7 de specifieke karakteristieken van de verschillende typen toegepaste en uitontwikkelde technieken kort voorgesteld. De laatste paragraaf over diagnostiek geeft een overzicht van de beeldvormende technieken die op dit ogenblik bij het bestrijden van de vier geselecteerde tumoren vooral worden toegepast.

Beeldvormende technieken zijn er op gericht om, veelal zonder heelkundig ingrijpen, de structuur van een orgaan of weefsel, of het functioneren ervan te kunnen beoordelen. Bij slechts enkele van de courant gebruikte technieken is het gelijktijdig beoordelen van structuur en functie mogelijk.

Beeldvormende technieken zijn veelal gebaseerd op het feit dat weefsels die van elkaar verschillen in bijvoorbeeld dichtheid, chemische samenstelling of stofwisseling, elektromagnetische straling of ultrageluidsgolven ook in verschillende mate doorlaten of reflecteren, of toegediende (radioactief gemerkte) stoffen verschillend accumuleren. De bron van straling of ultrageluid kan zich zowel buiten als in het lichaam bevinden. Detectieapparatuur registreert op één of andere manier de doorgelaten of uitgezonden straling, of het gereflecteerde ultrageluid en verwerkt die tot een beeld. Bekijken met behulp van een endoscoop, hoe relevant ook voor onderzoek naar en behandeling van tumoren in bijvoorbeeld darm en luchtwegen, is geen onderwerp van dit overzicht.

Cruciaal voor de toepasbaarheid van een techniek is het onderscheidend vermogen ervan: in hoeverre zijn twee naast elkaar gelegen punten nog te onderscheiden en welke schakering in helderheid is nog te detecteren. Daarnaast kan het ook nuttig zijn om het verloop in de tijd goed te kunnen volgen. Talrijk en uiteenlopend zijn de middelen die in de loop van de tijd zijn gebruikt om het oplossend vermogen te beïnvloeden en te verbeteren. Voorbeelden zijn het aanpassen van de emulsie van films of het verkleinen van detectoren gebruikt voor het meten van straling, het gebruik van beeldversterkers, het toedienen van stoffen die het contrast verhogen, het combineren van onder verschillende hoeken gemaakte beelden tot een drie-dimensionaal beeld of van beelden verkregen met verschillende technieken.

Beeldvormende technieken worden ingezet bij zowel diagnostiek (en screening) en behandeling van kanker. Bij de behandeling kan onderscheid gemaakt kan worden in verschillende fasen: het bepalen van de ontwikkeling van een gevonden tumor (stadiëring), ter ondersteuning voor of tijdens het uitvoeren van ingrepen (geleiding of planning), voor het beoordelen van het effect van de behandeling (evaluatie) en daarna om eventuele terugkeer van tumoren te signaleren (controle). Niet iedere nu beschikbare techniek is geschikt voor toepassing in elk van deze fasen. Zo zijn ingrijpende en complexe onderzoeken ongeschikt voor screening, en wil men bijvoorbeeld het effect

van een bestraling evalueren dan gaat in principe de voorkeur uit naar technieken die het functioneren van tumorweefsel in beeld brengen.

Technieken zijn hierna gegroepeerd in röntgenonderzoek, waarbij afzonderlijk aandacht wordt besteed aan computertomografie (CT), nucleair geneeskundige (NG) diagnostiek met positron-emissie-tomografie (PET) als speciaal aandachtspunt, magnetic resonance imaging (MRI), en echografie. De vaststelling van de huidig aanbevolen diagnostische technieken is voor een belangrijk deel gebaseerd op het Diagnostisch Kompas 1999/2000 (van Leusden, 1999).

### **2.1.1 Röntgenonderzoek**

Bij de klassieke röntgenbeeldvorming wordt de straling die door de patiënt heendringt in een speciale cassette door een fluorescerend scherm geabsorbeerd en omgezet in zichtbaar licht. Dit belicht een film die tegen het scherm aanligt en na ontwikkeling een foto oplevert. Voortdurende verbeteringen van de filmkwaliteit en aanpassingen van schermkarakteristieken hebben geleid tot een variatie aan film-schermcombinaties, ieder met een specifiek toepassingsgebied. Een eenvoudig voorbeeld van een dergelijke ontwikkeling is de nu in de regel toegepaste combinatie van twee schermen met daartussen een film met dubbelzijdige emulsie ter vervanging van een enkelzijdig systeem. Bij verdenking op tumorvorming is de klassieke röntgenbeeldvorming in veel gevallen nog steeds het eerst toegepaste diagnosemiddel. Ook bij bevolkingsonderzoek naar borstkanker worden röntgenopnamen gemaakt.

Om de structuur van weke weefsels beter te kunnen weergeven wordt vaak gebruik gemaakt van contraststoffen die de straling sterk absorberen. Zo worden de vaatvorming in tumorweefsel en het effect van een behandeling op de doorbloeding in beeld gebracht door jodiumverbindingen in de bloedbaan te brengen, en de darmwand wordt zichtbaar door inbrengen van een bariumsulfaat-suspensie en lucht in het darmlumen. In het bevolkingsonderzoek naar darmkanker bijvoorbeeld dat in de VS is opgezet, is de barium-contrast-opname een van de vier aanbevolen screeningmethoden.

De stap naar een digitaal beeld bestond in eerste instantie uit vervanging van de film-scherm cassette door een fosforplaat die de energie van de opvallende straling tijdelijk vastlegt. De vervolgens in de vorm van licht uitgezonden energie wordt omgezet in een digitaal signaal dat in de computer wordt opgeslagen. Voordelen van deze techniek zijn dat de plaat steeds opnieuw gebruikt kan worden, minder gebonden is aan een specifieke toepassing zoals de diverse film-scherm combinaties en vooral mogelijkheden biedt voor digitale opslag en communicatie, en elektronische beeldbewerking. Op dit ogenblik treffen veel ziekenhuizen voorbereidingen om over te stappen van het afdrukken van het digitale beeld op film naar een geheel digitale infrastructuur.

De stap naar een dynamisch beeld gebeurt door inzetten van een beeldversterker (fluoroscopie). De doorvallende röntgenstraling wordt in een aantal tussenstappen omgezet in een videobeeld. Fluoroscopie kent voor de hier besproken aandoeningen geen andere toepassingen dan het ondersteunen van ingrepen, zoals het geleiden van

het nemen van een biopsie en het simuleren van bestralingsvelden. Deze en voorgaande stralingstoepassingen zijn gericht op het afbeelden van de structuur van weefsels en organen.

Aanpassingen van eigenschappen van de stralingsbron die in de loop der jaren zijn uitgevoerd betreffen onder andere het verminderen of wegvangen van straling met energieën die niet bijdragen aan een goede beeldkwaliteit, maar wel aan de schadelijke dosis voor de patiënt, en het beter afvoeren van de warmte die ontstaat bij het genereren van de stralenbundel.

### **2.1.2 Computertomografie**

Met de introductie van de computertomografie (CT) begin jaren '70 ontstond de mogelijkheid 3-dimensionale röntgenbeelden te genereren. Bij deze techniek draaien de röntgenbuis, die een waaivormige bundel uitzendt, en een rij detectoren tegenover elkaar om de patiënt heen terwijl voortdurend de doorvallende straling wordt gemeten. Uit de gemeten waarden reconstrueert de computer vervolgens een dwarsdoorsnede. Samenstellen van opeenvolgende doorsneden levert een 3-dimensionaal beeld. In de beginperiode stonden verschillende samenhangende problemen het maken van gedetailleerde of uitgebreide opnamen in de weg: de bescheiden mogelijkheden om grote hoeveelheden data snel te verwerken en op te slaan, de prijs en grootte van de detectoren, de warmteontwikkeling van de röntgenbuis en de omvang van de roterende onderdelen. De ontwikkelingen in de elektrotechniek en informatica hebben geleid tot het voortdurend opvoeren van de snelheid en het verbeteren van de beeldkwaliteit. Een voorbeeld van een aanpassing die de scansnelheid verhoogde, is de overgang van stapsgewijze scannen van dwarsdoorsnedes naar continu scannen terwijl de patiënt langzaam door het scanveld schuift ('spiraal'- of 'volume'-scan). Het naast elkaar plaatsen van verschillende rijen detectoren is de recentste stap in de ontwikkeling van CT, waardoor de scansnelheid nog verder kan worden opgevoerd (zie 3.1.1). Met de nu beschikbare spiraal-CT-apparaten wordt één snede in ongeveer één seconde gescand en bijvoorbeeld de gehele borstkas in circa 30 seconden. Eén van de voordelen van een hoge scansnelheid is dat de ruis als gevolg van beweging van de patiënt minder wordt en het beeld dus scherper. Terwijl een CT-scan 10 jaar geleden enkele tientallen beelden opleverde, genereert een multidetector spiraal CT anno 2000 honderden beelden per scan en, naar verwachting, duizenden over enkele jaren. Het beheersen van deze informatiestroom is dan ook een belangrijk aandachtspunt (Seynaeve & Broos, 1995).

Belangrijk voordeel van het maken van dwarsdoorsnedes is dat organen niet, zoals bij conventioneel röntgenonderzoek, over elkaar geprojecteerd worden. Daarom bijvoorbeeld heeft CT (en MRI) het klassieke röntgenonderzoek vrijwel verdrongen bij onderzoek van schedel en wervelkolom als inzicht vereist is in de structuur van de ingesloten weke delen. Het maken van 3-D beelden leidt daarnaast tot een betere ruimtelijke omschrijving van een aandoening waardoor een meer accurate keuze en planning van therapie mogelijk is. Dit kan dan bijvoorbeeld weer resulteren in verkorting van een ingreep en een minder uitgebreide en kortere anesthesie.

CT kent vooral toepassingen die therapie van long-, darm- en prostaatkanker ondersteunen, na de eerste vaststelling ervan, en wordt tot op heden slechts op enkele plaatsen gebruikt in het geval van borstkanker. Naar verwachting zal dit laatste de komende jaren steeds meer gebeuren. CT wordt onder andere gebruikt voor geleiding van interventies en voor het beoordelen van de respons van een tumor na bestraling. Zoals bij conventioneel röntgenonderzoek gaat het ook hier vooral om structuuronderzoek. Ook bij CT is het gebruik van een contrastmiddel vaak nodig om de verschillende weke weefsels beter van elkaar te onderscheiden.

### 2.1.3 Nucleair geneeskundige (NG) diagnostiek

Bij NG-diagnostiek worden beelden gemaakt van de verdeling in het lichaam van een radioactief gemerkte 'speur'-stof (radiofarmacon), die via de mond of de bloedbaan is ingebracht. Dit gebeurt met een gammacamera die de uitgezonden straling registreert en omzet in een beeld. Op welke plaats de stof zich ophoopt, is functie van de eigenschappen ervan en van de stofwisseling van het te onderzoeken weefsel. Deze vorm van diagnostiek verschaft dus vooral functionele informatie (Bhatnagar et al., 2000). NG-diagnostiek vindt vooral toepassing in de latere fasen van de kankerbestrijding (stadiëring, therapie-evaluatie en recidief-detectie) (Chiti et al., 1999).

Ontwikkelingen hebben betrekking op twee aspecten: 1) het vergroten van de specificiteit van de interactie met fysiologische processen door toepassen van nieuwe speurstoffen (radionucliden zowel als dragermoleculen) en 2) het verbeteren van beeldregistratie en verwerking. Een voorbeeld van het eerste aspect, relevant voor de kankerbestrijding, is het gebruik van radioactief gemerkt glucose voor het lokaliseren van tumorcellen (zie 2.1.4) en een voorbeeld van het tweede aspect is de toepassing van één tot vier camera's die om de patiënt heen kunnen bewegen. Hierdoor kan de verdeling van de speurstof in drie dimensies worden afgebeeld net zoals bij CT. De techniek heet naar analogie van CT dan ook 'Single Photon Emission Computer Tomography' (SPECT).

Een meldenswaardige ontwikkeling in het voorbije decennium, onder meer van belang voor de stadiëring van borstkanker, is de sentinel node procedure of schildwachtklierscintigrafie. Door inspuiten van een radioactieve stof (colloïdaal  $^{99m}\text{Tc}$ ), meestal in combinatie met een kleurstof (isosulfaan blauw) ter plaatse van het gezwel wordt de eerste lymfeklier bepaald waarop het gezwel draineert en waarin uitzaaiingen vanuit de primaire tumor naar verwachting het eerst optreden (Blokland & Wiarda, 2000). Biopsie van de klier, gelokaliseerd en operatief verwijderd dankzij de speurstoffen, bepaalt dan welke vervolgonderzoeken en behandeling vereist zijn. De ingreep wordt met deze techniek ingeperkt omdat niet alle naburige klieren verwijderd en onderzocht hoeven te worden. Deze procedure, oorspronkelijk geïntroduceerd ter bepaling van het ziektestadium bij patiënten met melanoom, wordt beschouwd als de meest waardevolle prognostische indicator bij vroegtijdig ontdekte tumoren (Bachleitner & Gnant, 2000; Jansen, 2000; Wood, 1999) en een richtlijn voor toepassing ervan is opgesteld (Roumen et al., 2000). De techniek wordt ook toegepast voor andere vormen van kanker die in eerste instantie uitzaaien naar de lymfeklieren.

*Tekstblok 2.1: geschikte speurstoffen*

Een speurstof is geschikt indien sprake is van snelle wisselwerking met een voor tumoren specifiek proces. Verder moet de straling makkelijk meetbaar zijn, en – om de stralingsbelasting te beperken – niet te lang aanhouden. De nuclide moet dus weer snel worden uitgescheiden of vervallen. Nucliden die op dit ogenblik gebruikt worden bij de diagnostiek van tumoren zijn technetium-99m (gebruikt voor schildwachtlier- (zie hierna) en darm- en longonderzoek), gallium-67 (long) en thallium-201 (long, borst), jodium-131 (long) en indium-111 (darm en long). De toegediende verbindingen van deze nucliden zijn anorganische of relatief eenvoudige, synthetische organische verbindingen. Ze binden aan specifieke structuren op de celmembraan van tumorcellen of brengen afwijkingen in de stofwisseling ervan in beeld. De halfwaardetijd van de nucliden, die aangemaakt worden met behulp van cyclotrons of kernreactoren, varieert tussen 6 uur ( $^{99m}\text{Tc}$ ) en 8 dagen ( $^{131}\text{I}$ ) [Blokland & Wiarda, 2000].

**2.1.4 Positron emissie tomografie (PET)**

PET maakt gebruik van nucliden die een positron uitzenden. Dit deeltje versmelt met een elektron waarbij twee fotonen ontstaan die gelijktijdig en in tegengestelde richting worden uitgezonden. Een PET-camera bestaat uit een ring van detectoren. De activiteit bevindt zich dus op de verbindingslijn tussen twee detectoren die tegelijkertijd een foton registreren. Uit dergelijke informatie stelt de computer de verdeling vast van de nuclide in een dwarsdoorsnede van de patiënt aan wie de nuclide is toegediend. Het gebruik van meerdere ringen levert 3D-informatie op. PET is qua techniek analoog aan SPECT maar gebaseerd op nucliden met specifieke fysische eigenschappen. Met PET kan een betere resolutie en signaal/ruis verhouding bereikt worden dan met SPECT.

Een praktisch nadeel van deze techniek is de korte halveringstijd van de meeste toepasbare isotopen. Zo heeft fluor-18, de tot nu toe meest gebruikte PET-nuclide, een halfwaardetijd van 110 minuten, wat nog lang is in vergelijking met sommige andere nucliden die voor PET-onderzoek in aanmerking komen. De aanwezigheid van een deeltjesversneller nabij de plaats van toepassing en een nauwkeurige afstemming tussen productie en gebruik zijn dus vereisten, wat niet het geval is bij de eerder genoemde nucliden die in de NG gebruikt worden (zie 2.1.3), die in grotere productie-eenheden gemaakt en met vaste regelmaat aan ziekenhuizen geleverd kunnen worden. Omdat daarnaast de prijs van een PET-camera plus toebehoren behoorlijk hoog is, wordt er in Nederland nog maar weinig gebruik van gemaakt. Hierbij moet worden aangemerkt dat ook met een aangepaste SPECT-camera PET-nucliden kunnen worden gedetecteerd, zij het met lagere resolutie. De Nederlandse overheid heeft de meerwaarde van PET als diagnostisch hulpmiddel nog niet erkend, zodat de ziekenhuizen deze faciliteit op dit ogenblik uit eigen middelen financieren. In de VS is gebruik van PET wettelijk goedgekeurd, onder andere voor diagnostiek van long- en darmkanker (Bar Shalom et al., 2000; Health and Human Services Dept., 2000).

De eerste PET-onderzoeken werden uitgevoerd rond 1980. De grote doorbraak van PET kwam, toen men ontdekte dat het al jaren bekende fluor-18 gemerkte glucose (FDG) zeer geschikt is voor detectie van tumoren. Basis voor de methode is het feit dat tumoren een grotere energiebehoefte hebben dan het omliggende normale weefsel door hun hogere groeisnelheid en veel minder efficiënte energiehuishouding. Hun aanwezigheid kan bijgevolg worden afgeleid uit een verhoogde opname van radioactief gemerkt glucose. PET is daarmee een typisch voorbeeld van functie-onderzoek (Marom et al., 2000; Pruijm, 2000; Young et al., 1999). Voor SPECT is er geen analoog radiofarmacon beschikbaar, wat deels het huidige succes van PET verklaart. FDG-PET wordt superieur aan CT en MRI geacht voor het opsporen van regionale lymfekliermetastasen bij bronchuscarcinoom, lokaalrecidief bij coloncarcinoom en responseevaluatie bij radiotherapie (Blokland & Wiarda, 2000).

### **2.1.5 Magnetic resonance imaging (MRI)**

MRI is een vrij jonge diagnostische techniek die zijn intrede deed rond 1980. Een MRI apparaat bestaat uit een cilindrische (supergeleidende) magneet, waarin de patiënt zich bevindt, en instrumenten voor het opwekken en registreren van gepulste radiogolven. Deze golven verstoren de oriëntatie van waterstofatomen die zich richten onder invloed van het magneetveld. Op basis van het signaal dat de atomen uitzenden als ze zich na een puls opnieuw ordenen en dat mede afhangt van de chemische structuur waarin ze zich bevinden, wordt de verdeling ervan in beeld gebracht. Dit betekent dat vooral de structuur van weke delen, waarin veel water en vet aanwezig is, zichtbaar wordt. Net zoals bij CT zijn met MRI doorsnedes van de patiënt af te beelden en te combineren tot 3D-afbeeldingen. Het is echter niet noodzakelijk dat het scanvlak bij deze techniek loodrecht op de lengte-as van de patiënt staat. Welke weefsels duidelijk zichtbaar zijn, kan worden beïnvloed door wijzigen van het magneetveld en het radiofrequente signaal, maar ook door contrastmiddelen toe te dienen die het magneetveld verstoren (Kuriashkin & Losonsky, 2000; Wallis & Gilbert, 1999).

Ook wijzigingen in waterstofconcentratie samenhangend met wijziging in doorbloeding zijn met MRI in kaart te brengen, wat betekent dat met deze techniek bepaalde functie-onderzoeken mogelijk zijn (fMRI). De eerste fMRI-toepassingen (in het kader van hersenonderzoek) dateren van het begin van de jaren '90. De introductie rond 1997 van krachtige apparaten met een korte tunnel betekende de start van de ontwikkeling van MRI-geleide interventies (Clarisse et al., 1999). Het feit dat MRI al deze mogelijkheden biedt, heeft er toe geleid dat vrijwel ieder ziekenhuis in Nederland nu een MRI-apparaat in huis heeft en de toepassing ervan naar verwachting in de toekomst zeer sterk zal toenemen. Bijkomend voordeel van MRI-onderzoek is dat, voor zover bekend, er geen schadelijke effecten aan verbonden zijn, mits de patiënt vrij is van metaal.

### **2.1.6 Onderzoek met ultrageluid**

Onderzoek met ultrageluid of echografie is gebaseerd op het feit dat ultrageluid op verschillende wijze wordt verstrooid of weerkaatst door weefsels waarin het geluid zich, onder andere als gevolg van verschillen in dichtheid, anders voortplant. Uit de intensiteit van de weerkaatste signalen en de tijd tussen zenden en ontvangen wordt het beeld gegenereerd. Overgangen tussen weefsels die sterk van elkaar verschillen in akoestische eigenschappen zijn met deze techniek niet goed af te beelden, zodat echografie ongeschikt is voor long- en botonderzoek. Tot op heden worden in hoofdzaak 2-D afbeeldingen (doorsnedes) gemaakt van onderzochte structuren.

De veelal compacte ultrageluidsbron (transducer) fungeert tevens als detector van het echo-sigitaal. De vormgeving van de transducer bepaalt het gezichtsveld en is functie van het uit te voeren onderzoek. Sommige zijn zo klein dat ze aangewend kunnen worden voor onderzoek van of via lichaamsholten of van bloedvaten (Von Birgelen et al., 1999). Zo kan bij verdenking op prostaatkanker een echo worden gemaakt met een transducer ingebracht in de endeldarm eventueel gevolgd door echogeleide biopsie (Durkan & Greene, 2000). Ook bij het implanteren van jodium-125 bronnetjes (zie 2.2.1) in de prostaat wordt voor beeldvorming van echografie gebruik gemaakt.

Echografie kan een nuttige aanvulling vormen op röntgenonderzoek, bijvoorbeeld voor het onderscheiden van cysten en solide tumoren in de borst die met mammografie vaak moeilijk te onderscheiden zijn (Zonderland, 2000).

De medische toepassing van de (kleuren) Doppler echografie is circa één decennium oud. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het feit dat de golflengte van een uitgezonden signaal verandert bij reflectie op een bewegend oppervlak, bijvoorbeeld een rode bloedcel in een ader. Deze golflengte wijzingen worden vertaald in verschillende kleuren en, in dit concrete voorbeeld, gebruikt om de stroomsnelheid van het bloed en de doorbloeding van weefsels in beeld te brengen. Daarmee is ook echografie een techniek die mogelijkheden biedt voor zowel structuur- als functie-onderzoek.

Echografie leent zich nadrukkelijk voor herhaald en snel onderzoek omdat de mobiele en in vergelijking met andere beeldvormende technieken goedkope apparatuur flexibel en snel is in te zetten, de diagnose tijdens het onderzoek gesteld kan worden, en onderzoek met ultrageluid – voor zover bekend – geen schadelijke effecten veroorzaakt.

Nadelen van echografie zijn dat signalen met hogere frequentie zorgen voor een betere ruimtelijke resolutie maar minder diep doordringen, dat het produceren van goede beelden een grote geoefendheid vraagt en dat beeldsequenties achteraf, door andere onderzoekers, vaak moeilijk te duiden zijn.

### **2.1.7 Beeldvormende technieken met behulp van straling per type tumor**

In voorgaande paragrafen is de stand van zaken per techniek belicht. In tabel 2.1 is per type tumor samengevat welke stralingstechnieken in Nederland in welk stadium van opsporing en behandeling overwegend worden toegepast. Het overzicht maakt vooral duidelijk dat het gehele spectrum aan beschikbare middelen in enige fase een plaats heeft verworven. Een nadere uitwerking is te vinden in 4.3.

Tabel 2.1: Courant toegepaste beeldvormende technieken in elk stadium van opsporing en behandeling van vier typen tumoren<sup>a</sup>.

Tumor in Fase van bestrijding	Borst	Long	Darm	Prostaat
Screening	Mammografie	–	–	–
Eerste diagnose	Mammografoe	X-borstkas	X-darm	Echo
Bevestigen	Echo / MRI	CT	–	–
Biopsie	Echo	CT	Echo	Echo
Therapie ondersteuning <sup>b</sup>	X / CT	NG <sup>c</sup> / X / CT	X / CT	X / CT / Echo <sup>d</sup>
Therapie evaluatie	–	CT / X-borstkas	Echo	–
Controle	Mammogram	X-borstkas	–	–

<sup>a</sup> Het stadiëringsonderzoek is niet in het overzicht opgenomen omdat hiervoor diverse technieken zullen worden ingezet afhankelijk van de plaats waar uitzaaiingen worden opgespoord of verwacht.

<sup>b</sup> X (röntgen) en CT worden voor alle aandoeningen onder andere gebruikt bij het simuleren van bestralingen

<sup>c</sup> Onderzoek met nucliden naar de doorbloeding en ventilatieverdeling van de longen voorafgaand aan longchirurgie (Chiti et al., 1999)

<sup>d</sup> CT bij tele- en brachytherapie en echo eventueel bij brachytherapie

#### Tekstblok 2.2: Invloed van automatisering

De beschikbaarheid van krachtige computers is essentieel voor het digitaliseren van de beeldvorming, voor 3-D beeldvorming, beeldanalyse en het beheersen van de gegenereerde informatiestroom. De eerste stap in het digitaliseren betreft dus enkel en alleen het individuele beeld. Een tweede stap betreft het samenvoegen van verschillende beelden tot een quasi 3D-beeld, en de derde stap is het combineren van beelden verkregen met verschillende technieken. Dit laatste kan door ‘handmatig’ schalen van digitale beelden uitgaande van anatomische oriëntatiepunten of van merkers die vóór de opname op de huid zijn aangebracht. Methoden om combineren van beelden te automatiseren zijn voor een beperkt aantal toepassingen, zoals voor stereotactische bestralingen, reeds jaren in gebruik, maar voor de meeste toepassingen nog in ontwikkeling.

Een laatste stap tenslotte is het geheel filmloos maken van het ziekenhuis: de stap van digitale beeldvorming naar het combineren van beelden, verslagen en patiëntgegevens die snel en onvoorwaardelijk beschikbaar zijn; de stap dus naar digitale communicatie (PACS, Picture Archiving and Communication System genoemd). De immer groeiende snelheid en opslagcapaciteit van digitale systemen en dalende prijzen leiden er toe dat op het gebied van digitale communicatie steeds meer mogelijk wordt. Advertenties en publicaties van Nederlandse ziekenhuizen die de overstap maken naar een filmloze radiologie-afdeling volgen elkaar in snel tempo op (Memorad, 2000; Gamma, 2000; Van Ooijen *et al.*, 2000). Efficiënter afhandelen van administratieve handelingen en een gelijktijdige en onmiddellijke beschikbaarheid van dezelfde informatie op meerdere plaatsen zijn belangrijke pluspunten van een dergelijk systeem. Afgezien van de kosten vormt het feit dat de ommezwaaai gemaakt moet worden in een ziekenhuis in bedrijf een drempel voor het implementeren van een PACS. Het groeiend gebruik van inherent digitale technieken zoals CT, MRI en SPECT die grote hoeveelheden gegevens genereren, en de wens om beelden verkregen met verschillende technieken te combineren, vormen een extra stimulans om de overstap naar een PACS te maken.



## 2.2 Therapie

### 2.2.1 Radiotherapie

Radiotherapie is gebaseerd op het feit dat hoogenergetische straling celstructuren beschadigt – wat bij hoge doses leidt tot celdood – en dat sterk delend weefsel, zoals tumorweefsel, gevoeliger is voor straling dan normaal groeiend weefsel. Radiotherapie omvat het bestralen van een orgaan of weefsel, ofwel uitwendig, met een apparaat dat ioniserende straling uitzendt (*teletherapie*), ofwel met op of in het lichaam (lichaams-holte) aangebrachte, ingesloten radioactieve bronnen (*brachytherapie*).

Bij uitwendige bestraling, veelal van diepgelegen tumoren, wordt de patiënt bestraald met een omschreven doordringende bundel fotonen, elektronen of protonen afkomstig van versnellers, met fotonen uit  $^{60}\text{Co}$ -bronnen (nu niet meer in Nederland toegepast) of met neutronen afkomstig uit een reactorkern. Bestraling met neutronen of protonen vereist complexere faciliteiten en worden voorsnog niet op grote schaal toegepast (zie 3.2.3).

Bij het inbrengen van ingesloten radioactieve bronnen gaat het om straling met een geringe doordringdiepte (bèta-bronnen of zwakke gammastralers) bedoeld om de belasting van nabij gelegen gezond weefsel te beperken. Hoe langdurig en intens de bestraling moet zijn en welke bronnen waar ingebracht moeten worden, bepaalt men door de dosisverdeling voor verschillende combinaties van bundels of verschillende posities van stralingsbronnetjes te berekenen en per situatie passend te maken.

Het onderzoek ter verbetering van methoden en middelen is er vooral op gericht om de dosis in de tumor te verhogen en het omliggend weefsel maximaal te sparen. Dit gebeurt door de vorm van de bundel zoveel mogelijk aan te passen aan de vorm van de tumor ('conformatietherapie'). Hierdoor stijgt de kans om de tumor onder controle te krijgen en verminderen de neveneffecten, wat zowel de overlevingsduur als de kwaliteit van leven ten goede komt. Door te kiezen voor een stralingsbundel met een andere energie of een andere radioactieve bron wordt de mate waarin de straling doordringt in het lichaam, en dus de verdeling van de stralingsdosis over gezond en ziek weefsel, beïnvloed. Voorkómen van een te hoge belasting van gezond weefsel gebeurt bij teletherapie ook door de tumor vanuit verschillende richtingen te bestralen. Hierdoor kan de tumor effectiever bestraald worden, wordt de straling die gezond weefsel treft over een groter volume verdeeld, en de schade per volume-eenheid gezond weefsel dus kleiner waardoor het zich gemakkelijker herstelt.

In tegenstelling tot bijvoorbeeld een chirurg die bij het uitvoeren van een operatie zich mede laat leiden door eigen waarneming, is de radiotherapeut voor het plannen en uitvoeren van een behandeling steeds voornamelijk aangewezen geweest op resultaten van beeldvormende onderzoeken. Deze interactie tussen beeldvorming en behandeling is in de loop der jaren steeds intensiever geworden. Hieraan dragen verschillende factoren bij: verbeterde beeldvorming (die beter omschrijven van het te bestralen gebied mogelijk maakt), het digitaliseren ervan (wat betere toepassing in computerplanningssystemen mogelijk maakt) en de toenemende rekenkracht van computers (waardoor de dosisverdeling die samenhangt met complexere bestralingspatronen

sneller berekend kan worden). Daarnaast zijn camera's ontwikkeld waarmee positiewijzigingen van de patiënt en/of de tumor ten opzichte van de stralenbundel, bijvoorbeeld als gevolg van ademen of verplaatsen, voortdurend kunnen worden gecontroleerd ('electronic portal imaging'), waarna de bestraling kan worden aangepast (Wong et al., 1999). Deze on-line beeldvorming zal steeds meer in de plaats komen van het maken van röntgenfoto's tijdens de behandeling, dat alleen controle achteraf toelaat. In 1999 beschikte ongeveer de helft van de versnellers over een dergelijke camera (Vietsch & de Zwart, 2000).

Er wordt met rechthoekige velden bestraald of de vorm van de stralenbundel wordt toegesneden op de vorm van het te bestralen gebied door op maat gesneden afschermingsmateriaal tussen de patiënt en het apparaat te plaatsen. Daar waar voor de bestraling van mamma-tumoren geen complexe afscherming vereist is, omdat met een zijdelings langs het lichaam gerichte bundel treffen van andere weefsels wordt voorkomen, is beschermen van gezond weefsel bij diepliggende tumoren – zoals rectum en urineleider bij prostaatbestraling – minder eenduidig te realiseren. Nu wordt zo mogelijk gebruik gemaakt van een 'diafragma' (een multileaf collimator (MLC)) opgebouwd uit afzonderlijk instelbare lamellen, dat voor de uittree-opening van de stralenbundel wordt aangebracht. Nieuwe bestralingstoestellen worden hier standaard mee uitgerust. In 1999 beschikte reeds 43% van de versnellers over een MLC. Daarnaast werkt men niet alleen aan het ruimtelijk beter omschrijven van de bestraling, maar ook met de verdeling van de dosis in de tijd ((hyper-)fractionering) wordt geëxperimenteerd en uiteraard ook met het gelijktijdig inzetten van verschillende therapeutische technieken (combinatietherapie).

Een brachytherapie behandeling bestaat uit het aanbrengen in of nabij het tumorweefsel van één of meer naalden of katheters, intra-operatief of geleid door echografie of fluoroscopie. Via deze naalden of katheters worden minuscule stralingsbronnetjes permanent geïmplanteerd (meestal bronnetjes met  $^{125}\text{I}$  en  $^{103}\text{Pd}$ ) of tijdelijk aangebracht, soms niet langer dan enkele minuten (vaak  $^{192}\text{Ir}$ ). Permanent implanteren gebeurt bijvoorbeeld bij behandeling van prostaatkanker (Schelhammer et al., 2000; Sharkey et al., 2000; Vicini et al., 1999). Bij herhaling gedurende korte tijd aanbrengen van bronnetjes wordt op dit ogenblik toegepast bij borstkanker (Hammer et al., 1999; Manning et al., 2000; Moreno et al., 2000; Vrieling et al., 1999), long- (Langendijk et al., 2001; Marsiglia et al., 2000; Muto et al., 2000) en prostaatkanker (Andreopoulos et al., 1999; Vicini et al., 1999). Door een dosisschatting uit te voeren aan de hand van (CT-)beelden van de geplaatste naalden of katheters wordt de behandeling geoptimaliseerd (Mate et al., 1998; Senan et al., 2000). Daarnaast heeft de ontwikkeling van computergestuurde apparaten waarmee automatische nalading en verwijdering van bronnetjes via de katheters mogelijk zijn, nauwkeurige uitvoering van de bestraling bevordert. Deze automatische lading van bronnen voorkomt bovendien onnodige blootstelling aan straling van medisch personeel.

## 2.2.2 Nucleair geneeskundige therapie

Deze vorm van therapie omvat het inwendig bestralen van kwaadaardig weefsel door toedienen van microsferen of farmaca gemerkt met radioactieve stoffen of van gemerkte afweerstoffen (radio-immuno-therapie) die zich specifiek in het te bestralen weefsel ophopen. Een radiofarmacon moet aan tal van voorwaarden voldoen om in aanmerking te komen voor deze vorm van therapie. Er moet sprake zijn van een specifieke en snelle wisselwerking met een proces of molecule kenmerkend voor het te behandelen weefsel en het farmacon moet langdurig en nadrukkelijk opgenomen worden in het volledige doelvolumen. Tenslotte moet de straling niet te ver doordringen zodat de invloed ervan zoveel als mogelijk beperkt blijft tot het te behandelen doelvolumen. Slechts weinig verbindingen voldoen op dit ogenblik aan deze voorwaarden. De enige op dit ogenblik courant met radiofarmaca ( $^{131}\text{I}$ ) behandelde tumor betreft het schildklier carcinoom (een paar honderd gevallen per jaar (Brugmans & Lembrechts, 2001)).

## 2.2.3 Overige vormen van stralingstherapie

Naast de hierboven behandelde gevestigde technieken is er een aantal niet frequent uitgevoerde, nog niet geheel gevalideerde of experimentele toepassingen zoals hyperthermie en boron neutron capture therapie die integraal behandeld worden in het hoofdstuk over nieuwe ontwikkelingen.

## 2.3 Conclusies

### *Beeldvorming*

- Tal van nieuwe beeldvormende technieken hebben gedurende het voorbije decennium het ontwikkelingsstadium verlaten en een plaats gekregen in de klinische praktijk. Voorbeelden zijn de echografie die vandaag de dag vaak toegepast wordt bij onderzoek naar borst-, prostaat- of darmkanker, MRI dat wordt ingezet voor aanvullend onderzoek bij verdenking op prostaat- of borstkanker en vooral ook CT.
- De meest frequent toegepaste beeldvormende technieken zijn diegene die de structuur van weefsels in beeld brengen. De belangstelling voor technieken die het functioneren van weefsels in beeld brengen neemt voortdurend toe. De opkomst van PET als diagnostisch middel is een sprekend voorbeeld van deze trend.

### *Therapie*

- In de stralingstherapie heeft zich geen diversificatie voorgedaan in courant toegepaste technieken gebaseerd op uiteenlopende fysische principes, zoals te zien bij de beeldvormende technieken. Teletherapie is de meest toegepaste techniek indien voor bestralen wordt gekozen. Brachytherapie en nucleair geneeskundige therapie kennen vooralsnog een beperkt aantal specifieke toepassingen.
- Recente ontwikkelingen in de teletherapie betreffen vooral een verfijning van de bestaande techniek. Deze verfijning is mogelijk dankzij betere beeldvorming, het beschikbaar komen van hulpmiddelen om de bundel flexibeler vorm te geven, en

het combineren van straling met chirurgie en chemotherapie. Daarnaast zijn computeroptimalisatie van de bestraling en het combineren van CT (voor dosisberekening) en MRI (voor anatomie) steeds meer algemeen gangbaar. Ook de ontwikkeling in de nucleair geneeskundige therapie is gekenmerkt door een door beeldvorming ondersteunde verfijning van de techniek.

- Het automatiseren van het plaatsen en verwijderen van bronnen voor brachytherapie betekende een grote stap voorwaarts voor deze vorm van behandeling.

### 3 TOEKOMSTVERWACHTINGEN

#### 3.1 Diagnostiek

In deze paragraaf worden in eerste instantie de grote lijnen behandeld die in de ontwikkeling van beeldvormende technieken zijn te onderscheiden. Daarna worden, per groep diagnostische technieken voorbeelden gegeven van ontwikkelingen relevant voor de aandoeningen die onderwerp zijn van dit rapport.

Zoals geconcludeerd in het voorgaande hoofdstuk hebben tal van nieuwe technieken gedurende het voorbije decennium het ontwikkelingsstadium verlaten. Voorbeelden zijn de toevoeging van de derde dimensie aan het beeld en het filmloos inrichten van radiologie- en radiotherapie-afdelingen. Deze faciliteiten zijn nog geen gemeengoed geworden en de eerstvolgende jaren zullen dan ook gekenmerkt worden door het steeds breder implementeren ervan.

Drijvende kracht achter tal van verbeteringen in de diagnostiek zijn de ontwikkelingen in micro-elektronica en informatie- en communicatietechnologie. Een snelle registratie van gedetailleerde beelden en het probleemloos bewerken, opslaan en raadplegen ervan zijn alleen mogelijk dankzij de beschikbaarheid van krachtige computers, goedkope opslagmedia en complexe analyse-software. Verdere ontwikkelingen hierin, zoals 'image post processing' en 'computer aided diagnosis', zijn gericht op het faciliteren van de radioloog bij het selecteren en interpreteren van de overvloed aan informatie. Niet het verwerven van gegevens maar het verwerken ervan wordt immers een beperkende factor. Onderwerp van studie is bijvoorbeeld door de computer ondersteunde diagnose bij borstkankeronderzoek (Boccignone et al., 2000; Gilhuijs et al., 1998; Highnam et al., 1999; Leichter et al., 2000). Het creëren van mogelijkheden voor consultatie en diagnose op afstand valt ook in deze categorie ontwikkelingen (Kunkler et al., 1998; Simonetti et al., 1998). Een ander rapport uit deze serie gaat hier dieper op in (Vlaskamp et al., 2001).

Naast de voorgaande eerste ontwikkeling betreft een tweede trend het combineren van technieken die de structuur van weefsels belichten met technieken die hun functie in beeld brengen, of waarmee meerdere functies gelijktijdig onderzocht kunnen worden. Dit gebeurt voornamelijk met het oog op het goed lokaliseren van de aandoening of het voorbereiden of evalueren van de therapie. In zijn meest uitgesproken vorm leidt dit combineren tot het fysiek integreren van twee apparaten. Zo zijn er zeer recent enkele hybride apparaten op de markt gekomen waarin een PET-scanner en een CT-scanner zijn gecombineerd (Casey, 2000), en er wordt gewerkt aan het combineren van PET en SPECT (Kuikka et al., 1998).

De derde en misschien wel belangrijkste trend is het niet louter inzetten van beeldvormende technieken voor het stellen van de diagnose, maar ook, en steeds vaker, ter ondersteuning van de planning en de uitvoering van een behandeling (Miller, 1999). Kenmerkend is de inbreng van beeldvorming in de radiotherapie, waar deze interactie vanaf het eerste ogenblik bestond en in de loop der tijd steeds verfijnder is

geworden. Recente ontwikkelingen zijn erop gericht om het te bestralen gebied niet alleen tijdens het plannen steeds beter te omschrijven maar ook bij de behandeling, door de positie van de bundel voortdurend te controleren en te corrigeren (zie 3.2.1). Er is dus sprake van het veelvuldiger toepassen van dynamische of real-time beeldvorming.

De beschikbaarheid van kwalitatief hoogstaande real-time beeldvormende technieken heeft ook bijgedragen aan de ontwikkeling van beperkt invasieve ingrepen (interventieradiologie). Voorbeelden zijn het uitvoeren van echo-geleide puncties in het geval van verdenking op borst- of prostaatkanker of met CT in het geval van longkanker (Klein, 1999), en het implanteren van stralingsbronnen met ondersteuning van CT of echografie. Deze trend is ook nadrukkelijk waarneembaar bij de behandeling van andere aandoeningen (Brugmans & Lembrechts, 2001). Voorbeelden zijn hartkatheterisaties en het plaatsen van stents. Het voortschrijdend gebruik van beeldvorming tijdens ingrepen leidt dan ook tot een intensievere interactie tussen de afdelingen radiologie en heelkundige specialismen. Het is denkbaar dat bepaalde chirurgische ingrepen op termijn dusdanig direct door beeldvorming gestuurd kunnen worden dat de ingreep middels robotica-technieken kan worden uitgevoerd (Mack, 2001; Satava, 1999).

Verder zijn er nog een aantal consequenties die uit deze trends voortvloeien. De kwaliteit van de beelden verkregen door de verschillende technieken, zoals echografie of MRI, worden niet alleen steeds beter, maar de onderscheiden hulpmiddelen worden ook voor steeds meer toepassingen inzetbaar. Waar ze elkaar in eerste instantie vooral aanvulden, hebben ze nu soms een vrijwel gelijkwaardig onderscheidend vermogen voor diverse aandoeningen. In dat geval wordt de keuze voor een bepaalde beeldvormende techniek niet meer alleen bepaald door de klinische vraagstelling. Ook kosteneffectiviteit, patiëntspecifieke aspecten, zoals gevoeligheid voor bepaalde contraststoffen, of anderszins schadelijke neveneffecten van een onderzoek, zoals blootstelling aan ioniserende straling, spelen nu een rol bij het kiezen van de onderzoekstechniek.

Functie-onderzoeken zullen steeds belangrijker worden bij de screening van kanker en bij de therapie-evaluatie. Functiewijzigingen treden immers op en kunnen zichtbaar gemaakt worden vooraleer zich waarneembare veranderingen in structuur voordoen. Dit zou niet alleen betekenen dat NG-diagnostiek aan belang zouden winnen, maar ook dat bijvoorbeeld biochemische tests worden ingezet in de plaats van onderzoeken met ioniserende straling. Een voorbeeld is de opsporing van prostaatkanker door bepalen van prostaat-specifiek antigeen (PSA) in het bloed (Diamandis, 2000; Nash & Melezinek, 2000).

### **3.1.1 Radiodiagnostiek**

De snelheid en het oplossend vermogen van CT-apparaten blijven voortdurend toenemen. Enerzijds kunnen door naast elkaar plaatsen van verschillende detectoren gelijktijdig meerdere dwarsdoorsnedes van de patiënt gemaakt worden (multi-slice CT). Tal van fabrikanten kunnen op dit ogenblik dergelijke systemen leveren. Daarnaast heeft het vervangen van een detectorboog door een gesloten ring van detectoren tot gevolg

dat alleen de röntgenbron nog rond de patiënt moet worden bewogen (4e generatie CT-scanner) (Hopper et al., 1996; Seynaeve & Broos, 1995).

Dit betekent dat zich steeds nieuwe toepassingsmogelijkheden van CT aandienen. Zo kan een snelle scanner in principe worden ingezet bij interventies wat leidt tot een beter ruimtelijk inzicht dan bij fluoroscopie. Met CT kunnen immers 3D-beelden gemaakt worden in plaats van 2D-beelden. Daarnaast heeft de betere resolutie tot gevolg dat steeds meer naar substructuren wordt gekeken (bijvoorbeeld naar de ontwikkeling van de bloedvaten of de aanwezigheid van poliepen in de darm) en minder naar de algemene structuur (afwijkingen in dichtheid van weefsels). Een hogere scan-snelheid resulteert verder in een kortere onderzoeksduur. Zo vraagt een opname van de buik niet meer dan 20 seconden. Opnamen van patiënten die moeilijk stil kunnen liggen, zoals kinderen, of van de longen die bij het ademen bewegen, worden hierdoor steeds makkelijker.

De blootstelling aan straling bij CT-onderzoek is vele malen hoger dan bij klassiek röntgenonderzoek. Om toepassing van CT voor screening mogelijk te maken wordt er naar gestreefd om de stralingsdosis te verminderen zonder verlies aan informatie door minder beelden, gemaakt met een zwakkere bundel, met geavanceerde computertechnieken te analyseren (Gartenschlager et al., 1998; Takahashi et al., 1998). Een hoge scansnelheid en resolutie in combinatie met een lage dosis biedt perspectief voor het screenen van bevolkingsgroepen met een verhoogd risico op longkanker (Aberle et al., 2001; Jett, 2000; Dominiononi et al., 2000; Henschke, 2000), en darmkanker (Chaoui & Barish, 2001; Johnson & Dachman, 2000). Daarnaast vormt de beschikbaarheid van mobiele CT-apparaten een extra impuls om deze techniek voor uiteenlopende doeleinden op diverse afdelingen toe te passen (Butler et al., 1998; Greene, 2000).

De snelheid waarmee scans kunnen worden uitgevoerd en de kwaliteit van fluoroscopisch onderzoek worden onder andere bepaald door de eigenschappen van het detectormateriaal. Beproeven van nieuwe materialen voor het detecteren van de straling of het omzetten ervan in een digitaal signaal, zoals amorf silicium, vormt dan ook een belangrijk aandachtspunt (Kubo et al., 1999; Spahn et al., 2000).

### **3.1.2 Nucleair geneeskundige diagnostiek**

Experimenteel onderzoek op het gebied van de NG-diagnostiek richt zich op het sneller en vooral exclusiever markeren van bepaalde cellen of celstructuren. Aan deze vorm van diagnostiek zijn bij herhaling onbegrensde mogelijkheden toegedicht vanwege de in theorie grenzeloze variatie aan mogelijke gemerkte verbindingen. Gesteld wordt dat bij andere technieken zoals echografie, MRI en röntgenonderzoek de fundamentele principes van de beeldvorming uitgekristalliseerd zijn en alleen nog verfijningen te verwachten zijn (Hoh et al., 1997). Echter, de te overwinnen problemen bij het vinden van geschikte verbindingen zijn niet gering. Deze problemen zijn niet specifiek voor de NG-diagnostiek, maar vaak een nog veel grotere hindernis bij de ontwikkeling van NG-therapieën. Immers, bij therapie worden hoge doses toegediend die zo min mogelijk gezond weefsel dienen te treffen. Daarom worden ontwikkelingen en

problemen relevant voor diagnostiek én therapie behandeld bij therapie (3.2.2). Hier beperken we ons vooral tot enkele aanvullende opmerkingen over de toepassing van PET.

PET is een techniek die het mogelijk maakt functiewijzigingen zichtbaar te maken voordat wijzigingen in morfologie optreden, en uitsluitel te bieden waar structuuronderzoek twijfel laat bestaan. Dit pleit voor het inschakelen van PET in plaats van structuuronderzoek voor het lokaliseren van uitzaaiingen, bijvoorbeeld in de long (Pieterman et al., 2000), of voor het onderscheiden van littekenweefsel ontstaan na een tumorbehandeling van een opnieuw opduikende tumor, zoals bij darmkanker gebeurt (Hübner et al., 2000; Maublant et al., 1998). Met functie-onderzoeken zoals PET kan biopsie worden vermeden van weefsel dat omwille van afwijkende structuur onterecht als verdacht is aangemerkt. Dit feit wordt vaker als argument aangevoerd om deze relatief kostbare techniek verder te ontwikkelen en te benutten (Bombardieri et al., 1998; Flanagan et al., 1998; Mankoff et al., 2000). Omdat NG-technieken zoals PET iets zeggen over de stofwisselingskenmerken van een tumor, kunnen ze ook worden ingezet als voorspeller van de respons op een behandeling (Hoekstra et al., 2000; Kole et al., 1999; Nuutinen et al., 1999; Shields et al., 1998). Echter, omdat bijvoorbeeld ook ontstekingsweefsel FDG intensiever zal metaboliseren dan gezond weefsel, is FDG-PET geen erg specifieke techniek (Roberts et al., 2000; Shreve et al., 1999; Stumpe et al., 2000).

Van de talrijke PET-verbindingen die in onderzoek zijn, noemen we alleen de alternatieven voor FDG als indicator van weefsel met verhoogde metabole activiteit. Het zijn gemerkte bouwstenen van DNA (Kole et al., 1999; Mankoff et al., 1999) of van eiwitten (Kole et al., 1999; Nuutinen et al., 1999), die ook voornamelijk in delend weefsel zullen accumuleren. Overigens wordt ook gepoogd 'klassieke radionucliden' zoals  $^{123}\text{I}$  aan dergelijke bouwstenen te koppelen en toe te passen (Jager, 2001).

Met betrekking tot de 'klassieke' NG-diagnostiek tenslotte signaleren we twee trends. Vooreerst dat  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  steeds meer wordt aangewend in plaats van andere nucliden zoals  $^{67}\text{Ga}$  of  $^{201}\text{Tl}$ . Argumenten zijn de goede detecteerbaarheid, vlotte koppeling aan allerhande meer specifiek bindende farmaca en een geringere stralingsbelasting voor patiënt. Daarnaast wordt steeds meer gebruik gemaakt van synthetische gemerkte verbindingen die zich hechten aan specifieke receptoren (Medley & Vivian, 1997; Valkema et al., 1996).

### 3.1.3 MRI

Het toepassingsgebied van MRI groeit nog voortdurend en verwacht wordt dat MRI CT bij een aantal toepassingen zal verdringen. Belangrijk argument is het inherent superieure onderscheidend vermogen voor zachte weefsels van MRI (Wallis & Gilbert, 1999). In dit verband is dus vooral de inzet van MRI voor de bestrijding van darmkanker van belang (Beets Tan et al., 2000), waar het net zoals CT een middel voor screening zou kunnen worden (Fletcher & Luboldt, 2000). Een toekomstige rol bij onderzoek naar prostaat- en borstkanker is nog niet eenduidig aan te geven. MRI kan er meerwaarde hebben bij stadiëring en therapie-evaluatie of waar diagnostiek met ande-



re technieken geen uitsluitel biedt (Davis & McCarty, 1997; Ekici et al., 1999; Friedrich 1998; Scoggins et al., 1999). Bij longkanker is MRI niet aan de orde behalve voor detectie ervan buiten de longen. CT en MRI komen ook allebei in aanmerking als alternatief voor conventionele fluoroscopie bij interventies. Afwezigheid van ioniserende straling bij MRI is een pré omdat bij interventies de stralingsbelasting veelal bovengemiddeld is. Het succes van deze toepassing van MRI is mede afhankelijk van de ontwikkeling van geschikte niet ferromagnetische instrumenten, waar nodig voorzien van middelen om ze zichtbaar te maken. Voorbeelden zijn katheters met één of meer spoelen die radiogolven uitzenden (Dumoulin et al., 1993). Een bijzondere, experimentele vorm van therapie-ondersteuning is die bij onder andere hyperthermiebehandeling (zie 3.2.5), waar MRI wordt ingezet om temperatuurverschillen in beeld te brengen (Hall Craggs, 2000; Hynynen et al., 1996; Vimeux et al., 1999) en op die manier de lokale opwarming van weefsel te sturen.

Twee andere mogelijkheden van MRI zijn enerzijds het zichtbaar maken van de wijze van doorbloeding of wijzigingen hierin (MRA: magnetic resonance angiography en dynamische MRI) en anderzijds het in beeld brengen van de concentratie van bepaalde met tumorvorming te associëren chemische stoffen (MR spectroscopie). Laatstgenoemde techniek is gebaseerd op het feit dat het gedrag van waterstof in een magnetische veld functie is van de chemische binding ervan. Beide maken dat MRI van nut kan zijn voor detectie van tumoren (Heywang-Korunner et al., 2001; Koutcher et al., 2000; Leach, 2001) en therapie-evaluatie (Barentsz et al., 1999) of voor het volgen van de verdeling van een therapeutisch middel als gelijktijdig een contraststof (zie 3.1.5) wordt gegeven (Artemov et al., 2001). Met MRI worden structuren op een geheel andere wijze in beeld gebracht als bij röntgen- of NG-diagnostiek. Algemene toepassing van dergelijke beelden bij het stellen van een diagnose en communicatie hierover vraagt dan ook dat artsen kennis over de wijze van interpreteren verwerven. Het opbouwen van deze kennis bepaalt mede de snelheid waarmee gebruik van een techniek zoals MRI wordt ingevoerd.

#### **3.1.4 Echografie**

Recent zijn echografie-apparaten ontwikkeld waarmee 3-D beelden kunnen worden geproduceerd. Het beeld ontstaat door samenstellen van een reeks 2-D beelden die ieder gevormd zijn uit de echo van een signaal dat onder een andere hoek is uitgezonden. Daarnaast zijn oplossend vermogen en beeldkwaliteit verbeterd door gebruik te maken van (akoestische) lenzen, door het gelijktijdig uitzenden van verschillende frequenties en door het gescheiden registreren van echo's met verschillende frequentie afkomstig van één signaal ('harmonic imaging'). Door injecteren van reflecterende microscopische belletjes als contrastmiddel wordt een betere afbeelding van vaatweefsel gerealiseerd (zie 3.1.5). Deze aanvullingen en verfijningen maken dat de tendens om echografie, waarvan de voordelen ten opzichte van andere diagnostische technieken in 2.1.6 zijn beschreven, steeds meer toe te passen in alle fasen van de behandeling van borst-, prostaat- en darmkanker zich verder zal doorzetten. Enkele voorbeel-

den van onderzoeken waarin deze middelen worden getest zijn Fornage (2000), Hurnerlein et al. (1999) en Unal et al. (2000).

### 3.1.5 Contraststoffen

Om een beter beeld te verkrijgen worden vaak stoffen toegediend die het te onderzoeken weefsel nadrukkelijk opneemt of juist buitensluit en die zelf een signaal uitzenden of sterk interageren met het signaal afkomstig van het gebruikte apparaat. Radiofarmaca behoren in principe dus ook tot de contraststoffen maar zijn afzonderlijk behandeld in 2.1.3, 2.1.4 en 3.1.2. Contrastmiddelen worden vooral gebruikt om holtes in organen 'in te kleuren' (darmlumen, lymfeknoop, bloedvaten, etc.). Een belangrijke toepassing in de context van dit rapport is het in kaart brengen van de mate en wijze van doorbloeding van tumorweefsel. De laatste jaren is vooral vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van contraststoffen voor MRI en ultrageluid. Bij MRI gaat het naast ijzerverbindingen in hoofdzaak om verbindingen die het paramagnetische gadolinium bevatten. Deze laatste kunnen bovendien ook in aanmerking komen als contraststof bij röntgenonderzoek. Bij echografie betreft het microscopische belletjes die sterk interfereren met het ultrageluidsignaal en waarin eventueel ook een therapeutisch middel zou kunnen worden ingesloten. Het is de verwachting dat dit type contrastmiddel op termijn ook voor MRI en CT beschikbaar zal zijn. Te overwinnen problemen hadden en hebben te maken met een geringe stabiliteit van de belletjes en een onvoldoende zuiverheid en uniformiteit ervan. Toxiciteit en ongewenste binding kunnen uiteindelijk toepassing in de weg staan, of het nu gaat om belletjes of andere middelen. Meer details over de hier samengevatte ontwikkelingen op dit terrein zijn onder andere te vinden in Bonnemain (1998), Runge (1999), Scheidler & Reiser (2000) en Tilcock (1999).

### 3.1.6 Overige beeldvormende technieken

De tot nu toe beschreven ontwikkelingen hebben betrekking op technieken die op dit moment toegepast worden in de kliniek. In deze paragraaf wordt kort aandacht besteed aan twee technieken die dit stadium (nog) niet bereikt hebben en gebaseerd zijn op niet eerder besproken fysische principes. De eerste registreert het temperatuurpatroon van de huid en de tweede de infrarode of zichtbare laserstraling die door het te onderzoeken weefsel dringt of erdoor wordt gereflecteerd. Bij temperatuursregistratie gaat men er van uit dat hot spots een indicatie kunnen vormen voor abnormaliteiten. De meerwaarde van deze techniek, voorgesteld voor onderzoek naar borstkanker, wordt beperkt geacht en het gebruik als diagnostisch hulpmiddel wordt afgeraden (Canadian Association of Radiation Oncologists, 1998; Edell & Eisen, 1999).

Laser-'licht' wordt als diagnostisch middel op verschillende manieren toegepast. Gebruik maken van de doorvallende straling voor het maken van een afbeelding, analoog aan het röntgenonderzoek, is een eerste mogelijkheid. Omdat infrarood of zichtbaar licht niet diep in het lichaam doordringt, is het aantal denkbare toepassingen gelimiteerd. Eén onderzocht toepassingsgebied is de borstkankerscreening (Chacko & Singh, 2000; Franceschini et al., 1997; Tromberg et al., 2000). Voordelen die worden

genoemd zijn dat zonder het soms pijnlijke samendrukken van de borst en zonder ioniserende straling een 3D afbeelding gemaakt kan worden waarbij tumorweefsel en cysten beter dan bij röntgenonderzoek onderscheiden kunnen worden. Daar staat tegenover dat kleinere tumoren minder goed te onderscheiden zijn. Een screeningapparaat met laserlicht wordt sinds 1997 getest in het Academische Ziekenhuis Maastricht (Colak et al., 1999). Ook hiervoor geldt dat de meerwaarde beperkt wordt geacht en gebruik als diagnostisch hulpmiddel niet wordt aanbevolen (Canadian Association of Radiation Oncologists, 1998). Een andere methode gaat uit van een toegediende verbinding die sterk in tumorweefsel accumuleert en oplicht bij aanstralen door een laser. Ook de fotodynamische therapie is op dit principe gebaseerd (zie 3.2.6). Niet alleen huidtumoren kunnen op deze manier onderzocht worden, maar met endoscopen ook dieper gelegen weefsels (Fulljames et al., 1999; Gahlen et al., 2000; Glanzmann et al., 1999; Ramanujam, 2000).

## **3.2 Therapie**

In de eerste plaats wordt hier beschreven welke ontwikkelingen te verwachten zijn voor de gevestigde vormen van kankerbehandeling waarbij straling wordt toegepast, namelijk RT en NG-therapie. Daarna worden technieken toegelicht die slechts op relatief kleine schaal worden toegepast, zoals de protontherapie, en technieken die zich nog in de experimentele fase bevinden, zoals de hyperthermie. Met een aantal van de technieken uit de laatste groep, zoals BNCT (3.2.4) en PDT (3.2.6), wordt soms al decennia lang geëxperimenteerd, maar om uiteenlopende redenen is uitgebreide toepassing tot op heden niet van de grond gekomen. Enkele van de mogelijke oorzaken zijn de complexiteit of kosten van de benodigde apparatuur of het niet kunnen reduceren van neveneffecten van de behandeling.

### **3.2.1 Radiotherapie**

De ontwikkelingen in de radiotherapie richten zich in de eerste plaats op het steeds beter toesnijden van de dosisverdeling op de vorm van de te bestralen tumor. Dit kan door bij de planning gebruik te maken van 3D-beeldvormende technieken, computer-optimalisatie ('inverse planning'), Monte Carlo planningsberekeningen (Visser, 2001) en het combineren van beelden verkregen met verschillende diagnostische technieken. Tijdens de bestraling gebeurt dit door de bundel met behulp van een MLC voortdurend aan te passen ('intensity modulated radiotherapy') of door een zeer smalle bundel die om de patiënt heen draait, afhankelijk van de plaats waarop hij gericht staat, vrij te geven of af te schermen (tomotherapie). Deze laatste techniek wordt in Nederland (nog) niet toegepast. De camera's die nu steeds meer in zwang komen om de positie van de tumor ten opzichte van de stral bundel te bepalen, zullen in de nabije toekomst een steeds belangrijker rol vervullen bij het controleren van de stralingsdosis en het bijsturen van de MLC (Pasma, 1999; Partridge et al., 2000; Ramsey et al., 1999). Ook de ontwikkelingen op het gebied van de brachytherapie betreffen een verdergaande ondersteuning van planning en uitvoering met beelden en het verbeteren en consistent

maken van de methode om de dosis te specificeren (Kolotas et al., 1999; Mate et al., 1998; Senan et al., 2000; Vicini et al., 1999).

Een tweede aandachtspunt betreft het ontwikkelen van verbindingen die het verschil in gevoeligheid voor ioniserende straling tussen gezond en ziek weefsel vergroten en specifiek door een van beide geaccumuleerd worden. We beperken ons tot het illustreren van enkele van de gevolgde strategieën. De meest directe benadering gaat er van uit dat straling en een voor de celontwikkeling schadelijke stof elkaars effect versterken (Begg, 1990; Geldof & Slotman, 1996; Movsas, 2000). Daarnaast wordt reeds lang geëxperimenteerd met stoffen die de werking van zuurstof onder invloed van straling simuleren (vorming van vrije radicalen) (Munzenrider, 1977; Overgaard et al., 1998; Shibamoto et al., 2000). Slecht doorbloede, zuurstofarme tumoren zijn immers minder gevoelig voor straling dan goed doorbloed weefsel. Gebruik van stoffen die de celdeling stilleggen in de fase waarin ze het meest gevoelig zijn voor straling is een andere onderzochte optie (Choy et al., 2000; Schaake-Koning et al., 1992; Yang et al., 2000). Stoffen die beschermen tegen straling zullen daarentegen de ontwikkeling van de cel stoppen in een minder stralingsgevoelige fase of de vorming van vrije radicalen tegengaan (Brizel et al., 2000; Santini & Giles, 1999; Snyder & Grdina, 2000). Een laatste voorbeeld betreft het zoeken naar verbindingen die gelijktijdig als contraststof voor lokalisatie van de tumor te gebruiken zijn en de stralingsgevoeligheid verhogen (Sessler & Miller, 2000; Young et al., 1996). Vaak leidde dit zoeken slechts tot een beperkt toepasbaar of niet consistent resultaat (Bernhard et al., 2000; Hensley et al., 1999; Overgaard, 1994). Desondanks worden nu enkele vormen van kanker, waaronder sommige longkankers, standaard behandeld met een combinatie van chemo- en radiotherapie.

Een laatste aan te stippen ontwikkeling – die niet zozeer te maken heeft met de gebruikte technieken als wel met de gevolgde filosofie – is dat steeds meer getracht wordt de kans op succes te vergroten door niet alleen individuele behandelvormen te verfijnen maar ze op tal van manieren te combineren. Als gevolg hiervan kan de rol van bestraling in een combinatietherapie uiteenlopende functies hebben: het terugdringen van de omvang van een tumor voorafgaand aan operatieve verwijdering, het vernietigen van mogelijk nog aanwezige tumorcellen ná operatieve verwijdering of het vernietigen van cellen die door chemotherapie gevoeliger zijn gemaakt voor straling. Onderbouwen en optimaliseren van een nieuwe combinatie vindt plaats via (internationale) vergelijkende studies en resulteert bijgevolg slechts geleidelijk in bijstelling van behandelwijzen. Deze laatste opmerkingen zijn uiteraard ook te plaatsen bij alle hierna volgende vormen van therapie.

### **3.2.2 Nucleair geneeskundige therapie**

Zoals eerder aangegeven worden aan de NG, diagnostiek én therapie, onbegrensde mogelijkheden toegedicht (3.1.2) met PET als sprekend voorbeeld van een grensverleggende ontwikkeling. Vergeleken met het toedienen van actueel gebruikte cytostatica en directe bestraling heeft NG-therapie gebaseerd op specifieke interactie van een gemerkt radiofarmacon met een tumorcel in principe als voordeel dat er minder ge-

zonde cellen worden aangetast en dus minder bijwerkingen zullen optreden. Dit verklaart het niet aflatende en intensieve onderzoek naar dergelijke verbindingen op basis van groeiend inzicht in de eigenschappen en de ontwikkeling van tumorcellen. Het gebruik van antilichamen waaraan een radionuclide wordt gekoppeld is hiervan een voorbeeld (Goldenberg, 1997). Echter, de problemen die overwonnen moeten worden om een gemerkt antilichaam te verkrijgen, zijn vaak niet gering en verklaren waarom dit nog niet als reëel alternatief is aan te merken. Een te snelle afbraak of onvoldoende specifieke binding van het middel of een te trage opname door het zieke weefsel hebben een te hoge dosis voor gezond weefsel tot gevolg. Een trage opname hangt onder andere samen met het feit dat de toe te dienen hoeveelheid in principe zeer klein moet zijn (niet groter dan de totale hoeveelheid receptoren). Dit houdt het risico in op sterke verdunning over het lichaam en aspecifieke binding. Daarnaast is het reproduceerbaar synthetiseren van zeer zuivere, voldoende gemerkte antilichamen in geringe hoeveelheden technisch complex. Het feit dat een homogene verdeling in de gehele tumor moeilijk te realiseren is, vormt een laatste probleem dat geldt voor alle gemerkte verbindingen. Voor deze problemen worden tal van oplossingen bedacht zoals het zo lokaal mogelijk toedienen van het middel, het kiezen voor een route waarbij binding aan de cel gevolgd wordt door opname, het werken met fragmenten van antilichamen om de penetratie in de tumor te verbeteren, het stimuleren van de antigenproductie of het modifieren van het antigen waardoor het antilichaam sterker gebonden wordt (Cao & Suresh, 1998; Fleckenstein et al., 1998; Glasspool & Evans, 2000; Iznaga-Escobar, 1998; McDevitt et al., 1998; Medley & Vivian, 1997; Verhaar-Langereis et al., 2000). Alleen de behandeling van kwaadaardige lymfomen met monoclonale antistoffen lijkt veelbelovend en kan standaard behandelwijze worden met minder bijverschijnselen en even goede resultaten als de huidige chemotherapie (DeNardo et al, 1998). Volgens Chiti et al. (1999) is over het algemeen de belangstelling voor gemerkte antilichamen evenwel tanend vanwege de wisselende resultaten, de heterogeniteit in benaderingen en voorgestelde verbindingen. Voor de NG-diagnostiek geldt bovendien dat vaak goedkopere synthetische alternatieven beschikbaar zijn. Dit leidt ertoe dat tot op heden slechts weinig immunoreagentia geregistreerd zijn. Meer algemeen stellen Chiti et al. dat de grotere heterogeniteit in voorgestelde procedures en verbindingen in vergelijking met radiotherapie en röntgendiagnostiek vaak geen stimulans vormt om de weg van de NG te kiezen.

Tenslotte moet nog opgemerkt worden dat nucliden die geschikt zijn voor diagnostiek (waarbij de straling buiten het lichaam te meten moet zijn) niet noodzakelijk geschikt zijn voor therapie (straling moet binnen het doelvolumen blijven). Dat betekent dat verbindingen en syntheses gehanteerd voor de diagnostiek niet zonder meer toe te passen zijn voor therapeutische middelen en omgekeerd. Kortom de ontwikkeling van nieuwe toepassingen van NG therapie heeft nog een moeizame weg te gaan.

### **3.2.3 Protonen- en neutrontherapie**

Voorstanders van bestraling met protonen, een vorm van therapie die voor het eerst in 1955 werd uitgevoerd, voeren als argument aan dat protonen het grootste deel van hun

energie afgeven aan het einde van hun pad, waardoor de dosis voor oppervlakkig of nabij het doel gelegen organen beperkt kan worden. Deze vorm van bestraling zou meerwaarde hebben bij tumoren gelegen nabij zeer stralingsgevoelig weefsel en tumoren ongevoelig voor andere vormen van straling (Amaldi, 1998; Krenkli et al., 1998; Loeffler et al., 1997; Rossi et al., 1998; Schulte et al., 2000).

Wereldwijd passen 19 centra deze vorm van therapie toe. In Nederland wordt deze therapie niet klinisch toegepast. Bij het Kernfysisch Versneller Instituut in Groningen wordt wel onderzoek gedaan naar de stralingseffecten van protonenbundels. In totaal zijn wereldwijd tot op heden 20 à 30 duizend patiënten behandeld voor uiteenlopende vormen van kanker (Passchier, 1999). In slechts enkele centra gaat het om een standaard therapie waarmee jaarlijks honderden patiënten worden behandeld. Een voorbeeld is het Proton Treatment Center van het Loma Linda University Medical Center (VS) dat in 9 jaar tijd bijna 6000 patiënten behandelde (llu, 2001). In een zeldzaam geval wordt een Nederlandse patiënt voor deze vorm van therapie doorverwezen naar de VS of Duitsland. Het is de vraag of, gezien de voortdurend verfijning van de klassieke radiotherapie, het aandeel van de protonetherapie in de kankerbestrijding in de toekomst zal toenemen.

De toepassing van snelle neutronen voor de behandeling van tumoren dateert al van voor de tweede wereldoorlog. Het gebruik ervan is tot op heden bescheiden gebleven en het aantal mogelijke toepassingen wordt beperkt geacht (Amaldi, 1998; Laramore, 1997). In Nederland (NKI/AvL) is tussen 1975 en 1981 geëxperimenteerd met neutronenbestraling en werden 453 patiënten bestraald (Batterman & Mijnheer, 1986). Het gebruik ervan in combinatie met borium wordt behandeld in 3.2.4. De standpunten over de meerwaarde ten opzichte van bestraling met fotonen en elektronen zijn evenwel niet eensluidend (Lindsley et al., 1996). Volgens Schwarz et al. (1994) heeft deze behandeling meerwaarde bij naar schatting 5% van de radiotherapie-patiënten, bijvoorbeeld bij resistentie voor andere vormen van straling. In een opgave voor 3 Aziatische instituten is sprake van behandeling van circa 3000 patiënten met neutronen in de periode 1975–1994 (Tsunemoto & Yoo, 1996) en in Duitsland zijn tot 1994 evenveel patiënten behandeld verdeeld over vijf centra (Schwarz et al., 1994). Wereldwijd zouden tot 1997 meer dan 25.000 patiënten behandeld zijn met snelle neutronen (Laramore, 1997). In oktober 1993 maakten 18 instellingen gebruik van snelle neutronen voor het bestralen van patiënten (ANDEM, 1995).

Het ligt voor de hand om aan te nemen dat op termijn enkele faciliteiten verspreid over Europa alle patiënten binnen de EU die voor deze therapieën in aanmerking komen zullen behandelen. De investeringen die ermee gemoeid zijn, zijn hoog en het aantal aandoeningen die er beter mee te behandelen zijn, is beperkt. De ontwikkelingen in Nederland dienen derhalve afgestemd te worden op de ontwikkelingen binnen Europa.

### **3.2.4 Boron Neutron Capture therapy (BNCT)**

BNCT behelst het toedienen van een niet-radioactieve, boriumbevattende stof die zich ophoopt in de tumor. Bestralen met een bundel neutronen afkomstig uit een reactor

activeert het borium dat uiteenvalt. De gegenereerde fragmenten van het borium-atoom verwoesten de cellen waarin ze gevormd worden (Coderre & Morris, 1999). Deze techniek biedt in principe de mogelijkheid om veel gericht en beter omschreven te bestralen dan met röntgen- en gammastraling of elektronenbundels. Al sinds de jaren '50 wordt onderzoek verricht naar deze techniek en wordt geclaimd dat het toepasbaar kan zijn voor de behandeling van verschillende typen tumoren (Gahbauer et al., 1998; Sweet, 1997). Tot op heden is BNCT nog maar op een beperkt aantal plaatsen, bij in totaal een paar honderd patiënten en alleen voor hersen- en huidtumoren beproefd (Hatanaka & Nakagawa, 1994; Hawthorne, 1998; Laramore & Spence, 1996; Sweet, 1997). Bij het Energieonderzoek Centrum Nederland in Petten loopt een kleinschalige Europese toxiciteitsstudie (hersentumoren) waarvoor in 1997 de eerste patiënt werd behandeld (Sauerwein et al., 1999). Waar in eerste instantie het verkrijgen van neutronen met de geschikte energie een probleempunt vormde, is het knelpunt op dit ogenblik het vinden van boriumverbindingen die voldoende specifiek in het te bestralen weefsel accumuleren. Onder andere daarom wordt geëxperimenteerd met een alternatief voor borium, namelijk gadolinium, waarbij de farmacochemische kennis uit andere toepassingen benut kan worden (Alfassi et al., 1999). Onder andere vanwege de voortdurend verfijning van andere technieken zoals de klassieke radiotherapie (RT) ligt het niet voor de hand dat NCT zich een plaats in de kankerbestrijding zal weten te veroveren.

### 3.2.5 Hyperthermie

Deze techniek omvat het plaatselijk verhogen van de temperatuur (tot 41–44 °C) met behulp van microgolven of ultrageluid (Diederich & Hynynen, 1999) resulterend in weefselschade of grotere gevoeligheid voor radio- of chemotherapie. Als losse behandeling is het effect beperkt, maar in combinatie met bijvoorbeeld radiotherapie wordt bij sommige tumoren een beter resultaat verkregen dan met alleen een radiotherapie behandeling (De Graaf-Strukowska et al., 1999; Feyerabend et al., 1997; van der Zee et al., 2000). Voor het bestrijden van uitgezaaide tumoren is het verhogen van de temperatuur van het gehele lichaam beproefd, maar meestal wordt met een uitwendige of inwendige warmtebron een lokale temperatuursverhoging gerealiseerd. De belangrijkste problemen bij deze vorm van therapie zijn een goede temperatuurcontrole en compensatie voor de warmteafvoer uit het behandelde weefsel (Diederich & Hynynen, 1999; Vimeux et al., 1999) en het realiseren van een voldoende uniforme opwarming van grotere tumoren (Feyerabend et al., 1997).

In Nederland wordt met hyperthermie als aanvulling op andere vormen van therapie geëxperimenteerd sinds 1978. In 1998 werd hyperthermie toegepast bij 200 à 300 patiënten in ziekenhuizen in Amsterdam (AMC), Utrecht (UMCU), Rotterdam (AZR) en Tilburg (Verbeeten Instituut). In Leiden (LUMC) wordt onderzoek gedaan naar deze techniek. In de meeste gevallen gaat het om terugkerende of uitgezaaide vormen van mamma-, cervix-, blaas- en rectumkanker.

### 3.2.6 Fotodynamische therapie

Fotodynamische therapie (PDT) behelst het intraveneus toedienen van een lichtgevoelige stof, de fotosensibilisator. Na een wachttijd waarin deze stof zich specifiek ophoopt in de tumor, wordt de tumor belicht met laserlicht van een voor de fotosensibilisator specifieke golflengte. Door het belichten wordt een cascade van fotochemische reacties gestart, waardoor de tumor uiteindelijk ten gevolge van vaat- en cellulaire schade afsterft. Omdat het gebruikte infrarode of zichtbare licht niet diep in het lichaam doordringt, is PDT in principe vooral geschikt om tumoren van de huid of gelegen in lichaamsholten (bijvoorbeeld luchtwegen, blaas en baarmoeder) te behandelen, en voor kleine tumoren (McCaughan, 1999). De beschrijving van de eerste behandelingen (borstkanker) dateert uit 1967 (Ochsner, 1997).

Om de sensibilisator op de goede plek te krijgen, worden dezelfde middelen beproefd als in de NG-therapie. Voorbeelden zijn het inbouwen ervan in microsferen of het koppelen aan antilichamen (Dougherty et al., 1998; Vrouwenraets et al., 2000). De problemen waarmee men zich geconfronteerd ziet, zijn dan ook vaak dezelfde die de vooruitgang van de NG-therapie bemoeilijken (zie 3.2.2). Daarnaast is er een aantal aandachtspunten specifiek voor PDT. Zo wordt de ideale stof voor PDT geactiveerd door geringe hoeveelheden (langgolvig) licht en voldoende snel uitgescheiden om te voorkomen dat de patiënt langdurig hinder ondervindt van blootstelling aan daglicht. Daarnaast moet het aantal toxische neveneffecten worden teruggebracht. Er is behoefte aan compacte, krachtige lasers en flexibele vezels die het licht naar de te behandelen plek transporteren en op de juiste wijze verdelen (Hammer Wilson et al., 1998). Tenslotte moet de relatie tussen de toegediende hoeveelheden licht en sensibilisator en het verkregen effect in detail geanalyseerd worden (Ochsner, 1997; Stewart et al., 1998).

Sommige van de gebruikte stoffen fluoresceren en kunnen daarom ook worden aangewend voor de lokalisatie van tumoren (zie 3.1.6). Sinds 1993 is in Nederland één stof (porfimeer) wettelijk goedgekeurd voor gebruik bij PDT van tumoren in luchtwegen en slokdarm (Dougherty et al. 1998; McCaughan, 1999). In onder andere Rotterdam (AZR), Amsterdam (AZVU) en Leiden (LUMC) wordt PDT als behandelingsmethode beproefd.

Ochsner (1997) schatte het aantal nieuwe sensibilisatoren dat in 1997 op het punt stond klinisch getest te worden, op een half dozijn. Deze vorm van therapie krijgt slechts beperkt aandacht, ondanks het feit dat er mogelijkheden aan toegedicht worden 'only limited by the imagination' (McCaughan, 1999). Dit wordt onder andere geweten aan een gelimiteerd toepassingsgebied, de beperkte acceptatie ervan door behandelend artsen en aan het feit dat goed omgaan met deze techniek veel ervaring vereist (Dougherty et al., 1998). Ochsner (1997) schatte verder het aantal patiënten dat wereldwijd, over een periode van 15 jaar PDT onderging met porfimeer op circa 10.000. Het betrof voornamelijk patiënten die niet reageerden op andere behandelingen of met niet operatief te verwijderen tumoren. Dit maakt het bewijzen van een eventuele meerwaarde van PDT ten opzichte van de andere vormen van de behandeling van kanker in het algemeen moeilijk.



### 3.2.7 Overige op straling gebaseerde vormen van behandeling

Naast de tot nu toe beschreven toepassingen van straling voor de behandeling van tumoren zijn er nog enkele die zich eerder situeren op het terrein van de chirurgie, en die hier volledigheidshalve kort vermeld worden. Het zijn technieken die erop gericht zijn om met radiofrequente straling, ultrageluid of laserstraling weefsel te verdampen, dicht te schroeien, te vernietigen of los te snijden van het omliggende weefsel. Van lasers wordt al langer gebruik gemaakt in de chirurgie. Met de meeste technieken wordt al enkele decennia geëxperimenteerd, maar technische beperkingen hinderden de verdere ontwikkeling ervan. Problemen betroffen vooral het voldoende intens, geconcentreerd en gecontroleerd richten van de straling op de te behandelen plek, met handelbare apparaten. Niet alleen het oplossen van deze problemen, maar ook het ter beschikking komen van diagnostische technieken zoals echografie waarmee de behandeling in beeld kan worden gebracht en bijgestuurd, hebben geleid tot vernieuwde aandacht voor deze vormen van behandeling (Sedelaar et al., 2000). Enkele van de argumenten voor deze technieken zijn dat ingrepen en neveneffecten beperkt kunnen blijven en bloedverlies verminderd kan worden. Voorbeelden van toepassingen relevant voor dit rapport zijn te vinden in Baas (1998), Beerlage et al. (2000) en Solbiati (1998).

### 3.3 Trends voor beeldvorming en therapie samengevat

#### *Beeldvorming*

- Verschillende beeldvormende technieken gebaseerd op uiteenlopende fysische principes hebben zich een plaats verworven in het ziekenhuis. Alle zijn nog sterk in ontwikkeling onder invloed van de groeiende mogelijkheden op het gebied van de informatie- en communicatietechnologie.
- De eerstkomende jaren zullen dan ook vooral gekenmerkt worden door het massaal overstappen naar digitale beeldvorming. Geautomatiseerde beeldanalyse en computer ondersteunde diagnose zullen pas over vijf à tien jaar op grote schaal opgeld doen.
- Het toepassingsgebied van technieken zoals echografie en MRI breidt zich steeds verder uit. Naar verwachting zal hun relatieve aandeel in het totale aantal verrichtingen de komende jaren nog sterk toenemen.
- Op het gebied van de nucleaire geneeskunde is PET de meest succesvolle nieuwe techniek, die vanwege de meerwaarde voor andere andere het lokaliseren van uitzaaiingen in dit decennium sterk aan belang zal winnen.
- Bij toepassing van de actueel beschikbare beeldvormende technieken is de meerderheid van alle tumoren goed te lokaliseren en qua ontwikkelingsstadium te omschrijven. Verdere technische ontwikkelingen zullen bijgevolg nauwelijks invloed hebben op de keuze van de therapie, wél op de planning en de uitvoering ervan. Voorbeelden zijn de 3D-beeldvorming die beter omschrijven van een bestraling mogelijk maakt en de real-time beeldvorming ter ondersteuning van

- minimaal invasieve ingrepen. Deze laatste ontwikkeling kan op termijn leiden tot gebruik van robotica bij het uitvoeren van ingrepen.
- Wanneer en voor welke aandoeningen een experimentele beeldvormende techniek uitgebreid in de kliniek toegepast zal kunnen worden, is afhankelijk van een groot aantal factoren. Voorbeelden van dergelijke factoren zijn de aard en de omvang van de mogelijke toepassing - dus ook voor andere aandoeningen dan kanker -, de meerwaarde en kostprijs ten opzichte van bestaande technieken en de verwachte ontwikkelingen voor technieken die op geheel andere principes zijn gebaseerd. Daarnaast zijn in elk van de onderscheiden technieken zoals MRI of onderzoek met ultrageluid, diverse ontwikkelingen aan de gang die qua principe en toepassingsgebied sterk van elkaar verschillen. Op hoog abstractieniveau en in de tijd positioneren van technieken ten opzichte van elkaar is dan ook niet zozeer lastig, maar eerder weinig zinvol. Bovendien ontwikkelt de medische beeldvorming zich op tal van punten zo snel dat verder kijken dan de eerstkomende vijf à tien jaar nauwelijks mogelijk is.

### *Therapie*

- Indien gekozen wordt voor toepassing van straling ter bestrijding van een tumor dan betreft het nu meestal uitwendige bestraling met fotonen of elektronen. In deze situatie komt de eerste vijf à 10 jaar geen verandering. Brachytherapie zal naar verwachting voor behandeling van enkele specifieke aandoeningen groeien, zoals prostaatkanker.
- Andere vormen van teletherapie (protonen- en neutronetherapie) zijn slechts voor enkele indicaties aantoonbaar beter. Het inrichten van een hierop toegesneden faciliteit is prijzig en bij onvoldoende meerwaarde bijgevolg een onwaarschijnlijk alternatief.
- Een grote doorbraak van therapieën die gebaseerd zijn op een combinatie van chemie en straling, zoals NG-therapie, PDT en BNCT, is de eerstvolgende vijf à 10 jaar niet te verwachten. Een mogelijke uitzondering hierop is de behandeling van lymfomen met radio-immunotherapie. Deze langzame ontwikkeling is vooral het gevolg van het feit dat het snel, exclusief, langdurig en homogeen merken van het te bestralen volume een niet makkelijk te realiseren opdracht is.
- Er zijn nog twee redenen om aan te nemen dat radiotherapie zeker dit decennium de belangrijkste vorm van stralingstherapie zal blijven. Ten eerste is bij optimaliseren en implementeren van reeds beschikbare mogelijkheden op het gebied van tele- en brachytherapie (bijvoorbeeld hyperfractionering) nog de nodige gezondheidswinst te boeken (zie 4.5). Dit zet niet aan tot uitbouwen van op dit ogenblik minder ontwikkelde vormen van therapie. Ten tweede staan ook de ontwikkelingen in de radiotherapie niet stil, mede door de verbeteringen in de beeldvormende technieken. De veelvuldige toepassing ervan maakt het bovendien makkelijker om verbeterpunten te toetsen dan mogelijk is bij technieken die slechts op kleine schaal onderzocht worden.

## 4 GEZONDHEID EN ZORG: HUIDIGE SITUATIE

In dit hoofdstuk komen achtereenvolgens aan de orde: de schatting van het aantal nieuwe patiënten en de sterfte per jaar voor de geselecteerde vormen van kanker, de verschillende fasen in het behandelingstraject (screening, diagnostiek, behandeling), de gezondheidstoestand en kwaliteit van leven van deze patiënten en de kosten van zorg. Deze patientengroepen zijn geselecteerd op basis van een grote ziekte- en sterftelast, hun significante bijdrage aan de kosten in de gezondheidszorg en dat straling zowel bij de diagnose als bij de therapie een belangrijke rol speelt. Daarnaast is een als complementair te beschouwen onderzoek uitgevoerd naar ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor deze aandoeningen (Timmerman & van den Berg Jeths, 2001).

### 4.1 Het aantal patiënten met nieuwvormingen

In tabel 4.1 staat het aantal nieuwe gevallen (incidentie) van dikke darm-, endeldarm-, long-, borst- en prostaatkanker per 1.000 personen op basis van de incidentiecijfers uit 1996.

In tabel 4.2 staan de absolute sterftecijfers van 1998 voor de vijf vormen van kanker naar leeftijd en geslacht. De prevalentie-gegevens worden niet genoemd. De data zijn onbetrouwbaar omdat ook genezen personen worden meegeteld en nog levende personen die vóór invoeren van de kankerregistratie in 1970 kanker hebben gekregen, niet meegeteld. Voor dit rapport hebben incidentie-gegevens meer betekenis omdat deze een beeld geven van het aantal initiële behandelingen.

Sedert 1989 heeft zich bij mannen een lichte stijging van 1,6% per jaar in de incidentie van dikke darmkanker voorgedaan. Bij vrouwen is de incidentie gelijk gebleven. De incidentie van endeldarmkanker is zowel bij mannen als vrouwen licht gestegen (Visser et al., 2001). De sterfte is sinds halverwege de jaren '80 onder vrouwen zeer licht gedaald. Onder mannen heeft de voorheen toegenomen sterfte zich sinds 1990 gestabiliseerd (Maas et al., 1997).

Tabel 4.1: Incidentie (per 1.000) van vijf vormen van kanker naar leeftijd en geslacht in 1996 (gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994) en absoluut aantal nieuwe gevallen in 1996; (Visser et al., 2001; gegevens bewerkt door RIVM).

		0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal	Absoluut
Dikke darmkanker	mannen	0,00	0,01	0,33	0,44	1,69	2,92	0,34	2.674
	vrouwen	0,00	0,01	0,04	0,36	1,22	2,11	0,35	2.765
Endeldarmkanker	mannen	0,00	0,00	0,02	0,31	1,08	1,60	0,21	1.677
	vrouwen	0,00	0,00	0,02	0,21	0,55	0,89	0,16	1.313
Longkanker	mannen	0,00	0,00	0,05	1,17	5,13	6,29	0,88	6.888
	vrouwen	0,00	0,00	0,05	0,47	0,96	0,62	0,24	1.947
Borstkanker	vrouwen	0,00	0,01	0,55	2,51	3,13	3,51	1,24	9.942
Prostaatkanker	mannen	0,00	0,00	0,00	0,65	5,26	8,52	0,83	6.539

Tabel 4.2: Absolute sterfte in 1998 naar vijf vormen van kanker, naar leeftijd en geslacht (CBS, 2000).

		0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Dikke darm- kanker	mannen	0	1	34	368	537	687	1.627
	vrouwen	0	2	27	297	382	1.067	1.775
Endeldarm- kanker	mannen	0	0	14	123	168	230	535
	vrouwen	0	1	12	67	115	267	462
Longkanker	mannen	0	1	106	1.729	2.411	2.418	6.665
	vrouwen	0	0	92	703	639	547	1.981
Borstkanker	vrouwen	0	0	244	1.198	703	1.397	3.542
Prostaat- kanker	mannen	1	1	1	172	540	1.668	2.383

Onder vrouwen is vanaf begin jaren '70 zowel de incidentie als de sterfte voor longkanker gestegen. Sedert 1990 neemt de sterfte aan longkanker bij vrouwen met ongeveer 6% per jaar toe en de incidentie met 5% per jaar. Dat geldt voor alle leeftijdsgroepen. De incidentie en sterfte van longkanker onder mannen zijn sinds respectievelijk het begin en halverwege de jaren '80 gedaald. De sterfte neemt met ongeveer 2% per jaar af, echter alleen bij mannen van 45 jaar en ouder. De incidentie van longkanker bij mannen neemt nauwelijks meer af. De trends in de incidentie en sterfte zijn voornamelijk toe te schrijven aan een toename van het aantal rokende vrouwen in de periode 1960-1975 en de daling van het roken onder mannen in de periode 1960-1990 (Maas et al., 1997; Van Leer et al., 1999).

De incidentie van borstkanker is met 20% gestegen vanaf 1989 tot 1994, maar is in 1995, 1996 en 1997 gedaald (Visser et al., 2001). Deze daling betekent mogelijk het einde van de extra stijging van de borstkankerincidentie die tijdelijk is opgetreden door de introductie van het bevolkingsonderzoek. De sterfte aan borstkanker is – gestandaardiseerd naar de bevolking van 1990 – afgenomen van 240,0 in 1989 naar 225,1 per 100.000 vrouwen in 1998 (CBS, 2000). De daling heeft met name plaats gevonden sedert 1994 in de leeftijdsklasse 65-74 jaar en in iets mindere mate in de leeftijdsklasse 45-64 jaar. Dit valt te verklaren doordat enerzijds de diagnose in een vroeger stadium een doeltreffender behandeling mogelijk maakt. Anderzijds zijn ook de verschillende vormen van therapie beter geworden (Van Leer et al., 1999).

Geen enkele vorm van kanker is begin jaren negentig zo in incidentie toegenomen als prostaat- kanker. Hoewel de incidentie in 1997 licht daalde, volgde deze op een toename tussen 1989 en 1996 van in totaal 42%. De oorzaak van de stijgende incidentie is hoogstwaarschijnlijk de vroegdiagnostiek. Of de recente daling doorzet is nog onbekend (Visser et al., 2000). De sterfte aan prostaat- kanker neemt nog steeds toe, vooral bij mannen ouder dan 85 jaar. In 1998 bedroeg de sterfte – gestandaardiseerd naar de bevolking van 1990 – 28,5 per 100.000 mannen (CBS, 2000). Het aantal patiënten bij wie het prostaatcarcinoom in een vergevorderd stadium verkeerde op het moment van diagnose daalde van 33% tussen 1988 en 1990 tot 19% in de periode van 1994 tot 1996 (Post et al., 1999).

De genezingskans verschilt uiteraard per type tumor, per ontwikkelingsstadium en per type behandeling. We volstaan hier met globale cijfers per type tumor, uitgedrukt als de fractie van het aantal behandelde patiënten dat na vijf jaar nog in leven is, gecorrigeerd voor de sterfte aan andere doodsoorzaken (relatieve overleving). Tussen

1955 en 1969 genas 42% van de patiënten met darmkanker, tussen 1987 en 1992 was het percentage gestegen tot 56%. Bij borstkanker steeg het aantal genezingen van 52% tot 76%, en bij prostaatkanker was de stijging gering, namelijk van 57% naar 61%. Patiënten met longkanker blijven een zeer lage kans op genezing houden: 14% (Van Leer et al., 1999). Patiënten met kleincellige longkanker hebben een gemiddelde vijfjaarsoverleving van ongeveer 4%. De gemiddelde vijfjaarsoverleving bij de niet-kleincellige vorm van longkanker is circa 32% (IKMN, 1996).

## 4.2 Screening

### *Darmkanker*

Screening door middel van regelmatige sigmoïdoscopie of coloscopie vindt op dit moment plaats bij hoogrisicogroepen. Dit zijn patiënten met darmziekten als colitis ulcerosa, mensen bij wie adenomateuze poliepen zijn verwijderd en leden van families met familiale of erfelijke vormen van dikke darm- en endeldarmkanker. De Gezondheidsraad heeft recentelijk een rapport uitgebracht over bevolkingsonderzoek op dikke darmkanker (Gezondheidsraad, 2001a). Hierin wordt geconcludeerd dat de introductie van een landelijk bevolkingsonderzoek naar dikke darmkanker serieuze overweging verdient, maar nog veel vragen oproept.

In Nederland en andere landen worden proefprojecten – in de vorm van wetenschappelijke experimenten en haalbaarheidsonderzoek – voorbereid, die verder worden behandeld in 5.2. De winst van een eerdere diagnose wordt duidelijk als gekeken wordt naar de vijfjaarsoverleving voor de verschillende stadia. De vijfjaarsoverleving voor patiënten met een tumor in een vroeg stadium is 80 tot 90%, waar de overleving in een laat stadium slechts sporadisch meer dan vijf jaar bedraagt (IKMN, 1996).

### *Borstkanker*

Sinds 1990 wordt er in Nederland landelijk gescreend op borstkanker. Alle vrouwen van 50 tot 75 jaar worden elke twee jaar uitgenodigd om röntgenfoto's (mammografie) te laten maken. De evaluatie van dit screening programma van 1990 tot 1998 vermeldt een hoog gemiddeld opkomstpercentage van 79%. Een beperkte analyse leert dat in de leeftijdscategorie 55–74 de borstkankersterfte in 1998 13% lager was dan vóór de start van het bevolkingsonderzoek. De haalbare reductie na 7 tot 12 jaar screening wordt geschat op 25 à 30%. Naast een potentiële vermindering van de mortaliteit heeft de opsporing van borstkanker in een vroege fase tot gevolg dat de behandeling kan bestaan uit minder ingrijpende vormen van therapie. Afhankelijk van het stadium van de tumor varieert de vijfjaarsoverleving van 70% in een vroeg stadium tot een mediane overleving van twee jaar in een laat stadium (IKMN, 1996).

Het grootste aantal tumoren wordt gevonden bij de eerste screening: van de 1000 vrouwen werden er 13,3 doorverwezen; van 9,7 vrouwen werd een biopt afgenomen, en 6,5 bleken inderdaad borstkanker te hebben. Bij vervolgscreeningen gaat het om 7,1 verwijzingen, 4,6 biopsieën en 3,6 gedetecteerde kankers per 1000 vrouwen (Fracheboud et al., 2000). Het onderzoek heeft dus een voorspellende waarde van 50% en in 1/3 à 1/4 van de gevallen wordt ten onrechte een biopt afgenomen. Daarnaast wordt

een fractie van de tumoren niet bij screening ondekt maar tussen opeenvolgende screeningonderzoeken, namelijk 0,93 per 1000 vrouwjaren in het eerste jaar na screening. Deze laatste cijfers zijn reden om te pogen de voorspellende waarde van de screening verder te verhogen.

Voor prostaat- en longkanker vindt op dit moment in Nederland geen screening plaats, maar worden mogelijkheden voor screening onderzocht. Hoofdstuk 5 geeft hierover meer details.

### **4.3 Diagnostiek**

Er zijn geen gegevens gevonden over de frequentie waarmee de verschillende eerder besproken typen diagnostische hulpmiddelen voor onderzoek naar kanker gebruikt worden. In wat volgt wordt dan ook alleen ingegaan op aanbevolen onderzoeken per type aandoening en op de invloed van de diagnostiek op de prognose.

#### **4.3.1 Toegepaste technieken voor diagnostiek**

##### *Darmkanker*

Bij verdenking op darmkanker wordt in de regel sigmoïdoscopie of coloscopie met als mogelijk vervolg biopsie toegepast. Dit kan uitgebreid worden met röntgenonderzoek. Met endoscopie zou ongeveer 10% van de belangrijke poliepen en ten hoogste 5% van de dikkedarmkankers worden gemist. Van kleinere poliepen zou tot een kwart over het hoofd worden gezien (Gezondheidsraad, 2001a).

Voor stadiëring van dikke darmkanker zijn naast biopsie, endorectale echografie, MRI, CT-scans en NG-diagnostiek gebruikte technieken. De verschillen tussen CT-scans, MRI en echo voor de stadiëring van darmkanker lijken niet groot, hoewel het duidelijk is dat stadiëring van niet lokale metastasen door echo niet effectief is. Daarentegen lijken de resultaten van echo om de mate van ingroei van de tumor en uitzaaiingen in de nabijgelegen lymfeknoop op te sporen beter dan bij CT-scans te zijn (Snady & Merrick, 1998; Ott et al., 1998).

##### *Borstkanker*

Bij de verdenking op borstkanker, bijvoorbeeld door een handmatige vaststelling van een knobbeltje door een dokter, krijgen alle vrouwen – behalve zwangere en jonger dan 30 jaar – mammografie. Er worden foto's vanuit verschillende hoeken genomen om een nauwkeuriger beeld te krijgen van het verdachte gebied. Geeft mammografie geen uitsluitsel over de aard van het letsel dan wordt gebruik gemaakt van echografie om meer zekerheid te verkrijgen. Het belangrijkste toepassingsgebied van de echografie is een onderscheid maken tussen vaste gezwellen (die kwaadaardig kunnen zijn) en cysten (holtes gevuld met vocht, die meestal goedaardig zijn). Dankzij de echografie kan in sommige gevallen een biopsie worden vermeden. Echografie wordt ook gebruikt bij vrouwen jonger dan 30 en zwangere vrouwen.

Zijn verdachte letsels aangetoond, dan kan MRI-onderzoek meer duidelijkheid brengen over het type tumor en de vorm en uitgebreidheid van het letsel (Friedrich, 1998; Gilhuijs & Muller, 2001). Bij elke patiënt bij wie op grond van de diagnostische

instrumenten onvoldoende zekerheid bestaat wordt een biopsie uitgevoerd veelal met behulp van echografie (Van Leusden, 1999). Voor het vaststellen van uitzaaiingen is sentinel node biopsie een eerst aangewezen techniek (zie 2.1.3).

#### *Longkanker*

Bij verdenking op longkanker vindt in eerste instantie röntgenonderzoek plaats. Bij twijfel of voor meer informatie over het stadium van de tumor wordt een CT-scan toegepast. MRI wordt zelden gebruikt voor stadiëring hoewel deze techniek beter dan CT-scans kan vaststellen of er ingroei van de tumor in weke delen is. Voor bevestiging van longkanker wordt gebruik gemaakt van verschillende methoden van celypering. Tumoren in de luchtwegen worden vaak met endoscopie onderzocht (IKMN, 1996; Van Leusden, 1999). Naast deze technieken kunnen PET-scans gebruikt worden voor aanvullende diagnostiek.

#### *Prostaatcancer*

De indicatie prostaatcancer zoals bevonden door een rectaal toucher of een verhoogd PSA-niveau leidt tot aanvullende diagnostiek bestaande uit transrectale echografie gevolgd door een echogeleide biopsie. Transrectale echoscopie is een techniek met een redelijke specificiteit en sensitiviteit (Chamberlain et al., 1997). De kleuren Doppler variant van echoscopie heeft tot nu toe de verwachtingen niet waargemaakt met een valspositieven percentage van 23% (Choyke, 1995; Selley et al., 1997).

Voor stadiëring wordt gebruik gemaakt van CT-scans en MRI (Van Leusden, 1999). CT-scans kunnen accuraat de vorm en grootte van de prostaat weergeven, interne abnormaliteiten kunnen echter niet worden vastgesteld. Het belang van CT-scans dient te worden gezien in het onderkennen van metastasen. MRI lijkt de beste diagnostische techniek te zijn met een accurate vaststelling van macroscopische tumoren. Hoewel de nauwkeurigheid van MRI om microscopische vormen van kanker te ontdekken nog niet groot is, lijkt het toch ook hierbij de beste keus (Choyke, 1995; Maio & Rifkin, 1995).

### **4.3.2 Invloed van diagnostiek op prognose**

Als een tumor is gedetecteerd, is er een scala aan beeldvormende technieken beschikbaar voor nadere lokalisatie en stadiëring. Omdat diagnostiek een ondersteunende functie heeft in de behandeling is de meerwaarde van verbeteringen in diagnostische middelen vaak moeilijk aan te geven. Door de nu beschikbare technieken optimaal in te zetten is nog verbetering in de therapiekeuze te realiseren. Zo kan het aantal goed gediagnosticeerde operabele longtumoren toenemen bij gebruik van PET in plaats van CT en kan in een aantal gevallen patiënten met een niet verwijderbare longtumor een operatie worden bespaard (Valk, 1996). Verdere ontwikkelingen in medische beeldvorming zullen in de meeste gevallen de therapiekeuze evenwel niet beïnvloeden, maar wel de planning en uitvoering ervan.

Het feit dat een beduidend aantal curatieve behandelingen niet succesvol is en herhaald dient te worden (zie 4.4.3), duidt niet noodzakelijk op het ongeschikt zijn van de behandelmethode. Het niet beschikken over of niet aanwenden van de meest ade-

quate middelen voor therapie-evaluatie kan immers debet zijn aan tegenvallende resultaten. De therapie-evaluatie gebeurt nu veelal op basis van anatomische informatie in plaats van op functie-informatie. Aan de hand van functieonderzoek zou sneller duidelijk te maken zijn of een bepaalde vorm van therapie aanslaat, waardoor vroegtijdig bijsturen van de behandeling mogelijk wordt. Ook hier valt met een betere diagnostiek dus nog winst te behalen.

## **4.4 Therapie**

Aangezien het merendeel van de met straling behandelde patiënten radiotherapie (RT) ondergaat – in de vorm van teletherapie (zie 4.4.3) – ligt het accent hier op deze vorm van behandeling.

### **4.4.1 Algemeen**

Ongeveer 50% van de patiënten met kanker geneest, van wie 22% door uitsluitend chirurgie, 14% uitsluitend door RT, 4% uitsluitend door chemotherapie en 10% door een combinatie van chirurgie en RT. RT is ook een van de meest effectieve behandelingen tegen pijn (Gezondheidsraad, 2000a).

Bij opdelen van RT naar het doel ervan onderscheidt men curatieve, radicale en palliatieve radiotherapie. Curatieve RT wordt vooral toegepast bij tumoren in vroege stadia en zelden in latere stadia. Het doel van radicale RT is het uitstellen van tumor-groei. De overlevingsduur en de kwaliteit van leven worden hierdoor positief beïnvloed. Palliatieve RT wordt gebruikt in latere stadia en beoogt uitsluitend pijnbestrijding. Over het algemeen worden hiervoor minder hoge doses gebruikt en is slechts een beperkt aantal behandelingen nodig (Festen, 1998).

Bij kiezen voor RT als behandelingsmethode worden eerst het te bestralen gebied en de stralingsgevoelige omliggende organen omschreven. De stralingsdosis moet liggen binnen nauw omschreven grenzen. Deze dosis wordt doorgaans verdeeld over een aantal dagen tot weken toegediend in een serie ‘zittingen’. Afhankelijk van het type behandeling varieert het aantal zittingen per behandeling van één (Low Dose Rate, brachytherapie) of enkele (High Dose Rate brachytherapie, palliatieve teletherapie) tot enkele tientallen (sommige vormen van curatieve teletherapie).

Om de acute schade aan gezond weefsel te beperken wordt de fractie die tijdens één zitting wordt toegediend ook weer opgesplitst waarbij de stralenbundel in vorm wordt aangepast en/of vanuit verschillende richtingen op het doelvolume gericht (‘velden’). Op basis van het jaarverslag 1998 van 16 van de 21 Nederlandse radiotherapie-afdelingen blijkt het gemiddeld aantal velden 2,57 te bedragen (Brugmans & Lembrechts, 2001). Ook de verdeling van de fracties in de tijd kan het resultaat van de behandeling beïnvloeden. De resultaten van onderzoeken waar RT met of zonder hyperfractionering wordt bekeken, zijn niet geheel eenduidig en afhankelijk van het type tumor. De meerderheid van de studies lijkt echter de overleving groter in te schatten bij hyperfractionering. Voorbeelden van tumoren waar een duidelijk voordeel van hyperfractionering is aangetoond, zijn die in het hoofd-halsgebied (Horiot et al., 1992).



Naast variaties in de behandelingschema's van RT vindt ook steeds vaker een gecombineerde vorm van behandeling plaats. Er valt hierbij te denken aan het geven van radiosensitizers (sommige chemotherapeutica) of radioprotectors.

*Tekstblok 4.1: Wie is bij behandeling betrokken?*

Tal van personen en afdelingen zijn betrokken bij de behandeling van een kankerpatiënt. Is bij iemand de diagnose kanker gesteld en vervolgens, op de afdeling radiologie en/of nucleaire geneeskunde, het ontwikkelingsstadium van de tumor omschreven, dan zal op basis hiervan voor één van de mogelijke behandelmethoden worden gekozen (radio- of chemotherapie, chirurgie,...). Wie deze keuze maakt is verschillend per ziekenhuis: dit kan een oncoloog zijn of een groep betrokken specialisten zoals een chirurg, radiotherapeut en internist.

Wordt gekozen voor RT als onderdeel van de behandeling, dan wordt door de radiotherapeut vastgesteld op welke wijze, hoe vaak en intens de patiënt bestraald dient te worden. De radiotherapeutisch laborant werkt al dan niet met een klinisch fysicus het behandelplan verder uit, laat dit goedkeuren door de radiotherapeut en voert de bestralingen uit. Aanvullend beeldmateriaal wordt onder meer verkregen door gebruik te maken van een CT-scanner of CT-simulator. De klinische fysicus is binnen de RT-afdeling verantwoordelijk voor de stralingsbescherming en de kwaliteitscontrole en assisteert de laboranten bij het uitwerken van complexe behandelplannen.

Behandeling met isotopen vindt in de meeste gevallen plaats onder supervisie van een nucleair geneeskundige op de afdeling NG. Verantwoordelijkheden van betrokkenen zijn vastgelegd in de Wet BIG. Verdere details zijn bijvoorbeeld te vinden in een rapport van de Gezondheidsraad [GR, 1996].

#### **4.4.2 Toegepaste technieken voor therapie**

##### *Darmkanker*

De meeste vormen van darmkanker zijn gelegen in het dalende deel van het colon en de endeldarm. Het overgrote deel van de dikke darmtumoren is opgebouwd uit cellen met een kliervormige bouw (Bueno-de Mesquita, 1997).

De behandeling van dikkedarmkanker is primair chirurgisch, eventueel uitgebreid met chemotherapie. Om obstructie te voorkomen is zelfs bij een uitgezaaide vorm van dikke darmkanker een chirurgische ingreep vereist, voor tumoren in vroegere stadia is het de best mogelijke curatieve ingreep.

Bij patiënten met een tumor in het rectale gebied leidt chemo- en radiotherapie voorafgaand aan de operatie tot lagere recidiefpercentages en toxiciteit. Ook verwijderen van het gehele mesorectum, en niet alleen de tumor en het direct aansluitende weefsel, drukt het recidiefpercentage beduidend (Heald et al., 1998; Havenga et al., 1999). Nu dit laatste in Europa vaak standaard praktijk is geworden, is er behoefte aan een nieuwe beoordeling van de meerwaarde van adjuvante therapieën zoals RT. Een grote vergelijkende, Europese studie moet dit duidelijk maken. Eerste tussenresultaten

zijn ondertussen beschikbaar (Kapiteijn et al., 1999; Kapiteijn et al., 2000). Bij meer uitgebreide tumoren in het rectale deel van de dikke darm heeft bestraling zin om operatief verwijderen van de tumor mogelijk te maken of voor een palliatief effect (Maas, 1997). Deze bestraling kan pre- of postoperatief plaatsvinden. In geval van kanker in hoger gelegen delen van de dikke darm is er voor RT geen plaats omdat de dunne darm namelijk erg gevoelig is voor straling (IKMN, 1996).

### *Borstkanker*

Chirurgisch ingrijpen is de eerst aangewezen therapie voor borstkanker. Borstsparende chirurgie kan plaatsvinden bij enkelvoudige tumoren die kleiner zijn dan 5 cm. Na chirurgie wordt vrijwel altijd RT toegepast. De combinatie van borstsparende chirurgie en RT in vergelijking tot alleen borstsparende chirurgie lijkt niet te resulteren in een langere overlevingsduur, maar wel in een verminderd optreden van lokale recidieven (Whelan et al., 2000). Ook na volledige verwijdering van de borst en bij uitzaaiingen in lymfeklieren, hersenen of botten wordt gebruik gemaakt van RT (IKMN, 1996). Uitbreiding van borstsparende chirurgie en RT met een extra dosis straling (mamma-boost) verlaagt de kans op terugkeer van de kanker verder. Bij vrouwen onder de veertig nam de kans op recidieven af van 19,5 naar 10,2%. Bij vrouwen tussen de veertig en de vijftig jaar oud is een afname van 9,5 naar 5,8% geconstateerd. De winst bij vrouwen boven de vijftig is kleiner namelijk 4,1 versus 3% (Vrieling-den Hartog, 2000).

### *Longkanker*

Longkanker is de meest vóórkomende vorm van kanker in Nederland en in bijna alle overige landen van de wereld. Longtumoren kunnen globaal onderverdeeld worden in niet-kleincellige (82%) en kleincellige tumoren (18%). Bij kleincellige longkanker wordt er vrijwel nooit geopereerd. Standaard behandeling is chemotherapie, waarbij RT een optie is als er recidieven optreden.

Bij de behandeling van niet-kleincellige longkanker wordt in vroege stadia over het algemeen een chirurgische ingreep gedaan. Is dit niet aangewezen dan wordt gekozen voor RT. Bij oudere patiënten kan RT een goed alternatief zijn (Slotman et al, 1996; Krol et al, 1996). Bij de behandeling van niet-kleincellige longkanker in een gevorderd stadium wordt geen chirurgie meer toegepast. Ter behandeling van klachten wordt RT of chemotherapie toegepast. Tumoren in de luchtwegen worden met brachytherapie bestreden (IKMN, 1996).

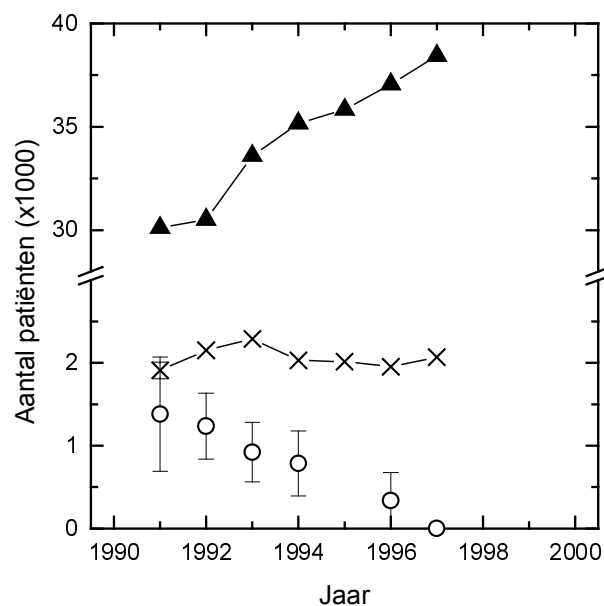
Er wordt gepoogd de overlevingskans te verhogen door het combineren van therapieën, waaronder in sommige gevallen post-operatieve RT. Bij tumoren in een vroeg stadium wordt standaard gebruik van post-operatieve RT in het algemeen niet aanbevolen. Deze therapie gaat ten koste van de overleving en beïnvloedt de tijd tot het optreden van recidieven negatief. Het is onduidelijk of dit ook geldt voor tumoren in een later stadium. (PORT Meta-analysis trialist group, 1998). Indien er een onvolledige uitsnijding van de tumor heeft plaatsgevonden is RT wel een goede keuze (IKMN, 1996).

### Prostaatkanker

Bij een goed afgrensbaar kwaadaardig tumor is curatieve behandeling mogelijk door zowel chirurgie als RT. Welke behandeling wordt gekozen hangt af van de leeftijd en de algehele conditie van de patiënt. Bij kiezen voor RT wordt naast teletherapie steeds vaker gebruik gemaakt van brachytherapie. De meerderheid van de patiënten met prostaatkanker bevindt zich bij ontdekking echter al in een later stadium (50 tot 70% heeft al metastasen). Hierbij is nog slechts palliatieve therapie mogelijk, in het algemeen hormonale therapie. Voor het doen afnemen van lokale pijn en pijn in de botten kan RT worden toegepast (Choyke, 1995; IKMN, 1996) of behandeling met radionucliden zoals strontium-89 of fosfor-32 (McEwan, 2000).

#### 4.4.3 Aantallen behandelingen

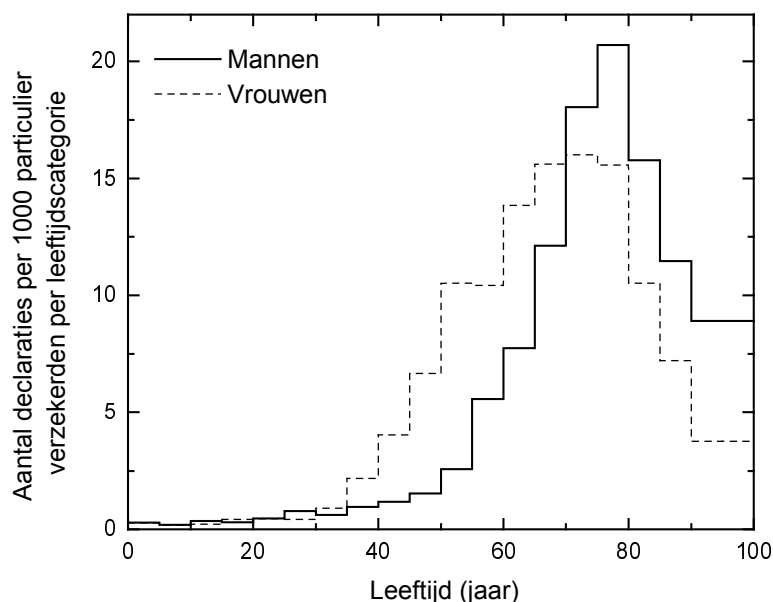
Van de patiënten die voor kanker behandeld worden, wordt op dit ogenblik bijna de helft in enig stadium geconfronteerd met RT. Circa 95% van de RT-patiënten ondergaat teletherapie (zie figuur 1) (Brugmans & Lembrechts, 2001).



Figuur 1: Aantallen patiënten voor therapie met lineaire versnellers (▲), brachytherapie (×) en <sup>60</sup>Co teletherapie (o) (Bron: Brugmans & Lembrechts, 2001).

Het gemiddeld aantal zittingen (zie 4.4.1) per patiënt wordt bepaald door een groot aantal factoren, zoals het relatieve aandeel van palliatieve bestralingen (weinig zittingen) en de toepassing van hyperfractionering (veel zittingen per behandeling). Invoering van nieuwere, meer arbeidsintensieve en effectieve methoden zoals laatstgenoemde zou moeten resulteren in een gestage stijging van het aantal zittingen per patiënt. Echter, het gemiddeld aantal megavoltzittingen per patiënt (circa 15) is eerder afgenomen. Dit wordt toegeschreven aan een personeelstekort en achterblijvende groei van het aantal lineaire versnellers waardoor implementatie van nieuwe mogelijkheden niet kan plaatsvinden (Gezondheidsraad, 2000a; NVRO, 2000; Vietsch & de Zwart, 2000).

Uit jaarverslagen over 1998 van 14 van de 21 RT-instituten, waarin dezelfde code wordt gehanteerd voor lokalisatie van de tumor, is af te leiden dat gemiddeld 10% van de bestralingspatiënten behandeld wordt voor een prostaatumor, bijna 20% voor een longtumor, 25% voor een mammatumor en bijna 5% voor een tumor in de darm. Ongeveer evenveel mannen als vrouwen ondergaan stralingstherapie. Wel is het zo dat de leeftijd van mannen gemiddeld hoger is dan die van vrouwen. Dit hangt samen met het grote aantal mammatumoren dat wordt bestraald en het feit dat gemiddeld genomen deze kanker op jongere leeftijd wordt geconstateerd dan andere tumoren die bestraald worden (zie figuur 2). Voor een significant aantal patiënten is herhaling van de behandeling noodzakelijk omdat de tumor niet onder controle is na de eerste behandeling, omdat de tumor opnieuw opduikt, of omdat meerdere palliatieve behandelingen noodzakelijk zijn. De Gezondheidsraad schatte in 1993 het gemiddeld aantal behandelingen per patiënt op 1,25 tot 1,35 (Gezondheidsraad, 1993).



*Figuur 2: Declaratiefrequentie, als maat voor het aantal verrichtingen, voor radiotherapie, als functie van leeftijd en geslacht. Dit histogram is afgeleid uit een bestand van 2,9 miljoen particulier verzekerden over 1998 (Bron: Brugmans & Lembrechts, 2001).*

In vier van de bovengenoemde jaarverslagen zijn de behandelingen opgesplitst in curatief en palliatief. Dit onderscheid is moeilijk te maken en wordt daarom slechts sporadisch gerapporteerd. De naar aantallen gewogen gemiddelde fractie curatieve bestralingen bedraagt circa 50%. In één jaarverslag zijn de bestralingen van uitsluitend nieuwe patiënten onderverdeeld in curatief en palliatief: respectievelijk 75% en 25%. Dit illustreert dat eerste bestralingen vaker (in opzet) curatief zijn, terwijl herhalingsbestralingen relatief vaker een palliatief doel hebben. Een Canadees onderzoek leert dat tussen 1984 en 1995 het aantal behandelingen gericht op genezing per nieuw tumorgeval met bijna 40% toenam en palliatieve bestralingen met 16% afnamen (Mackillop et al., 1999). Dit wijst onder andere op een gemiddeld vroegere

detectie van tumoren. Voor Nederland zijn geen gegevens over de trend in de verhouding palliatief/curatief gevonden.

Een niet onaanzienlijk deel van de patiënten wordt bestraald in studieverband. Over 1998 bijvoorbeeld werden onderzoeksresultaten verkregen van 1084 van de in totaal 8231 RT-patiënten, afkomstig van vier verschillende afdelingen. Hierbij wordt bijvoorbeeld het effect van RT vergeleken met dat van chemotherapie, of het effect van verschillende bestralingstechnieken. Dit zijn veelal (inter)nationale studies onder auspiciën van EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) of CKVO (Commissie Klinisch Vergelijkend Onderzoek). Daarbij moet opgemerkt worden dat dit onderzoek in minderheid om experimentele bestralingen gaat waarvan het effect onduidelijk is. Het gaat namelijk vaak om het al dan niet aantonen van klinisch voordeel van verbeterde behandeltechnieken.

#### **4.4.4 Controle/opvolging na therapie**

Na beëindiging van de behandeling zal een patiënt nog lange tijd gevolgd worden. Welke onderzoeken worden uitgevoerd en hoe frequent onderzoek plaatsvindt is onder andere functie van het type tumor en het ontwikkelingsstadium waarin behandeling plaatsvond. Controle-programma's blijken soms eerder gebaseerd op traditie dan op aangetoond nut (Norum & Olsen, 1997). Effectiviteitsonderzoek leert dat stringente, specialistische controle niet altijd noodzakelijk is, en dat sommige controle-programma's soberder kunnen worden uitgevoerd (Helgesen et al., 2000; Staib et al., 2000; Younes et al. 1999). Zo lijkt het na behandeling voor borstkanker voldoende om periodiek lichamelijk onderzoek te laten doen door een huisarts, met één keer per jaar een mammografie. Intensievere, specialistische controle resulteert in een vergelijkbare kans op opsporing van recidieven, totale overlevingsduur en ervaren kwaliteit van leven als een sober controle-programma (Rojas et al., 2000). Het ligt dan ook niet in de lijn der verwachting dat de hoogwaardige technologische ontwikkelingen zoals besproken in de eerste hoofdstukken controle-programma's belangrijk zullen beïnvloeden.

#### **4.5 Gezondheidstoestand en kwaliteit van leven**

Verschillende indicatoren zijn van belang voor het beschrijven van de gezondheidstoestand. Naast overlevingsduur en diverse klinische parameters, zoals tumorgrootte en aantal witte bloedlichaampjes, is de beschrijving van de kwaliteit van leven een belangrijke indicator voor de gezondheidstoestand. Onder kwaliteit van leven wordt verstaan: het functioneren van de patiënt op het fysieke, psychische en sociale gebied en de subjectieve beoordeling daarvan (Wolleswinkel-Van den Bosch & Hoeymans, 2001).

De relatief korte tijd dat de meting van kwaliteit van leven breed toegepast wordt heeft een groot aantal min of meer gestandaardiseerde testen opgeleverd die vaak verschillende maten hanteren. Eén zo'n maat is de QALY, quality adjusted life year, waar uitsluitend de als gezond ervaren overlevingsduur wordt meegeteld. Een andere veel

gebruikte vergelijkbare maat is de DALY, disability adjusted life year, waar gecorrigeerd wordt voor (subjectief) ervaren beperkingen en vroegtijdig overlijden. Het vergelijken van studies op het gebied van kwaliteit van leven is dan ook zeer onoverzichtelijk door al deze verschillende testen. Als er al overeenstemming is over het gebruik van een test, dan is er nog niet altijd eenduidigheid over wie de test moet invullen. Soms is dat de patiënt, in andere studies vullen mantelzorgers, artsen of verplegers de lijsten in. Dit komt de generaliseerbaarheid van het onderzoek uiteraard niet ten goede.

Zoals duidelijk mag zijn is er in de literatuur niet zoiets als dé kwaliteit van leven. Alle conclusies uit dit rapport wat betreft kwaliteit van leven zijn dan ook als

*Tekstblok 4.2: Algemene aspecten van kwaliteit van leven bij kankerpatiënten*

De *diagnostische fase* wordt veelal als zeer belastend ervaren, vooral door de onzekerheid en de onmogelijkheid om zelf invloed uit te oefenen. Deze crisissituatie wordt vaak gekenmerkt door vermoeidheid en slapeloosheid [Van Leer et al., 1999].

De *curatieve fase* kan de patiënt weer hoop en controle bieden. Daarentegen zijn problemen deels eigen aan het type behandeling. De ziekte valt nu minder gemakkelijk te ontkennen. Daarom zullen angst, verdriet en opstandigheid in deze periode vaak aanwezig zijn. Als gevolg van operaties kan functieverlies en daardoor verlies van autonomie optreden. RT brengt eigen problemen met zich mee. Over het algemeen wordt de belasting voor de patient hoger ingeschat bij gehyperfractioneerde RT dan bij conventionele RT. Op de langere termijn zou echter conventionele RT meer bijwerkingen hebben. Dit valt te verklaren door respectievelijk de grotere intensiteit van hyperfractionering en de langduriger conventionele RT [Coyle & Drummond et al., 1997]. Voor RT in zijn algemeen is vermoeidheid een van de belangrijkste klachten. Voor bijna alle patiënten vormt het veelvuldig reizen een belasting. Daarom wordt bij oudere patiënten soms gekozen voor de korter durende brachytherapie in de plaats van teletherapie. Chemotherapie is de meest belastende van de behandelingsmodaliteiten. Ook hier is vermoeidheid een belangrijke klacht. In de curatieve fase heeft 16% van de patiënten psychische problemen als gevolg van de behandeling, 32% als gevolg van verandering in functioneren, 8% als gevolg van aantasting van het lichaam, 72% als gevolg van het levensbedreigende karakter van kanker en 24% heeft relationele problemen [Van Leer et al., 1999].

In een *ziektevrije periode* behoren de psychologische gevolgen van de ziekte niet automatisch tot het verleden. De emotionele consequenties kunnen juist dan tot uiting komen in de vorm van angst, depressie en vermoeidheid, zonder duidelijk aanwijsbare lichamelijke oorzaken. Vaak is men niet teruggekeerd naar het oorspronkelijke activiteitsniveau [Van Leer et al., 1999].

De *palliatieve fase* breekt aan voor patiënten bij wie genezing niet meer mogelijk is. Deze periode wordt gekenmerkt door behandelingen die zoveel mogelijk de kwaliteit van leven bevorderen dan wel intact laten. Het op de tumor gerichte deel van deze fase vindt in de regel plaats in een ziekenhuis. De op symptomen gerichte behandeling omvat onder andere pijnbestrijding en kan zowel thuis als in het ziekenhuis plaats vinden. De prevalentie van ernstige symptomen is hoog: meer dan 50% in de meeste studies. [Van Leer et al., 1999].

exemplarisch te beschouwen en de uitspraken moeten met voorzichtigheid behandeld worden. Indien behandelingen een verschillend effect hebben, is het bovendien lastig om te bepalen welke te verkiezen is. Voor de ene patiënt zal mogelijk gelden dat een toename in de overlevingsduur een afname van de kwaliteit van leven rechtvaardigt, waar bij een andere patiënt juist het omgekeerde het geval is.

#### **4.5.1 Voorbeelden van ziekte-specifieke aspecten van kwaliteit van leven**

##### *Onderzoeksfase*

Onderzoeken worden vaak als belastend of pijnlijk ervaren. Endoscopie, virtuele colonoscopie en klassiek röntgenonderzoek bij darmkanker vragen gehele of gedeeltelijke spoeling van de darm en worden als vervelend ervaren. Bij endoscopie worden daarnaast soms slaapmiddelen toegediend en bestaat het risico op darmperforatie.

Bij onderzoek naar borstkanker worden het samendrukken van de borst voor mammografie en biopsie vaak als pijnlijk ervaren. MRI en echografie zijn echter pijnloos ([www.borstkanker.net](http://www.borstkanker.net)). Daarbij heeft de helft van de vrouwen met een afwijkend mammogram geen carcinoom. Voor hen is onnodige angst en onrust dus een direct gevolg van de screening (IKMN, 1996). Vroege detectie van borstkanker heeft naast een kostenbesparend effect een positief effect op de kwaliteit van leven van patiënten door de grotere kans op algehele genezing (Fracheboud et al, 1998). Vrouwen bij wie echter een niet te behandelen carcinoom gevonden wordt, zijn in een vroeg stadium al op de hoogte van de ziekte, hetgeen gevolgen zal hebben voor de kwaliteit van leven in die jaren.

##### *Tijdens en na behandeling*

Whelan et al. (2000) registreerden tijdens en relatief kort na behandeling voor borstkanker bij bestraalde vrouwen meer fysieke symptomen (moeheid, pijn aan de borst, huidirritatie) in vergelijking met vrouwen die een borstsparende operatie hadden ondergaan. Voor de emotionele variabelen werden geen verschillen gezien. Na 2 jaar werd er überhaupt geen verschil meer gezien in klachten tussen beide onderzoeksgroepen. (Whelan et al., 2000). Een van de onderzoeken waarbij voor borstkanker is gekeken naar QALYs in combinatie met RT, geeft aan dat RT het aantal jaren met een hogere waardering van de kwaliteit van leven doet toenemen. Dit lijkt vooral te komen doordat de patiënt weet dat het risico van lokale terugkeer van kanker en dus het risico op borstamputatie afneemt, ongeacht eventuele nadelige effecten van RT (Hayman et al., 1998). Verder is bijvoorbeeld vastgesteld dat niet elke vrouw een lagere kans op terugkeer van borstkanker na een mammaboost prefereert boven het cosmetisch nadeel van een dergelijke behandeling (Vrieling-denHartog, 2000).

Ahles et al. (1994, 1998) melden dat bij het achtereenvolgens aanbieden van chemotherapie en RT bij patiënten met niet-kleincellig longkanker in vroege stadia de overleving leek toe te nemen maar dat de kwaliteit van leven afnam. Deze afname hing vooral samen met een nadelige invloed van de behandeling op het cognitieve vermogen van patiënten. Het is onbekend welk deel van de behandeling hiervoor verantwoordelijk is. Uitspraken over deze behandelaanpak worden nog lastiger aangezien er nog geen eenduidigheid is over de vermeende achteruitgang van cognitieve vaar-

digheden. Bij de behandeling van kleincellige longkanker waar verwacht wordt dat er uitzaaiingen naar de hersenen zijn, wordt RT toegepast. Dit beïnvloedt de overleving niet, maar heeft wel een gunstig effect op de kwaliteit van leven (IKMN, 1996). Er zijn aanwijzingen dat vrouwen voor de behandeling van longkanker meer last hebben van emotionele problemen dan mannen. Gedurende de behandeling neemt dit verschil af. Het geven van psychologische ondersteuning aan vrouwen vóór en in het vroege stadium van therapie zou een waardevolle bijdrage kunnen leveren aan de kwaliteit van leven (Ahles et al., 1998).

Behandeling van prostaatkanker met chirurgie en RT gaat ten koste van de kwaliteit van leven, waarbij impotentie (bij 20–40% van de behandelde patiënten) en incontinentie de voornaamste klachten zijn. Bij mannen onder de 60 is prostaatkanker zeldzaam en bij mannen boven de 65 lijkt niet ingrijpen – uiteraard onder observatie – vaak de beste keus te zijn. Bij mannen tussen de 60 en 65 zijn er aanwijzingen dat RT veelal is te verkiezen boven niets doen en chirurgie. In latere stadia lijkt het voornaamste doel van behandeling het verhogen van de kwaliteit van leven te zijn en niet de verlenging ervan (Duncan et al., 2000; Selley et al., 1997). De kwaliteit van leven zou nog verder afnemen bij het aanbieden van hormonale therapie na de RT in vergelijking tot alleen RT (Duncan et al., 2000). In Nederland stijgt het aantal patiënten in de leeftijdscategorie van 60 tot 65 dat wordt behandeld met RT (Chamberlain et al., 1997).

#### *Tekstblok 4.3: Meetinstrumenten voor kwaliteit van leven*

Meetinstrumenten voor de kwaliteit van leven kunnen grofweg opgedeeld worden in generieke, domein-specifieke en ziektespecifieke instrumenten. Generieke meetinstrumenten meten de kwaliteit van leven die van toepassing is op iedereen, ongeacht aan- of afwezigheid van ziekte. Voorbeelden van dit soort vragenlijsten zijn: Rotterdam Symptoms Checklist, Medical Outcome Study 36-Item Health Survey (SF-36) en de EuroQol (EQ-5D). Een groot voordeel ervan is de brede inzetbaarheid, en dus de generaliseerbaarheid van de resultaten. Het feit dat problemen specifiek voor een bepaalde ziekte hierin niet tot uiting komen, en dus de kwaliteit van leven niet goed beoordeeld wordt is een groot nadeel. Op dit gebied zijn ziektespecifieke meetinstrumenten een betere keuze, met weliswaar de tekortkoming van beperkte generaliseerbaarheid. Voorbeelden van vragenlijsten op het gebied van kanker zijn: Cancer Rehabilitation Evaluation System (CARES), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC) en Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT). Voor sommige onderzoeken zijn deze vragenlijsten ongeschikt omdat ze verschillende facetten van kwaliteit van leven beoordelen. De domein-specifieke meetinstrumenten behandelen specifieke vormen van functioneren, zoals bijvoorbeeld fysiek functioneren. Voorbeelden van dit soort vragenlijsten zijn: Physical Component Scale (PCS), Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) en de Psychological General Well-being Scale (PGWB) (Wolleswinkel-Van den Bosch & Hoeymans, 2001).



## 4.6 Kosten van zorg

### 4.6.1 Totale kosten van zorg per type tumor

De totale kosten van gezondheidszorg voor patiënten met een van de vier behandelde vormen van kanker staan in tabel 4.3. De gedetailleerde gegevens uitgesplitst naar zorgsector staan in Bijlage III.

De verschillende vormen van kanker vertegenwoordigen 1,4% van de totale kosten van de gezondheidszorg in 1994 (darmkanker 0,4%, longkanker 0,4%, borstkanker 0,4% en prostaat­kanker 0,2%). Twee aspecten verdienen apart aandacht. Ten eerste vertegenwoordigt de post verpleegdagen een zeer groot deel van de totale kosten (bij borstkanker en prostaat­kanker circa 33%, bij longkanker en darmkanker circa 50%). Ten tweede is RT bij palliatief behandelde patiënten een veelal meer eenvoudige en minder kostbare behandeling dan bij curatief behandelde patiënten. Daarnaast is de eerst groep patiënten vanwege een slechte gezondheidstoestand vaker in het ziekenhuis opgenomen dan de tweede groep, die overwegend poliklinisch behandeld wordt. Het relatief aandeel van verpleegdagen in de totale kosten is gemiddeld genomen bij een curatieve behandeling dus kleiner dan bij een palliatieve behandeling.

De kosten-van-ziekten-studie, een samenwerkingsproject van de Erasmus universiteit Rotterdam en RIVM, zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001.

Tabel 4.3: Totale kosten van gezondheidszorg voor patiënten met dikke darm- en endeldarmkanker, long-, borst- en prostaat­kanker in 1994, in miljoenen gulden (Polder et al, 1997).

Aandoening	Mannen	Vrouwen	Totaal
Dikke darm- en endeldarmkanker	109,6	130,5	240,1
Longkanker	177,7	45,9	223,6
Borst­kanker	-	252,1	252,1
Prostaat­kanker	119,4	-	119,4

### 4.6.2 Aantal en kosten van voorzieningen

#### Diagnostiek

De aanschafkosten voor de diverse diagnostische instrumenten zijn zeer verschillend. Ook binnen een technische toepassing varieert de prijs afhankelijk van de mogelijkheden die het apparaat biedt. Daar komt nog bij dat er tegenwoordig combinatieapparaten op de markt zijn. Deze feiten maken het onmogelijk om volledig te zijn in de weergave van de prijzen. De bedragen in Tabel 4.4 zijn dan ook indicatief. De gegevens zijn onder andere afkomstig van het College Tarieven Gezondheidszorg (CTG).

In Nederland zijn voor mammascreening 51, overwegend mobiele, screening-eenheden ingericht (Fracheboud, 2000). Op een totaal van 126 ziekenhuizen beschikken er 124 in 1997 over een eigen röntgenafdeling, maar slechts 64 over een afdeling waar in vivo NG-diagnostiek wordt uitgevoerd. In 1990 maakten in Nederland ongeveer 40 ziekenhuizen gebruik van CT-scanners, in 1997 was dit aantal toegenomen tot meer dan 100. De ontwikkeling in het aantal MRI-apparaten is naar verwachting ver-

gelijkbaar. Hierover zijn echter geen getallen gevonden. Het aantal MRI-verrichtingen is tussen 1988 en 1998 wel meer dan vertienvoudigd (Brugmans & Lembrechts, 2001). Deze trend is tekenend voor het snel toegenomen gebruik van digitale beeldvormende technieken gedurende het voorbije decennium. PET wordt tot nu toe alleen klinisch toegepast in Groningen (AZG), Amsterdam (AZVU) en Nijmegen (AZN). Miller (1999) vermeldt dat in januari 1999 circa 100 PET-scanners geïnstalleerd zouden zijn in de VS en wereldwijd naar schatting 300. Arulampalan et al. (2001) schatten het aantal in de VS op bijna 200. Een toename in het gebruik van PET kan het gebruik van deze toepassing goedkoper maken.

Tabel 4.4: Kosten van diagnostische verrichtingen en apparatuur in guldens.

	Kosten per verrichting	Kosten van apparatuur
Mammascreeening	110 <sup>a</sup>	140.000 <sup>c</sup>
Echografie	85 <sup>a</sup>	200.000–250.000 <sup>d</sup>
Röntgen	100 <sup>a</sup>	1,25–1,5 miljoen <sup>eh</sup>
CT-scan	250–400 <sup>ab</sup>	1,5–3 miljoen <sup>e</sup>
MRI	250–350 <sup>ab</sup>	2,5–3,5 miljoen <sup>e</sup>
SPECT	300–700 <sup>a</sup>	0,5–1,5 miljoen <sup>e</sup>
PET	3500 <sup>b</sup>	5 miljoen <sup>f</sup>
PACS		6–10 miljoen <sup>eg</sup>

<sup>a</sup> Bron: College Tarieven Gezondheidszorg (CTG), 2000

<sup>b</sup> Bron: Instituut Medische Technologie Assessment (iMTA), pers. comm. Verboom

<sup>c</sup> Bron: pers.comm. Oldelft Benelux

<sup>d</sup> Bron: van Asten, 2000

<sup>e</sup> Bron: Anoniem, 2001

<sup>f</sup> Bron: Van der Eerden, 2001

<sup>g</sup> Functie van grootte van het ziekenhuis en aantal lokaties

<sup>h</sup> digitale röntgenkamer

Zoals uit de tabel blijkt zijn de kosten van beeldvormende onderzoeken erg verschillend, waarbij opgemerkt dient te worden dat het de kosten van het gehele onderzoek betreft en bij röntgenonderzoek bijvoorbeeld niet die van één enkele opname. Het vergelijken van kosten en middelen is erg moeizaam omdat het afhangt van het gedefinieerde eindpunt en van welke kosten in rekening worden gebracht. Zo levert de vraag naar een kosten-effectieve eerste screening een ander resultaat op als die naar het traject dat uitsluitend biedt over de aanwezigheid van een aandoening. En in sommige gevallen zou het achteraf dus goedkoper kunnen zijn om direct een duurdere techniek toe te passen, zeker als indirecte kosten als reistijd en gederfde inkomsten meegeteld worden. Bij darmkanker bijvoorbeeld wordt in de praktijk over het algemeen sigmoïdoscopie of coloscopie met als mogelijk vervolg biopsie toegepast. Dit kan uitgebruik worden met röntgenonderzoek. Park et al. (2001) concluderen dat CT en PET - hoewel ze veel duurder zijn dan voornoemde technieken - toch kosteneffectief kunnen zijn bij darmkanker. Het reeds eerder vermelde onderzoek van Valk et al. (1996) gaan hier dieper op in. Ze keken naar de kosten van CT- en PET-scans, en de chirurgische kosten bij behandeling van darm- en longkanker. Bij toepassing van zowel CT-scans als PET ten opzichte van alleen CT-

scans bij de stadiëring van darmkanker zouden de totale behandelkosten meer dan 50% lager uitvallen. Als PET het uitvoeren van CT-scans geheel zou vervangen zouden de kosten afnemen tot minder dan 25% van de oorspronkelijke. Bij stadiëring van longkanker zouden de kosten respectievelijk minder dan 50% en minder dan 33% van de oorspronkelijke kosten bedragen. De kostenreductie zou geheel toe te schrijven zijn aan een afname in de kosten voor chirurgie. De effectieve stadiëring van PET zou er namelijk voor zorgen dat een significant aantal chirurgische ingrepen vermeden kan worden, waardoor de hogere onderzoekskosten gecompenseerd worden.

Het bepalen van de meerwaarde van een nieuwe diagnostische techniek zeker in relatie tot de kosten ervan is niet eenvoudig. Gedegen kosten-effectiviteitsonderzoeken zijn dan ook beperkt in aantal en reikwijdte. Het trekken van meer algemene conclusies over beschikbare modaliteiten is bijgevolg ook niet mogelijk. Gesteld mag worden dat de snelle ontwikkelingen op het gebied van medische beeldvorming het gevaar inhouden op verbreiding ervan zonder deugdelijke afweging van kosten en baten.

### *Therapie*

De jaarverslagen 1998 van bijna alle Nederlandse RT-afdelingen vormen een belangrijke bron van gegevens over de omvang van toegepaste methoden. Op dit ogenblik hebben de 21 Nederlandse RT-afdelingen circa 72 megavoltversnellers en 50 brachytherapietoestellen in gebruik. Dit is op basis van recente schattingen te weinig om een snelle en effectieve behandeling te garanderen (NVRO, 2000). In Nederland worden <sup>60</sup>Co-bronnen sinds enkele jaren niet meer gebruikt voor teletherapie.

RT is in vergelijking met andere behandelvormen van kanker een effectieve en relatief goedkope methode. Aan de andere kant zijn de opstartkosten van RT weer erg hoog, in verband met de bouw van bunkers en investeringen in apparatuur. Zo kost het bouwen van een bunker circa 5,5 miljoen gulden (Vietsch & de Zwart, 2000). Een behandeling kost afhankelijk van de complexiteit 3200 tot 6600 gulden. Palliatieve behandeling bijvoorbeeld valt onder eenvoudige therapie (voor een gedetailleerde omschrijving van deze gegevens: zie CTG, 2000). Een complete behandeling door brachytherapie kost afhankelijk van de complexiteit van de behandeling 3000 tot 7000 gulden (CTG, 2000).

*Tabel 4.5: Kosten van de basisapparatuur voor een modelafdeling RT (Bron: NVRO, 2000).*

Apparatuur	Aantal	Kosten in Mfl.
Lineaire versnellers	4	16
MLC	4	— <sup>a</sup>
EPID	4	1,6
Simulatoren	2	4
CT-simulator	1	2,2
Treatment-planning systeem	1	1,2
Data- en beeld management systeem	1	1
Brachytherapie-afterloaders	2	1,8
Totaal		27,8

<sup>a</sup> opgenomen in de prijs van de lineaire versneller

Er is in Nederland nog geen kosten-effectiviteitsonderzoek gedaan dat toelaat om in algemene zin RT te vergelijken met andere therapieën. Uit Zweeds onderzoek blijkt dat de kosten van RT, inclusief de investeringskosten, slechts 5-10% van het totaal aan behandelkosten van kanker vormt. Indien bedacht wordt dat ongeveer de helft van alle patiënten RT ondergaat en dat over het algemeen RT na chirurgie als meest effectieve vorm van therapie wordt beschouwd, komt RT niet als zeer kostbaar over. Deze kosten van RT bestaan voor ca. 25% uit kapitaalkosten en ca. 50% uit personeelskosten (Gezondheidsraad, 2000a). Een oppervlakkige beschouwing van de Nederlandse situatie laat zien dat wat voor Zweden geldt, ook hier opgaat. De gegevens uit bijlage III suggereren dat in Nederland de kosten van RT slechts een klein deel van de totale behandelkosten beslaan.

## 5 GEZONDHEID EN ZORG: TOEKOMSTIGE SITUATIE

Het toekomstige aantal patiënten met nieuwvormingen, en de toekomstige gezondheidstoestand van en de zorg voor deze patiënten staan onder invloed van tal van factoren. Sommige factoren zijn met meer onzekerheden omgeven dan andere, terwijl bepaalde ontwikkelingen al op korte termijn worden voorzien en andere pas op langere termijn. Allereerst wordt een raming opgesteld van het toekomstige aantal nieuwe patiënten, uitgaande van demografische ontwikkelingen. Vervolgens zullen enkele kenmerken van de verwachte toekomstige organisatie van de zorg besproken worden.

### 5.1 Schatting van het toekomstige aantal patiënten met nieuwvormingen

Er is een demografische projectie opgesteld van de incidentie van de vijf geselecteerde vormen van kanker op basis van de leeftijd- en geslachtspecifieke incidentiecijfers uit tabel 4.1 en de middenvariant van de CBS-bevolkingsprognose 1998 (zie tabel 5.1).

*Tabel 5.1: Demografische projectie van het aantal nieuwe gevallen van vijf vormen van kanker in de periode 1996-2020 naar geslacht; afgerond op 10-tallen (Bron: naar Alders, 2000).*

		1996 <sup>a</sup>	2000	2010	2020	Verandering 1996-2020 in %
Dikke darmkanker	mannen	2.670	2.850	3.510	4.340	63
	vrouwen	2.770	2.890	3.270	3.780	36
Endeldarmkanker	mannen	1.680	1.790	2.200	2.700	61
	vrouwen	1.310	1.380	1.570	1.790	37
Longkanker	mannen	6.890	7.340	9.040	11.220	63
	vrouwen	1.950	2.040	2.360	2.680	37
Borstkanker	Vrouwen	9.940	10.460	11.860	12.900	30
Prostaatcancer	Mannen	6.540	6.960	8.630	11.100	70

<sup>a</sup> Dit betreft de werkelijke aantallen (zie ook tabel 4.1)

De feitelijke ontwikkeling van de incidentie wordt behalve door groei en vergrijzing van de bevolking bepaald door de ontwikkeling in de blootstelling aan risicofactoren, zoals voeding en roken. Hierop wordt in dit rapport niet nader ingegaan, maar wordt verwezen naar andere publicaties (Maas et al, 1997; Visser et al., 2001). Mogelijke invoering van screeningsprogramma's voor darm-, long- en prostaatcancer zal de incidentie tenminste tijdelijk doen toenemen.

### 5.2 Screening

Vroege opsporing van tumoren of van voorlopers van tumoren zoals darmpoliepen, kan in belangrijke mate de omvang van een ingreep, de duur van een behandeling en de kans op genezing beïnvloeden. Het ontwikkelen van adequate middelen voor vroege diagnostiek is dan ook een belangrijk aandachtspunt. Vernieuwingen in de medische beeldvorming kunnen hieraan bijdragen.

Daarnaast zullen de ontwikkelingen in het erfelijkheidsonderzoek het mogelijk maken om over 5 à 10 jaar erfelijke vormen van kanker op te sporen (Schornagel et al., 2001) waardoor steeds meer groepen met specifieke risico's worden onderscheiden, screeningprogramma's meer gedifferentieerd zullen worden en de regelmatig te screenen populatie mogelijk enigszins in omvang kan worden ingeperkt. Screeningmethoden kunnen dan ook veel kosten-effectiever worden ingezet. Methoden die voor algemeen bevolkingsonderzoek niet in aanmerking komen omdat ze te duur zijn of te arbeidsintensief, zijn vaak wel voor screening van bepaalde risicogroepen te rechtvaardigen.

#### *Darmkanker*

De Gezondheidsraad heeft de Minister recent geadviseerd te overwegen om een landelijk bevolkingsonderzoek in te voeren naar dikke darmkanker. Er zijn echter nog belangrijke vragen over de beste screeningsstrategie: de keuze van de screeningsmethode (faecal-occult-blood test (FOBT), sigmoidoscopie, coloscopie of virtuele coloscopie), het screeningsinterval, de leeftijdsgrenzen voor de doelgroep en de indicaties voor nadere diagnostiek. Bij een sober programma van eenmalig endoscopische screening bij allen die 55 jaar worden, gaat het in Nederland om jaarlijks bijna 200.000 uit te nodigen personen (Gezondheidsraad, 2001a). Daarnaast heeft de Raad geadviseerd onder voorwaarden een onderzoek te vergunnen naar de doelmatigheid van screening van familieleden van patiënten met dikke darmkanker, die steeds vaker onderzocht worden, mede onder invloed van Amerikaanse aanbevelingen (Gezondheidsraad, 2000b). Zowel de opsporing van poliepen als de opsporing van vroege stadia van darmkanker zal niet alleen een groot (tijdelijk) effect hebben op de incidentie, maar ook op de overleving. Op termijn zou de incidentie van darmkanker kunnen afnemen als gevolg van adequate screening, omdat niet alleen tumoren, maar ook poliepen opgespoord en verwijderd worden.

#### *Longkanker*

Er zijn nieuwe diagnostische technieken in ontwikkeling, waarvan de lage dosis CT het dichtst bij toepassing is. Een studie heeft aangetoond dat deze vorm van CT gevoeliger is dan de thoraxfoto in de detectie van longkanker in een vroeg stadium. In vergelijking met de gewone thoraxfoto kan bij zware rokers een vier keer zo groot aantal tumoren worden opgespoord. In die studie kon niet worden aangetoond dat de overleving verbeterd wordt door de vroege opsporing, doordat een controlegroep ontbrak en door de nog beperkte follow-up (Henschke et al., 1999).

Er gaat binnenkort een onderzoek starten in Nederland naar de doelmatigheid en doeltreffendheid van screening van (ex-) rokers met behulp van lage dosis spiraal-CT. De resultaten zullen niet eerder dan over 5 jaar beschikbaar zijn (Gezondheidsraad, 2000c). Deze ontwikkeling kan resulteren in een screeningsprogramma specifiek voor deze risicogroep. Een dergelijk screeningsprogramma zal als gevolg hebben dat de incidentie van longkanker tijdelijk toeneemt. Invoering van screening waarbij longkanker in een vroeg stadium opgespoord wordt, kan leiden tot een grotere overleving. De vijfjaarsoverleving voor de niet-kleincellige vorm van longkanker varieert van 67% voor tumoren in een vroeg stadium en 0% voor gemetastaseerde vorm van longkanker (IKMN, 1996).

Bij andere diagnostische technieken die momenteel in onderzoek zijn, met name de analyse van veranderingen in het sputum en bronchoscopisch onderzoek met fluorescentietechnieken (Kennedy et al., 2000; Tockman et al., 1998), wordt eventuele toepassing in Nederland pas op een termijn van langer dan 10 jaar verwacht (Wolff & Van Zandwijk, 2001).

#### *Prostaatkanker*

Omtrent de wenselijkheid van invoering van een landelijk georganiseerde screening op prostaatkanker bestaat nog steeds veel discussie (Clements, 1999; Godley, 1999). De discussie richt zich met name op mogelijke overdiagnostiek en overbehandeling van een aanzienlijke groep mannen. Omdat bij ongeveer 30% van alle mannen van 50 jaar en ouder prostaatkanker latent aanwezig is en het overgrote deel van deze mannen niet aan de ziekte overlijdt, is het van groot belang dat er duidelijkheid komt over de vraag in welke gevallen de opgespoorde kleine tumoren klinisch relevant zijn en om behandeling vragen. Uit onderzoek komt naar voren dat behandeling geïndiceerd is indien de tumor matig of slecht gedifferentieerd is, en de patiënt gezien zijn leeftijd bij diagnose nog een lange levensverwachting heeft van tenminste 15 jaar (Van Barneveld et al., 1997). De vijfjaarsoverleving is wel afhankelijk van het stadium waarin de tumor verkeert en loopt van 75% bij vroege detectie tot 15% indien laat vastgesteld (IKMN, 1996). Aangezien prostaatkanker optreedt op hogere leeftijd heeft de patiënt echter vaak te maken met een hoger risico op overlijden als gevolg van andere oorzaken, waardoor de overlevingswinst door screening niet zo groot zal zijn als de vijfjaarscijfers doen vermoeden.

Op dit moment wordt door de afdeling Urologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam in Europees verband een gerandomiseerde studie uitgevoerd om te onderzoeken of screening op prostaatkanker kan leiden tot een daling in de sterfte. Er nemen circa 42.000 mannen tussen 55 en 74 jaar aan deel uit de regio Rotterdam. De helft valt in de controlegroep en wordt dus niet onderzocht. Als screeningstest wordt de PSA-test gebruikt. Een nadeel hiervan is dat het niet goed mogelijk is om de langzaam groeiende prostaatkanker te onderscheiden van de meer kwaadaardige vormen. Dit is vooral een probleem bij mannen boven 70 jaar (Gezondheidsraad, 2000d; Van Leer, 1999). Voor zover bekend zijn er nog geen publicaties over de resultaten. Daarnaast is recent een positief advies uitgebracht door de Gezondheidsraad over een onderzoek naar screening bij mannen met erfelijke prostaatkanker in de familie (Gezondheidsraad, 2001b). Ook hier betreft het screening op basis van meting van de PSA-test.

#### *Borstkanker*

Voor borstkanker wordt thans niet verwacht dat er veranderingen zullen komen in de screeningsstrategie.

### **5.3 Diagnostiek en behandeling**

Zoals geconcludeerd in hoofdstuk 3 zullen diverse ontwikkelingen de rol van beeldvormende diagnostiek versterken waardoor invasief diagnostisch onderzoek steeds meer voorkómen of beperkt kan worden, aandoeningen nog beter omschreven en be-

handelingen zoals RT effectiever gepland en uitgevoerd kunnen worden. Voorbeelden zijn computer aided diagnosis, het koppelen van complementaire technieken zoals MRI en CT, de implementatie van meer functiegerichte beeldvormende onderzoeken zoals PET en vooral de ontwikkeling van door beeldvorming ondersteunde minimaal invasieve ingrepen (Miller, 1999).

Zo lijkt het gebruik van PET (Valk et al., 1996) of SPECT scans (Berghammer et al., 1999) het aantonen en lokaliseren van uitzaaiingen positief te beïnvloeden. In vergelijking met CT scans leidt het gebruik van PET bij darm- en longkanker tot een grotere sensitiviteit en specificiteit. Het aantal onnodige operaties voor onbehandelbare uitzaaiingen en goedaardige gezwellen is aanzienlijk lager indien resultaten van PET gebruikt worden, en het aantal goed gediagnosticeerde operabele aandoeningen neemt toe. Tenslotte biedt PET onderzoek in het geval van darmkanker meer dan CT-scans de mogelijkheid dat bij onderzoek een niet vermoed gezwel wordt gevonden in een nabij gelegen orgaan zoals de lever (Valk et al., 1996).

Voorbeelden van minimaal invasieve ingrepen die steeds meer toegepast worden of in ontwikkeling zijn, zijn het in 2.1.3 beschreven lymfeklier-onderzoek en het gebruik van MRI bij bijvoorbeeld biopsie, laserbehandelingen en hyperthermie-toepassingen (Kahn et al., 1999).

Echter ook op andere terreinen zijn ontwikkelingen gaande die een betere prognose en behandeling en follow-up van aandoeningen zoals kanker mogelijk zullen maken. Voorbeelden op het terrein van de moleculaire biologie, waaraan gedacht kan worden zijn de detectie van micrometastasen met behulp van moleculair-biologische technieken (Liefers et al., 1999) en de DNA-analyse van de tumor (Gryfe et al., 2000). Is het opstellen van lange-termijn verwachtingen op het gebied van beeldvormende diagnostiek op zich al geen makkelijke zaak, aangeven hoe het belang van deze vorm van diagnostiek zal evolueren in relatie tot andere vormen van diagnostiek is zo mogelijk nog moeilijker.

Niet alleen de onderzoeksmogelijkheden nemen toe, ook de vraag naar onderzoek zal naar verwachting blijven toenemen. Deels is dit inherent aan het streven om de omvang van een ingreep beperkt te houden en optimaal te plannen. Anderzijds zal de mondiger wordende patiënt, die op de hoogte is van gezondheidsrisico's en bewust met zijn gezondheid omgaat, steeds meer behoefte hebben aan een heldere prognose. De toegenomen vroegdiagnostiek van prostaatkanker is hiervan een voorbeeld (Van Leer et al., 1999).

Onderzoeken naar de kosten-effectiviteit van zowel nieuwe diagnostische als therapeutische toepassingen van straling en naar hun invloed op de kwaliteit van leven zijn veelal beperkt in reikwijdte. Het is daarom niet mogelijk om over beide aspecten uitspraken te doen op hoog abstractieniveau zonder diepgaande, aanvullende analyses uit te voeren. Hoewel kwaliteit van leven nu nog een onvoldoende uitgekristalliseerde en gestandaardiseerde maat is, kan toch verwacht worden dat beslissingen in de toekomst meer op basis van dit soort (bijkomende) informatie genomen kunnen en zullen worden. In het onderzoek is een duidelijke trend in die richting waar te nemen. Hetzelfde kan gezegd worden over het onderzoek naar kosten-effectiviteit.



## 5.4 Zorg

### *De vraag*

In opdracht van onder andere de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) is een behoefteraming voor RT opgesteld (Tabel 5.2) (Vietsch & de Zwart, 2000). Hierin wordt gesteld dat in de komende jaren de vraag naar RT verder zal toenemen en daarmee natuurlijk ook de vraag naar (beeldvormende) diagnostiek. De factoren die zij hiervoor verantwoordelijk achten zijn:

- de vergrijzing van de ‘babyboomgeneratie’ die een verdere groei van het aantal kankerpatiënten veroorzaakt,
- een lichte stijging van het aantal kankerpatiënten dat in aanmerking komt voor, c.q. moet worden behandeld met RT (van 47% in 1995 naar 50% in 2010),
- de ‘dubbele vergrijzing’ die ertoe leidt dat minder patiënten worden geopereerd,
- de aandacht voor kwaliteit van leven die resulteert in een grotere behoefte aan palliatieve behandeling,
- een groeiend streven naar orgaansparende behandelingen.

De toename in het aantal patiënten en de complexiteit van de verrichtingen zijn bepalend voor de behoefte, onder de aanname dat er in dit decennium geen alternatieven komen voor RT.

Tabel 5.2: Behoefteraming teletherapie (Bron: vrij naar Vietsch & de Zwart, 2000).

	1995	2000	2005	2010
Aantal nieuwe kankerpatiënten (excl. huidkanker)	55.300	59.400	63.100	69.400
Aantal bestraalde patiënten (incl. huidkanker en benigne tumoren; ophoogfactor 1,05)	27.300	29.900	32.400	36.450
Totaal aantal teletherapie-behandelingen (herhaalfactor 1,25-1,35)	35.500	38.800	43.700	49.100
% T1 behandelingen <sup>a</sup>	24	22	22	22
% T2 behandelingen <sup>a</sup>	57	54	48	44
% T3 behandelingen <sup>a</sup>	16	20	25	28
% T4 behandelingen <sup>a</sup>	3	4	5	6
Totaal aantal T2-equivalente behandelingen	35.536	41.206	48.769	56.760

<sup>a</sup> Verdeling van behandelingen naar complexiteit, waarbij T1 eenvoudig en kortdurend is, en T4 zeer complex en langer durend.

Voor deze zorgvraag zijn er nu 72 bestralingsapparaten, terwijl er volgens Vietsch & de Zwart (2000) 82 nodig zijn om alle kankerpatiënten die behandelingen nodig hebben binnen aanvaardbare tijd te helpen. Over vijf jaar zouden er 98 nodig zijn en 115 in 2010. In 2005 is het streven 21 nieuwe bunkers met versnellers te hebben gerealiseerd. In 2004 zouden er al 9 operationeel moeten zijn. Het einddoel is om in 2010 114 grote bestralingsapparaten werkzaam te hebben (Vietsch & de Zwart, 2000). Naast deze uitgaven wordt ook meer geld uitgetrokken voor het opleiden van extra personeel, zoals radiotherapeuten en radiotherapeutisch laboranten. Uitbreiding van de capaciteit moet plaatsvinden door middel van inzet van extra faciliteiten, aangezien slechts beperkte mogelijkheden bestaan voor een structurele verlenging van de bedrijfstijd van bestaande faciliteiten. Met het Planningsbesluit Radiotherapie 2000 heeft

het Ministerie van VWS dit streven ondersteund, met als beperking dat tot 2005 het aantal centra niet mag uitbreiden, waarna evaluatie zal plaatsvinden (Planningsbesluit, 2000).

Krappe beschikbaarheid van zowel apparatuur als personeel leidt tot wachttijden die de grens overschrijden van wat aanvaardbaar wordt geacht. Het kan ook leiden tot verlenging van de behandeling en de gekozen behandelwijze beïnvloeden. Uitstellen of verlengen van een behandeling houdt het risico in op een slechtere prognose. Het niet toepassen van nieuwe, arbeidsintensievere behandelstrategieën (conformatietherapie, hyperfractionering, e.a.) verhoogt onder andere de kans op bijwerkingen (Gezondheidsraad, 2000a). Het komende decennium lijkt de grootste gezondheidswinst dan ook te behalen met het creëren van de nodige voorzieningen om de actueel geschikte behandelmethoden optimaal toe te passen.

#### *De kosten*

De afwezigheid van voldoende omvattend kosten-effectiviteitsonderzoek voor de actueel toegepaste behandelingen maakt het moeilijk extrapolaties uit te voeren naar de toekomst. Het is dan ook slechts mogelijk om indicatieve uitspraken te doen over enkele van de aspecten die de kostenontwikkeling zullen beïnvloeden.

Omdat nieuwere technieken arbeidsintensiever zijn dan conventionele zullen de kosten van een behandeling toenemen. Immers, personeelskosten maken een niet gering deel van de kosten uit. Daar staat tegenover dat bij een effectievere behandeling de kans op herhaling en dus de kans op extra kosten afneemt. Zoals eerder vermeld bestaat bijna de helft van de totale kosten gemaakt voor de vier kankersoorten samen uit de kostenpost 'verpleegdagen'. Er zijn verschillende processen die de hoeveelheid verpleegdagen kunnen beïnvloeden of veranderen. Een verandering in een behandelstrategie kan grote kostenverschuivingen tot gevolg hebben. Enkele voorbeelden kunnen dit verhelderen.

- Een patiënt zal sneller herstellen naarmate de ingreep beperkter is in omvang. Dit wordt mogelijk gemaakt door beter omschrijven van het te behandelen gebied met beeldvormende technieken of door de ingreep hiermee te sturen. Hierdoor zullen de diagnostiekkosten toenemen, maar het aantal verpleegdagen en hieraan verbonden kosten verminderen.
- Ook het uitwerken van combinatietherapieën gericht op het verminderen van de neveneffecten van individuele behandelingen leidt naar verwachting tot een daling van de kosten voor begeleiding en verpleging.
- NG-therapie patiënten moeten enige dagen in het ziekenhuis verblijven tot het grootste deel van de toegediende radioactieve stoffen zijn vervallen of uitgescheiden. Een doorbraak op het gebied van de NG-therapie zou dan ook kunnen leiden tot een stijging van het aantal verpleegdagen. Zo zullen naar verwachting over enkele jaren niet alleen schildklierpatiënten maar ook patiënten met maligne lymfomen voor behandeling met radiofarmaca worden opgenomen in speciale afgeschermd kamers.
- Wijzigen van de voorschriften met betrekking tot de bescherming van de algemene bevolking tegen blootstelling aan straling kan de verpleegduur van NG-therapie

patiënten doen wijzigen. Verlaging van het toegestane stralingsniveau bij het verlaten van het ziekenhuis (de ontslagnorm) zou leiden tot een langer verblijf in hiervoor speciaal ingerichte kamers. In Nederland is er voor gekozen om het verblijf zo kort mogelijk te houden (2 à 3 nachten) en de patiënt leefregels voor te houden die tot doel hebben om de stralingsbelasting voor zijn omgeving zoveel mogelijk te reduceren (Ontwerpbesluit Stralingsbescherming, 2001).

- Zoals gezegd zou het aantal palliatieve behandelingen kunnen toenemen door een grotere nadruk op de kwaliteit van leven. Er zijn echter ook aanwijzingen dat door de vroegere detectie van tumoren en voorlopers van tumoren het aantal curatieve behandelingen zal toenemen en het aantal palliatieve behandelingen zal afnemen. Aangezien de kosten van een palliatieve behandeling weliswaar lager zijn dan van een curatieve, maar de verpleegkosten hoger, zou dit kunnen leiden tot een verschuiving in de kosten van verpleging naar behandeling.



## 6 CONCLUSIES

Beeldvormend onderzoek en op straling gebaseerde behandelmethoden voor borst-, darm-, long- en prostaatkanker zijn gegrond op technologieën die in het voorbije decennium een sterke ontwikkeling hebben doorgemaakt. Drijvende kracht achter vele verbeteringen zijn de ontwikkelingen in de micro-elektronica en de informatie- en communicatietechnologie. Tal van nieuwe beeldvormende technieken, gebaseerd op uiteenlopende fysische principes hebben het ontwikkelingsstadium verlaten en een plaats gekregen in de klinische praktijk. Voorbeelden zijn magnetic resonance imaging (MRI) en computer tomografie (CT). Als gevolg hiervan zijn tumoren in principe goed te identificeren en te volgen. Een belangrijke lacune in het scala aan diagnostische middelen voor long-, darm- en prostaatkanker is een eenvoudige en betrouwbare techniek voor vroegtijdige opsporing ervan. Beeldvormende technieken die een optie zijn voor het screenen van risicogroepen op long- en darmkanker, zijn in ontwikkeling. De belangrijkste actuele en toekomstige ontwikkelingen op het gebied van medische beeldvorming, die in dit rapport naar voren komen, zijn:

- het (dynamisch) in beeld brengen van fysiologische of biochemische processen zoals bij PET, functionele MRI en MR-spectroscopie. Deze ontwikkelingen geven aan dat naast structuur-onderzoek steeds meer functie-gericht onderzoek plaatsvindt, waardoor onder andere sneller is vast te stellen of een behandeling aanslaat of niet;
- het maken van drie-dimensionale reconstructies door combineren van opnamen. Dit moet leiden tot een beter inzicht in de ruimtelijke verdeling van de aandoening en helpen bij het beter omschrijven van een behandeling, zoals een bestraling of een chirurgische ingreep;
- het uitvoeren van minimaal invasieve ingrepen geleid door beeldvormende technieken onder andere gericht op het beperken van neveneffecten en het bespoedigen van het herstel. De schildwachtklerscintigrafie is een sprekend voorbeeld van een dergelijke ontwikkeling.

De dominante toepassing van straling voor de behandeling van kanker is uitwendige bestraling met fotonen of elektronen. Op korte termijn is de nodige gezondheidswinst te boeken door optimaal inzetten van de nu reeds bekende inzichten en mogelijkheden op het gebied van de radiotherapie. Beschikbaarheid van mensen en middelen is de beperkende factor bij het optimaliseren van de radiotherapie. Omdat een doorbraak van therapieën gebaseerd op een combinatie van chemie en straling, zoals nucleair geneeskundige therapie of fotodynamische therapie, naar verwachting voorlopig nog uitblijft, zal radiotherapie in dit decennium de belangrijkste vorm van stralingstherapie blijven.

Het relatief belang van stralingstherapie op de langere termijn is moeilijk te voorspellen, omdat ook andere vormen van therapie, zoals chemotherapie, zich verder

ontwikkelen en steeds meer met radiotherapie gecombineerd worden om de tumor effectiever te treffen en neveneffecten in gezond weefsel te beperken.

Betere middelen voor diagnose en betere behandelmethoden, waaronder die gebaseerd op straling, hebben ertoe geleid dat de sterfte door kanker niet is toegenomen ondanks een toename van de incidentie. Onderzoeken naar de kosten-effectiviteit van zowel nieuwe diagnostische als therapeutische toepassingen van straling en naar hun invloed op de kwaliteit van leven zijn veelal beperkt in reikwijdte. Het is daarom niet mogelijk om over beide aspecten uitspraken te doen op hoog aggregatieniveau zonder diepgaande, aanvullende analyses uit te voeren. Nu is kwaliteit van leven nog een onvoldoende gestandaardiseerd toegepaste maat. Toch kan verwacht worden dat beslissingen in de toekomst meer op basis van dit soort (bijkomende) informatie genomen kunnen en zullen worden. In het onderzoek is een duidelijke trend in die richting waar te nemen. Hetzelfde kan gezegd worden over het onderzoek naar kosten-effectiviteit. Op dit ogenblik is het zo dat de snelheid waarmee vooral nieuwe beeldvormende technieken ter beschikking komen, het gevaar inhoudt van implementatie ervan zonder deugdelijke afweging van kosten en baten.

## REFERENTIES

- Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI et al. Consensus statement of the society of thoracic radiology – screening for lung cancer with helical computed tomography. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 65–68
- Ahles TA, Silberfarb PM, Rundle AC et al. Quality of life in patients with limited small-cell carcinoma of the lung receiving chemotherapy with or without radiation therapy, for cancer and leukemia group B. *Psychother Psychosom* 1994; 62: 193–199
- Ahles TA, Silberfarb PM, Herndon J et al. Psychologic and neuropsychologic functioning of patients with limited small-cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1954–1960
- Alders, MPC, 2000. Bevolkingsprognose 1999–2005. Maandstatistiek van de bevolking januari 2000, blz. 26–28
- Alfassi ZB, Shani G, Laster BH. On the effect of gadolinium in neutron capture therapy. *J Radioanal Nucl Chem* 1999; 240: 687
- Amaldi U. Hadrontherapy in the world and the programmes of the TERA Foundation. *Tumori* 1998; 84: 188–199
- ANDEM. Usage thérapeutique des cyclotrons en oncologie: évaluation clinique et économique. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale, Parijs, maart 1995
- Andreopoulos D, Piatkowiak M, Krenkel B et al. Combined treatment of localized prostate cancer with <sup>192</sup>Ir-remote brachytherapy and external beam irradiation. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 387–391
- Anoniem. Verbouwing voor nieuwe scanner. *Medisch Nieuws*: 2001; maart: 4-4
- Artemov D, Solaiyappan M, Bhujwalla ZM. Magnetic resonance pharmacangiography to detect and predict chemotherapy delivery to solid tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 3039–3044
- Arulampalan THA, Costa DC, Loizidou M et al. Positron emission tomography and colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 176–189
- Asten WNJC van. Echografie in een perifeer ziekenhuis. *Klinische Fysica* 2000; 3:11–13
- Baas P. Laser therapy in pulmonary medicine. *Lasers in medical science* 1998; 13: 86–97
- Bachleitner Hofmann T, Gnant M. Surgical axillary lymph node dissection. Still standard procedure or obsolete method? *Zentralblatt Für Chirurgie* 2000; 125: 822–829
- Barentsz JO, Engelbrecht M, Jager GJ et al. Fast dynamic gadolinium-enhanced mr imaging of urinary bladder and prostate cancer. *JMRI* 1999; 10: 295–304
- Barneveld TA van, Horenblas S, Coebergh JWW, Leeuwen FE van. Prostaatkanker. In: Maas IAM, Gijzen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering*. Elsevier/De Tijdstroom, Maarssen, 1997
- Bar Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD. Pet imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 150–185
- Battermann JJ, Mijnheer BJ. The Amsterdam fast neutron therapy project: a final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2093–2099
- Beerlage HP, Thuroff S, Madersbacher S et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol* 2000; 37: 2–13
- Beets Tan RG, Beets GL, Borstlap AC et al. Preoperative assessment of local tumor extent in advanced rectal cancer: CT or high-resolution MRI? *Abdom Imaging* 2000; 25: 533–541
- Begg AC. Cisplatin and radiation: interaction probabilities and therapeutic possibilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1183–1189
- Berghammer P, Obwegeser R, Mulauer-Ertl S et al. <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin scintigraphy and breast cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 87–90
- Bernhard EJ, Mitchell JB, Deen D et al. Re-evaluating gadolinium(III) texaphyrin as a radiosensitizing agent. *Cancer Res* 2000; 60: 86–91
- Bhatnagar A, Hustinx R, Alavi A. Nuclear imaging methods for non-invasive drug monitoring. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2000; 41: 41–54
- Birgelen C von, Haude M, Baumgart D et al. *In vivo* measurement of coronary stent dimensions throughout entire vascular segments with quantitative three-dimensional intravascular ultrasound: a review. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik* 1999; 30: 827–831
- Blokland JAK, Wiarda KS (eindred.). *Aanbevelingen nucleaire geneeskunde*. Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, Eburon, Delft, 2000

- Boccignone G, Chianese A, Picariello A. Computer aided detection of microcalcifications in digital mammograms. *Comput Biol Med* 2000; 30: 267–286
- Bombardieri E, Crippa F, Maffioli L et al. Nuclear medicine approaches for detection of axillary lymph node metastases. *Quarterly J Nucl Med* 1998; 42: 54–65
- Bonnemain B. Superparamagnetic agents in magnetic resonance imaging: physicochemical characteristics and clinical applications. A review. *J Drug Target* 1998; 6: 167–174
- Brizel DM, Wasserman TH, Henke M. Phase iii randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3339–3345
- Brugmans MJP, Lembrechts J. Informatiesysteem Medische Stralingstoepassingen: een pilotstudie. RIVM rapport 610059 008, Bilthoven, 2001 (in press)
- Bueno-de-Mesquita HB, Taal, BG. Dikke darm- en endeldarmkanker. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbe-zoo, IE, Poos MJJC. (eindred.): *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I De Gezondheids-toestand: een actualisering*. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: pp 207–216.
- Butler WE, Piaggio CM, Constantinou C et al. A mobile computed tomographic scanner with intraop-erative and intensive care unit applications. *Neurosurgery* 1998; 42: 1304–1310
- Canadian Association of Radiation Oncologists. Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. The palpable breast lump: information and recommenda-tions to assist decision-making when a breast lump is detected. *CMAJ* 1998; 158 Suppl 3: 3–8
- Cao Y, Suresh MR. Bispecific antibodies as novel bioconjugates. *Bioconjug Chem* 1998; 9: 635–644
- Casey B. SMV wins FDA clearance for Positrac hybrid PET/CT camera. *Auntminnie.com*. 4 Sept. 2000. <http://www.auntminnie.com/index.asp?sec=nws&sub=rad&pag=445>
- CBS (Centraal Bureau voor de Statistiek). *Maandstatistiek van de bevolking; Jaargang 48 - april 2000*. Heerlen/Voorburg, 2000
- Chacko S, Singh M. Three-dimensional reconstruction of transillumination tomographic images of hu-man breast phantoms by red and infrared lasers. *IEEE Trans Biomed Eng* 2000; 47: 131–135
- Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J. Report prepared for the Health Technology Assessment panel of the NHS Executive on the diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in Eng-land and Wales. *Br J Urol* 1997; 79 Suppl 3: 1–32
- Chaoui AS, Barish MA. Virtual colonoscopy: a new tool for colorectal cancer screening. *Curr Opin Gastroenter* 2001; 17: 78–85
- Chiti A, Schreiner FAG, Crippa F et al. Nuclear medicine procedures in lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 533–555
- Choy HMD, Devore RF, Hande KR et al. A phase ii study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfraction-ated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer (a vanderbilt can-cer center affiliate network study). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47: 931–937
- Choyke PL. Imaging of prostate cancer. *Abdom Imaging* 1995; 20: 505–515
- Clarisse, J, Rousseau J, Sergent G et al. Interventional mri. *J Radiol* 1999; 80: 1527–1530
- Clements R. Prostate specific antigen: an opinion on its value to the radiologist. *Eur Radiol* 1999; 9: 519–535
- Coderre JA, Morris GM. The radiation biology of boron neutron capture therapy. *Radiat Res* 1999; 151: 1–18
- Colak SB, Mark MB van der, Hooft GW et al. Clinical optical tomography and NIR spectroscopy for breast cancer detection. *IEEE Journal of selected topics in quantum electronics* 1999; 5: 1143–1158
- Coyle D, Drummond MF. Costs of conventional radical radiotherapy versus continuous hyperfraction-ated accelerated radiotherapy (CHART) in the treatment of patients with head and neck cancer or carcinoma of the bronchus. Medical Research Council CHART Steering Committee. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9: 313–321
- CTG (College Tarieven Gezondheidszorg). *Tarieflijst Instellingen 2001*. <http://www.cotg.nl> (12-04-2001)
- Davis PL, McCarty KS. Sensitivity of enhanced MRI for the detection of breast cancer: new, multicen-tric, residual, and recurrent. *Eur Radiol* 1997; 7 Suppl 5: 289–298
- DeNardo GL, O'Donnell RT, Oldham RK, DeNardo SJ. A revolution in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm* 1998; 13: 213–223
- Diamandis EP. Prostate-specific antigen: a cancer fighter and a valuable messenger? *Clin Chem* 2000; 46: 896–900
- Diederich CJ, Hynynen K. Ultrasound technology for hyperthermia. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25: 871–887
- Dominioni L, Imperatori A, Rovera F et al. Lung cancer screening in cigarette smokers in the province of Varese, Italy. *Cancer* 2000; 89 Suppl S: 2345–2348



- Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 889–905
- Dumoulin CL, Souza SP, Darrow RD. Real time position monitoring of invasive devices using magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1993; 29:411–415
- Duncan GG, Philips N, Pickles T. Report on the quality of life analysis from the phase III trial of pion versus photon radiotherapy in locally advanced prostate cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 759–765
- Durkan GC, Greene DR. Diagnostic dilemmas in detection of prostate cancer in patients undergoing transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2000; 3: 13–20
- Edell SL, Eisen MD. Current imaging modalities for the diagnosis of breast cancer. *Del Med J* 1999; 71: 377–382
- Eerden E van der. Mobiele petscanner op de markt. *Medisch nieuws*: 2001; 21: 46–47
- Ekici S, Ozen H, Agildere M, Ergen A *et al.* A comparison of transrectal ultrasonography and endorectal magnetic resonance imaging in the local staging of prostatic carcinoma. *BJU Int* 1999; 83: 796–800
- Festen J. Guideline 'Radiotherapy in non-small-cell lung carcinoma. Working Group, National Organization for Quality Assurance in Hospitals, Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 2248–2251
- Feyerabend T, Steeves R, Wiedemann GJ, Richter E, Robins HI. Rationale and clinical status of local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in locally advanced malignancies. *Anticancer Res* 1997; 17 2895–2897
- Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA. PET in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1998; 28: 290–302.
- Fleckenstein G, Osmers R, Puchta J. Monoclonal antibodies in solid tumours: approaches to therapy with emphasis on gynaecological cancer. *Med Oncol* 1998; 15: 212–221
- Fletcher JG, Luboldt W. CT colonography and MR colonography: current status, research directions and comparison. *Eur Radiol* 2000; 10: 786–801
- Fornage BD. Recent advances in breast sonography. *JBR BTR* 2000; 83: 75–80
- Fracheboud J, Koning HJ de, Beemsterboer PM, et al. Nation-wide breast cancer screening in The Netherlands: results of initial and subsequent screening 1990–1995. National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. *Int J Cancer* 1998; 75: 694–698
- Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R et al. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. LETB (VIII). Inst. Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Univ. Rotterdam, 2000
- Franceschini MA, Moesta KT, Fantini S et al. Frequency-domain techniques enhance optical mammography: initial clinical results. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6468–6473
- Friedrich M. MRI of the breast: state of the art. *Eur Radiol* 1998; 8: 707–725
- Fulljames C, Stone N, Bennett D, Barr H. Beyond white light endoscopy – the prospect for endoscopic optical biopsy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 695–704
- Gahbauer R, Gupta N, Blue T et al. Boron neutron capture therapy: principles and potential. *Recent Results Cancer Res* 1998; 150: 183–209
- Gahlen J, Stern J, Pressmar J et al. Local 5-aminolevulinic acid application for laser light-induced fluorescence diagnosis of early staged colon cancer in rats. *Lasers Surg Med* 2000; 26: 302–307
- Gamma. Filmloos. Philips levert haar eerste 'filmloze' ziekenhuis in Nederland op. *Gamma* 2000; 11: 20–21
- Gartenschlager M, Schweden F, Gast K et al. Pulmonary nodules: detection with low-dose vs conventional-dose spiral CT. *Eur Radiol* 1998; 8: 609–614
- Geldof AA, Slotman BJ. Radiosensitizing effect of cisplatin in prostate cancer cell lines. *Cancer Lett* 1996; 101: 233–239
- Gezondheidsraad. Ontwikkelingen in de radiotherapie. Gezondheidsraad, publicatie 1993/15, Den Haag, 1993
- Gezondheidsraad. Deskundigheidseisen voor medische stralingstoepassingen. Gezondheidsraad, publicatie 1996/04, Den Haag, 1996
- Gezondheidsraad. Ontwerp-planningsbesluit radiotherapie. Gezondheidsraad, Den Haag, publicatie 2000/11, 2000a
- Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: familiale dikkedarmkanker. Gezondheidsraad, 2000b
- Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: CT-screening op longkanker. Gezondheidsraad, Den Haag, 2000c
- Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prostaatcancer ERSPC-Rotterdam (2). Gezondheidsraad, Den Haag, 2000d

- Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker (signalement). Gezondheidsraad, Den Haag, 2001a
- Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: erfelijke prostaatkanker. Gezondheidsraad, Den Haag, 2001b
- Gilhuijs KGA, Giger ML, Bick U. Computerized analysis of breast lesions in three dimensions using dynamic magnetic-resonance imaging. *Med Phys* 1998; 25: 1647–1654
- Gilhuijs KGA, Muller SH. Computer ondersteuning bij de diagnose van borstkanker in MRI beelden. *Klinische Fysica* 2001; 2: 30–33
- Glanzmann T, Ballini JP, Bergh H van den, Wagnieres G. Time-resolved spectrofluorometer for clinical tissue characterization during endoscopy. *Review of Scientific Instruments* 1999; 70: 4067–4077
- Glasspool RM, Evans TRJ. Clinical imaging of cancer metastasis. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1661–1670
- Godley PA. Prostate cancer screening: promise and peril – a review. *Cancer Detect Prev* 1999; 23:316–324
- Goldenberg DM. Perspectives on oncologic imaging with radiolabeled antibodies. *Cancer* 1997; 80 Suppl S: 2431–2435
- Graaf-Strukowska L de, Zee J van der, Putten W van, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura – a single-institution experience with 689 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 511–516
- Greene R. Computed tomography: high technology imaging comes to the bedside. *Crit Care Med* 2000; 28: 3936–3938
- Gryfe R, Kim H, Aronson MD et al. Tumor micro-satellite instability and clinical outcome in patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 69–77
- Hall Craggs MA. Interventional mri of the breast: minimally invasive therapy. *Eur Radiol* 2000; 10: 59–62
- Hammer Wilson MJ, Sun CH, Ghahramanlou M, Berns MW. In vitro and in vivo comparison of argon-pumped and diode lasers for photodynamic therapy using second-generation photosensitizers. *Lasers Surg Med* 1998; 23: 274–280
- Hatanaka H, Nakagawa Y. Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 1061–1066
- Havenga K, Enker WE, Norstein J, Moriya Y et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or d3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Sug Oncol* 1999; 25: 368–374
- Hawthorne MF. New horizons for therapy based on the boron neutron capture reaction. *Mol Med Today* 1998; 4: 174–181
- Hayman JA, Hillner BE, Harris JR, Weeks JC. Cost-effectiveness of routine radiation therapy following conservative surgery for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1022–1029
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894–899
- Health and Human Services Dept., Health Care Financing Administration. FDG Positron Emission Tomography (#CAG-00065). Decision Memorandum, 15 dec 2000 (<http://www.hcfa.gov/coverage/8b3-hh2.htm> (22 juni 2001))
- Helgesen F, Andersson SO, Gustafsson O *et al.* Follow-up of prostate cancer patients by on demand contacts with a specialist nurse – a randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 55–61
- Henschke CI. Early lung cancer action project – overall design and findings from baseline screening. *Cancer* 2000; 89 Suppl S: 2474–2482
- Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3333–3355
- Heywang-Korunner SH, Bick U, Bradley WG. International investigation of breast mri: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced mri based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 2001; 11: 531–546
- Highnam R, Brady M, English R. Detecting film-screen artifacts in mammography using a model-based approach. *IEEE Trans Med Imaging* 1999; 18: 1016–1024
- Hoekstra C, Paglianiti I, Hoekstra O et al. Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 731–743
- Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA et al. PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med* 1997; 27: 94–106
- Hopper KD, Pierantozzi D, Potok PS et al. The quality of 3D reconstructions from 1.0 and 1.5 pitch helical and conventional CT. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 841–847

- Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T *et al.* Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231–241
- Hübner RH, Park KC, Shepherd JE *et al.* A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41:1177–1189
- Hunerbein M, Ghadimi BM, Gretschel S, Schlag PM. Three-dimensional endoluminal ultrasound: a new method for the evaluation of gastrointestinal tumors. *Abdom Imaging* 1999; 24: 445–448
- Hynynen K, Freund WR, Cline HE *et al.* A clinical, noninvasive, MR imaging-monitored ultrasound surgery method. *Radiographics* 1996; 16: 185–195
- IKMN (Integraal kankercentrum midden Nederland). *Oncologieboek:richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van kanker voor medisch specialisten, huisartsen en paramedici in de IKMN-regio.* Utrecht, 1996
- Iznaga-Escobar N. <sup>188</sup>Re-direct labeling of monoclonal antibodies for radioimmuno-therapy of solid tumors: biodistribution, normal organ dosimetry, and toxicology. *Nucl Med Biol* 1998; 25: 441–447
- Jager PL. Tumor imaging using L-3-[<sup>123</sup>I]-iodo-alpha-methyl-tyrosine. Proefschrift, RU Groningen, 2001
- Jansen L. Schildwachtklierbiopsie: ontwikkeling van melanoom naar borstkanker. Proefschrift, UvA, 2000
- Jett JR. Screening for lung cancer in high-risk groups: current status of low-dose spiral ct scanning and sputum markers. *Semin Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 21: 385–392
- Johnson CD, Dachman AH. CT colonography: the next colon screening examination? *Radiol.* 2000; 216: 331–341
- Kahn T, Schmidt F, Modder U. MR imaging-guided interventions. *Radiologe* 1999; 39: 741–749
- Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, Taat CW *et al.* Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer – prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. *Eur J Surg* 1999; 165: 410–420
- Kapiteijn E, Velde van de CJH. European trials with total mesorectal excision. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 350–357
- Kennedy *et al.* Screening for lung cancer revisited and the role of sputum cytology and fluorescence bronchoscopy in a high-risk group. *Chest* 2000; 117 (suppl 1) 72s–79s
- Klein JS. Interventional techniques in the thorax. *Clin Chest Med* 1999; 20: 805–826
- Kole AC, Plaat, BE, Hoekstra HJ, Vaalburg W, Molenaar WM. FDG and L-[1-<sup>11</sup>C]-tyrosine imaging of soft-tissue tumors before and after therapy. *J Nucl Med* 1999; 40: 381–386
- Kolotas C, Baltas D, Zamboglou N. Ct-based interstitial HDR brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 419–427
- Koutcher JA, Zakian K, Hricak H. Magnetic resonance spectroscopic studies of the prostate. *Molec Urol* 2000; 4: 143–152
- Krengli M, Liebsch NJ, Hug EB, Orecchia R. Review of current protocols for proton-therapy in USA. *Tumori* 1998; 84: 209–216
- Krol AD, Aussems P, Noordijk EM, Hermans J, Leer JW. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 297–302
- Kubo HD, Shapiro EG, Seppi EJ. Potential and role of a prototype amorphous silicon array electronic portal imaging device in breathing synchronized radiotherapy. *Med Phys* 1999; 26: 2410–2414
- Kuikka JT, Britton KE, Chengazi VU, Savolainen S. Future developments in nuclear medicine instrumentation: a review. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 3–12
- Kunkler IH, Rafferty P, Hill D, Henry M, Foreman D. A pilot study of tele-oncology in Scotland. *J Telemed Telecare* 1998; 4: 113–119
- Kuriashkin IV, Losonsky JM. Contrast enhancement in magnetic resonance imaging using intravenous paramagnetic contrast media: a review. *Vet Radiol Ultrasound* 2000; 41: 4–7
- Langendijk H, Jong J de, Tjwa M *et al.* External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother Oncol* 2001; 58: 257–268
- Laramore GE. The use of neutrons in cancer therapy: a historical perspective through the modern era. *Semin Oncol* 1997; 24: 671–685
- Laramore GE, Spence AM. Boron neutron capture therapy (BNCT) for high-grade gliomas of the brain: a cautionary note. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 241–246
- Leach MO. Application of magnetic resonance imaging to angiogenesis in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 22–27

- Leer EM van, Cleton FJ, Leeuwen FE van (eindred.). Signaleringsrapport kanker 1999. Nederlandse Kankerbestrijding/KWF, Amsterdam, 1999
- Leichter I, Lederman R, Buchbinder S et al. Optimizing parameters for computer-aided diagnosis of microcalcifications at mammography. *Academic Radiology* 2000; 7: 406–412
- Leusden HAIM van (ed.). Diagnostisch Kompas 1999/2000. College voor Zorgverzekeringen, Amstelveen, 1999
- Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, Velde CJH van de et al. Prognose bij colorectumcarcinoom in Dukes-stadium B in verband gebracht met moleculair-genetisch aangetoonde micrometastasering in lymfklieren. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 739–742
- Lindsley KL, Cho P, Stelzer KJ et al. Clinical trials of neutron radiotherapy in the United States. *Bull Cancer Radiother* 1996; 83 S 78–86
- llu (Loma Linda University). <http://www.llu.edu/proton> (23 maart 2001)
- Loeffler JS, Smith AR, Suit HD. The potential role of proton beams in radiation oncology. *Semin Oncol* 1997; 24: 686–695
- Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Elsevier/De Tijdstroom, Maarssen, 1997
- Mack MJ. Minimally invasive and robotic surgery. *JAMA* 2001; 285: 568–572
- Mackillop WJ, Zhou S, Groome P et al. Changes in the use of radiotherapy in Ontario 1984–1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 355–362
- Maior A, Rifkin MD. Magnetic resonance imaging of prostate cancer: update. *Top Magn Reson Imaging* 1995; 7: 54–68
- Mankoff DA, Shields AF, Link JM et al. Kinetic analysis of 2-[C-11]thymidine pet imaging studies: validation studies. *J Nucl Med* 1999; 40: 614–624
- Mankoff DA, Dehdashti F, Shields AF. Characterizing tumors using metabolic imaging: PET imaging of cellular proliferation and steroid receptors. *Neoplasia* 2000; 2: 71–88
- Manning PA, Arthur DW, Schmidt Ullrich RK et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy boost: the feasibility and cosmetic outcome of a fractionated outpatient delivery scheme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1301–1306
- Marom EM, Erasmus JJ, Patz EF. Lung cancer and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose. *Lung Cancer* 2000; 28:187–202
- Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E et al. High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 665–672
- Mate TP, Gottesman JE, Hatton J et al. High dose-rate afterloading <sup>192</sup>Ir prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 525–533
- Maublanc J, Vuillez JP, Talbot JN et al. Positron emission tomography (pet) and [F-18]-fluorodeoxyglucose (fdg) in cancerology. *Bull Cancer* 1998; 85: 935–950
- McCaughan JS. Photodynamic therapy. *Drugs & aging* 1999; 15: 49–68
- McDevitt MR, Sgouros G, Finn RD et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1341–1351
- McEwan AJ. Use of radionuclides for the palliation of bone metastases. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10: 103–114
- Medley CM, Vivian GC. Radionuclide developments. *Br J Radiol* 1997; 70: S133–144
- Memorad 2000; 5: 19 en 35 (advertenties)
- Miller M. Cancer imaging: changing the focus in the 21st century. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 759–760
- Moreno F, Guedea F, Lopez Y et al. External beam irradiation plus Ir-192 implant after breast-preserving surgery in women with early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 757–765
- Movsas B. Innovative treatment strategies in locally advanced and/or unresectable non-small cell lung cancer. *Cancer Control* 2000; 7: 25–34
- Munzenrider JE. Recent advances in radiotherapy. *Rev Interam Radiol* 1977; 2: 123–133
- Muto P, Ravo V, Panelli G, Liguori G, Fraioli G. High-dose rate brachytherapy of bronchial cancer: treatment optimization using three schemes of therapy. *Oncologist* 2000; 5: 209–214
- Nash AF, Melezinek I. The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. *Endocrine Related Cancer* 2000; 7: 37–51
- Norum J, Olsen JA. A cost-effectiveness approach to the Norwegian follow-up programme in colorectal cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 1081–1087
- Nuutinen J, Jyrkkio S, Lehtikoinen P et al. Evaluation of early response to radiotherapy in head and neck cancer measured with [<sup>11</sup>C]methionine-positron emission tomography. *Radiother Oncol* 1999; 52: 225–232

- NVRO. Radiotherapie: onze zorg. Een actualisatie van de ontwikkelingen in de radiotherapie voor de periode 2000–2010. NVRO, Utrecht, 2000
- Ochsner M. Photodynamic therapy: the clinical perspective. Review on applications for control of diverse tumorous and non-tumorous diseases. *Arzneim-Forsch* 1997; 47: 1185–1194
- Oers JAM van. Definitie voor de opzet van de studie Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapport 431501 029, Bilthoven, 1999
- Ontwerpbesluit Stralingsbescherming. Implementatie van Euratomrichtlijnen 96/29/Euratom en 97/43/Euratom. Artikel 62, versie dd. 20 april 2001
- Ooijen P van, Bongaerts A, Oudkerk M. Een everything-on-line (EOL) PACS – de technische implementatie. *MemoRad* 2000; 5,16–24
- Ott DJ, Wolfman NT, Scharling ES, Zagoria RJ. Overview of imaging in colorectal cancer. *Dig Dis* 1998; 16: 175–182
- Overgaard J. Clinical evaluation of nitroimidazoles as modifiers of hypoxia in solid tumors. *Oncol Res* 1994; 6: 509–518
- Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M et al. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5–85. *Radiother Oncol* 1998; 46: 135–146
- Park KC, Schwimmer J, Shepherd JE. Decision analysis for the cost-effective management of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 2001; 233: 310–319
- Partridge M, Evans PM, Herk M Van et al. Leaf position verification during dynamic beam delivery: a comparison of three applications using electronic portal imaging. *Med Phys* 2000; 27: 1601–1609
- Pasma KL. Dosimetry with a fluoroscopic electronic portal imaging device. Proefschrift, Erasmus Univ., Rotterdam, 1999
- Passchier WG. Tumoren vernietigen met protonen. *NVS-Nieuws* 1999; 24: 9–10
- Pieterman RM, Putten JW van, Meuzelaar JJ et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343: 254–261
- Planningsbesluit Radiotherapie 2000. *Staatscourant* 26 sept. 2000, nr. 186 / pag. 21
- Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA et al. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998; 352: 257–263
- Post PN, Kil PJM, Hendriks AJM et al. Trend and variation in treatment of localized prostate cancer in the southern part of The Netherlands, 1988–1996. *Eur J Urol* 1999; 36: 275–280
- Pruim J. Positronemissietomografie anno 2000 en daarna – deel 2: klinische toepassingen in de oncologie. *Tijdschr Nucl Geneesk* 2000; 22: 43–54
- Ramanujam N. Fluorescence spectroscopy of neoplastic and non-neoplastic tissues. *Neoplasia* 2000; 2: 89–117
- Ramsey CR, Cordrey IL, Oliver AL. A comparison of beam characteristics for gated and nongated clinical x-ray beams. *Med Phys* 1999; 26: 2086–2091
- Roberts PF, Follette DM, Von Haag D et al. Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thoracic Surg* 2000; 70: 1154–1159
- Rojas MP, Telaro E, Russo A et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database* 2000; 4: CD001768
- Rossi CJ, Slater JD, Reyes Molyneux N et al. Particle beam radiation therapy in prostate cancer: is there an advantage? *Semin Radiat Oncol* 1998; 8: 115–123
- Roumen RMH, Pijpers HJ, Thunissen FBIM, Ruers TJM. Samenvatting van de richtlijn 'Schildwacht-klierbiopsie bij mammacarcinoom'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1864–1867
- Runge VM. Contrast media research. *Invest Radiol* 1999; 34: 785–790
- Santini V, Giles FJ. The potential of amifostine: from cytoprotectant to therapeutic agent. *Haematologica* 1999; 84: 1035–1042
- Satava RM. Emerging technologies for surgery in the 21st century. *Arch Surg* 1999; 134: 1197–1202
- Sauerwein W, Moss R, Rassow J et al. Organisation and management of the first clinical trial of BNCT in Europe (EORTC protocol 11961). EORTC BNCT study group. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 Suppl 2: 108–111
- Schaake Koning C, Bogaert W van den, Dalesio O. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524–530.
- Scheidler J, Reiser MF. Mri of the female and male pelvis: current and future applications of contrast enhancement. *Eur J Radiol* 2000; 34: 220–228

- Schellhammer PF, Moriarty R, Bostwick D, Kuban D. Fifteen-year minimum follow-up of a prostate brachytherapy series: comparing the past with the present. *Urology* 2000; 56: 436–439
- Schornagel JH, Leeuwen FE van, Rutgers EJTh. Farmacotherapie bij borstkanker: huidige situatie en toekomstverwachtingen. In: Timmerman H, Berg Jeths A van den (eindred.). *Geneesmiddelen nu en in de toekomst. Achtergrondstudie bij de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002*. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten, 2001: 30–45
- Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ, Slater JM. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 3–8
- Schwarz R, Krull A, Heyer D et al. Present results of neutron therapy. The German experience. *Acta Oncol* 1994; 33: 281–287
- Scoggins CR, Vitola JV, Sandler MP et al. Occult breast carcinoma presenting as an axillary mass. *American surgeon* 1999; 65: 1–5
- Sedelaar JP, Aarnink RG, Leenders GJ van et al. The application of three-dimensional contrast-enhanced ultrasound to measure volume of affected tissue after HIFU treatment for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 37: 559–568
- Selley S, Donovan J, Faulkner A et al. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 1997; 1
- Senan S, Lagerwaard FJ, Pan C de et al. A CT-assisted method of dosimetry in brachytherapy of lung cancer. Rotterdam Oncological Thoracic Study Group. *Radiother Oncol* 2000; 55: 75–80
- Sessler JL, Miller RA. Texaphyrins – new drugs with diverse clinical applications in radiation and photodynamic therapy. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 733–739
- Seynaeve, PC, Broos JI. De historie van de tomografie. *J Belge Radiol* 1995; 78: 284–288
- Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ et al. Minimally invasive treatment for localized adenocarcinoma of the prostate: review of 1048 patients treated with ultrasound-guided palladium-103 brachytherapy. *J Endourol* 2000; 14: 343–350
- Shibamoto Y, Kubota T, Kishii, K, Tsujitani M. Radiosensitivity of human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo, and the effect of a new hypoxic cell sensitizer, doranidazole. *Radiother Oncol* 2000; 56: 265–270
- Shields AF, Mankoff DA, Link JM et al. Carbon-11-thymidine and fdg to measure therapy response. *J Nucl Med* 1998; 39: 1757–1762
- Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999; 19: 61–77
- Simonetti G, Cossu E, Montanaro M et al. What's new in mammography. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 2: 234–241
- Slotman BJ, Antonisse IE, Njo KH. Limited field irradiation in early stage (T1-2N0) non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1996; 41: 41–44
- Snady H, Merrick MA. Improving the treatment of colorectal cancer: the role of EUS. *Cancer Invest* 1998; 16: 572–581
- Snyder RD, Grdina DJ. Further evidence that the radioprotective aminothiols, WR-1065, catalytically inactivates mammalian topoisomerase II. *Cancer Res* 2000; 60: 1186–1188
- Spahn M, Strotzer M, Volk M, Bohm, S, Geiger B, Hahm G, Feuerbach S. Digital radiography with a large-area, amorphous-silicon, flat-panel x-ray detector system. *Invest Radiol* 2000; 35: 260–266
- Solbiati L. New applications of ultrasonography: interventional ultrasound. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 2: 200–206
- Staib L, Link KH, Beger HG. Follow-up in colorectal cancer: cost-effectiveness analysis of established and novel concepts. *Langenbecks archives of surgery* 2000; 385: 412–420
- Stewart F, Baas P, Star W. What does photodynamic therapy have to offer radiation oncologists (or their cancer patients)? *Radiother Oncol* 1998; 48: 233–248
- Stumpe KDM, Dazzi H, Schaffner A, Von Schulthess GK. Infection imaging using whole-body FDG-PET. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 822–832
- Sweet WH. Early history of development of boron neutron capture therapy of tumors. *J Neurooncol* 1997; 33: 19–26
- Takahashi M, Maguire WM, Ashtari M et al. Low-dose spiral computed tomography of the thorax: comparison with the standard-dose technique. *Invest Radiol* 1998; 33: 68–73
- Tilcock, C. Delivery of contrast agents for magnetic resonance imaging, computed tomography, nuclear medicine and ultrasound. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999; 37: 33–51
- Timmerman H, Berg Jeths A van den (eindred.). *Geneesmiddelen nu en in de toekomst. Achtergrondstudie bij de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002*. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten, 2001

- Tockman MS *et al.* Early lung cancer detection: status and new strategies. *Prim Care Cancer* 1998; 18: 22–25
- Tromberg BJ, Shah N, Lanning R *et al.* Non-invasive in vivo characterization of breast tumors using photon migration spectroscopy. *Neoplasia* 2000; 2: 26–40
- Tsunemoto H, Yoo SY. Present status of fast neutron therapy in Asian countries. *Bull Cancer Radiother* 1996; 83 Suppl: 93–100
- Unal D, Sedelaar JP, Aarnink RG *et al.* Three-dimensional contrast-enhanced power Doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86:58–64
- Valk PE, Pounds TR, Tesar RD *et al.* Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 737–743
- Valkema R, Steens J, Cleton FJ, Pauwels EK. The diagnostic utility of somatostatin receptor scintigraphy in oncology. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 513–532
- Verhaar-Langereis MJ, Zonnenberg BA, Klerk JMH de, Blijham GH. Radioimmuno-diagnosis and therapy. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 3–10
- Vicini FA, Kini VR, Edmundson G *et al.* Comprehensive review of prostate cancer brachytherapy: defining an optimal technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 483–491
- Vietsch CA, Zwart PAG de. Radiotherapie – Het tekort: ook uw zorg! Twynstra Gudde, Amersfoort, november 2000
- Vimeux FC, Zwart JA de, Pallusièrè J *et al.* Real-time control of focused ultrasound heating based on rapid MR thermometry. *Invest Radiol* 1999; 34: 190–193
- Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, Dijck JAAM van (eds.). Incidence of Cancer in the Netherlands. 1997. Vereniging van Integrale Kankercentra, Utrecht, 2001
- Visser PA. Rekenmodellen bij geavanceerde 3D treatment planningsystemen in Nederland. Inleiding tot themabijdragen. *Klinische Fysica* 2001; 1: 4–5
- Vlaskamp FJM, Webers K, Peters-Volleberg GWM. Telemedicine en Telecare in de thuiszorg: historische ontwikkelingen en toekomstverwachtingen. Bilthoven: RIVM rapport 6059120 007, verschijnt medio 2001.
- Vrieling-denHartog C. The beauty of the Breast. Proefschrift, VU, Amsterdam, 2000
- Vrieling C, Collette L, Fourquet A *et al.* The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC “boost versus no boost” trial. *Int J Radiat Oncol* 1999; 45:677–685
- Vrouenraets MB, Visser GW, Loup C *et al.* Targeting of a hydrophilic photosensitizer by use of internalizing monoclonal antibodies: A new possibility for use in photodynamic therapy. *Int J Cancer* 2000; 88: 108–114
- Wallis F, Gilbert FJ. Magnetic resonance imaging in oncology: an overview. *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44: 117–125
- Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer* 2000; 88: 2260–2266
- Wolff I, Zandwijk N van. Toekomstige farmacotherapie bij longkanker: gevolgen voor gezondheid en zorg. In: Timmerman H, van den Berg Jeths A (eindred.). Geneesmiddelen nu en in de toekomst. Achtergrondstudie bij de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten: 2001: 70–75
- Wolleswinkel-Van den Bosch JH, Hoeymans N. Kwaliteit van leven in de VTV. RIVM rapport 270553 002, Bilthoven, 2001
- Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA *et al.* The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 911–919
- Wood W. Sentinel node biopsy: end of the beginning, or beginning of the end? Abstr. 22nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8–11, 1999; San Antonio, Texas. (Mini-symposium II: micrometastases: biology, clinical relevance, and treatment)
- [www.Borstkanker.net/borstkanker/hoofdframe.html](http://www.Borstkanker.net/borstkanker/hoofdframe.html) (22 mei 20001)
- Yang LX, Wang HJ, Holton RA. In vitro efficacy of a novel chemoradiopotentiator – taxoltere metro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 159–163
- Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Follow-up in lung cancer – how often and for what purpose? *Chest* 1999; 115: 1494–1499
- Young H, Baum R, Cremerius U *et al.* Measurement of clinical and subclinical tumour response using [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer* 1999; 35:1773–1782
- Young SW, Qing F, Harriman A *et al.* Gadolinium(III) texaphyrin: a tumor selective radiation sensitizer that is detectable by MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6610–6615

Zee J van der, Gonzalez Gonzalez D, Rhoon GC van et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2000; 355:1119–1125

Zonderland H. The role of ultrasound in the diagnosis of breast cancer. *MemoRad* 2000; 5(3): 34–36



**BIJLAGE I: VERZENDLIJST**

- 1 Directeur-Generaal RIVM
- 2 Directeur Volksgezondheid RIVM
- 3 Voorzitter van de Gezondheidsraad
- 4 Directeur-Generaal Volksgezondheid VWS
- 5 Directeur-Generaal Zorg VWS
- 6 Directeur Curatieve Zorg VWS
- 7 Directeur Geneesmiddelen, Med. Technologie en Transplantatie VWS
- 8 Drs. J.J. van der Zijpp, hoofd afd. hulpmiddelen, DGB VWS
- 9 Drs. J.J. van Dijk, Gezondheidsbeleid VWS
- 10 Hoofdinspecteur voor de preventieve en curatieve gezondheidszorg
- 11 Hoofdinspecteur voor de farmacie en medische technologie
- 12 - 14 Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- 15 - 17 Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- 18 - 20 Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- 21 - 23 Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica
- 24 - 26 Nederlandse Vereniging voor Radiologisch Laboranten
- 27 - 29 dr. R.A.M.J. Claessens (Bosch Medicentrum)
- 30 - 32 dr. L.J. Schultze Kool (NKI – AvL / Afdeling Diagnostische Oncologie)
- 33 - 35 Prof. dr. B.J. Slotman (AZVU / Afdeling Radiotherapie)
- 36 Depot van Nederlandse publicaties en Nederlandse bibliografie
- 37 Directeur Sector Risico's, Milieu en Gezondheid
- 38 Directeur Sector Volksgezondheid
- 39 - 45 Hoofd van het Centrum Volksgezondheid Toekomst Verkenningen
- 46 Hoofd Centrum voor Zorgonderzoek
- 47 Hoofd van het Laboratorium voor Stralingsonderzoek
- 48 - 50 Hoofd Laboratorium voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen
- 51 drs. A. van den Berg Jeths (RIVM/VTV)
- 52 - 54 Auteurs
- 55 SBD / Voorlichting & Public Relations
- 56 Bureau Rapportenregistratie
- 57 Bibliotheek RIVM
- 58 Bibliotheek van het Laboratorium voor Stralingsonderzoek
- 59 - 63 Bureau Rapportenbeheer
- 64 - 75 Reserve-exemplaren

**BIJLAGE II: AFKORTINGEN**

AMC	Academisch Medisch Centrum
AZR	Academisch Ziekenhuis Rotterdam
BNCT	boron neutron capture therapy
CKVO	Commissie Klinisch Vergelijkend Onderzoek
CT	computed tomography
DALY	disability adjusted life year
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPID	Electronic Portal Imaging Device
EUR	Erasmus Universiteit Rotterdam
FDG	fluorodeoxyglucose
GR	Gezondheidsraad
HDR	high dose rate brachytherapie
IKMN	Integraal Kankercentrum Midden-Nederland
IMRT	intensity modulated radiotherapy
LDR	low dose rate brachytherapie
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum
MLC	multileaf collimator
MRA	magnetic resonance angiography
MRI	magnetic resonance imaging
MRS	magnetic resonance spectroscopy
NKI / AVL	Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
NG	nucleaire geneeskunde
NVRO	Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
PACS	picture archiving and communication system
PDT	fotodynamische therapie
PET	positron emission tomography
PSA	prostaat specifiek antigeen
QALY	quality adjusted life year
RT	radiotherapie
SPECT	single photon emission computer tomography
UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht
VU	Vrije Universiteit Amsterdam

**BIJLAGE III: KOSTEN VAN GEZONDHEIDSZORG***Tabel a: Kosten van gezondheidszorg voor patiënten met dikke darm- en endeldarmkanker in 1994 naar zorgsector, in miljoenen gulden (Polder et al., 1997).*

<i>Zorgsector</i>	<i>Mannen</i>	<i>Vrouwen</i>	<i>Totaal</i>
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	15,8	15,9	31,7
- verpleegdagen	59,8	66,0	125,8
- dagbehandeling	0,8	0,5	1,3
- polikliniek	7,0	8,8	15,8
Categorale ziekenhuizen	11,8	12,7	24,5
Huisartsenzorg	0,3	1,3	1,6
Kruiswerk <sup>a</sup>	7,8	11,8	19,5
Extramurale farmaceutische hulp	2,2	2,1	4,3
Verzorgingshuizen <sup>b</sup>	1,1	3,6	4,7
Verpleeghuizen	3,0	7,8	10,7
<i>Totaal</i>	<i>109,6</i>	<i>130,5</i>	<i>240,1</i>

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.

b) exclusief woonkosten.

*Tabel b: Kosten van gezondheidszorg voor patiënten met longkanker in 1994 naar zorgsector, in miljoenen gulden (Polder et al., 1997).*

<i>Zorgsector</i>	<i>Mannen</i>	<i>Vrouwen</i>	<i>Totaal</i>
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	10,1	2,3	12,5
- verpleegdagen	95,9	26,4	122,3
- dagbehandeling	1,4	0,3	1,7
- polikliniek	21,7	4,5	26,2
Categorale ziekenhuizen	18,4	4,7	23,1
Huisartsenzorg	5,1	1,4	6,5
Paramedische zorg	0,3	0,0	0,3
Kruiswerk <sup>a</sup>	8,1	2,3	10,4
Extramurale farmaceutische hulp	6,3	0,6	6,9
Verzorgingshuizen <sup>b</sup>	2,2	0,9	3,0
Verpleeghuizen	7,6	2,4	10,0
<i>Totaal</i>	<i>177,7</i>	<i>45,9</i>	<i>223,6</i>

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.

b) exclusief woonkosten.

*Tabel c: Kosten van gezondheidszorg voor vrouwen met borstkanker in 1994 naar zorgsector, in miljoenen guldens (Polder et al., 1997).*

<i>Zorgsector</i>	
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan	
- klinische verrichtingen	20,4
- verpleegdagen	84,2
- dagbehandeling	1,4
- polikliniek	28,0
Categoriale ziekenhuizen	16,3
Huisartsenzorg	3,2
Paramedische zorg	0,8
Kruiswerk <sup>a</sup>	12,9
Extramurale farmaceutische hulp	29,6
Verzorgingshuizen <sup>b</sup>	5,4
Verpleeghuizen	13,7
Preventieve zorg	36,2
<i>Totaal</i>	<i>252,1</i>

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.

b) exclusief woonkosten.

*Tabel d: Kosten van gezondheidszorg voor mannen met prostaatkanker in 1994 naar zorgsector, in miljoenen guldens (Polder et al., 1997).*

<i>Zorgsector</i>	
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan	
- klinische verrichtingen	8,5
- verpleegdagen	39,8
- dagbehandeling	0,2
- polikliniek	8,5
Categoriale ziekenhuizen	7,5
Huisartsenzorg	2,1
Paramedische zorg	0,0
Kruiswerk <sup>a</sup>	9,0
Extramurale farmaceutische hulp	32,7
Verzorgingshuizen <sup>b</sup>	3,3
Verpleeghuizen	7,8
<i>Totaal</i>	<i>119,4</i>

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.

b) exclusief woonkosten.