

*Literatuur:* COHEN, P. (1977) *Ned. T. Geneesk.* 121, 194. — MANTEL, N. (1966) *Cancer Chemother. Rep.* 50, 163. — TAYLOR, W. F., J. C. IVINS, D. C. DAHLIN e.a., *Osteogenic sarcoma experience at Mayo Clinic 1963-1974*. Wordt gepubliceerd.

Amsterdam, december 1976

P. COHEN

Het commentaar van de Nederlandse Commissie voor Beentumoren (1976) geeft ons aanleiding tot de volgende kanttekeningen.

1. Wij zijn het geheel met de Commissie eens, dat een directe ablatieve therapie — amputatie of exarticulatie — momenteel de behandeling der keuze is. Nu de behandeling van nog occulte metastasen zo belangrijk is geworden, zal men er zo zeker mogelijk van moeten zijn dat de primaire tumor curatief is behandeld. Daarom zal vaker dan voorheen een indicatie optreden tot hemipelvectomie of inter-scapulothoracale amputatie.

2. De noodzaak tot ablatieve therapie bestaat in principe bij elke patiënt, ongeacht de leeftijd. Zelfs wanneer gegevens voorhanden zijn die duiden op een ongunstig beloop moet onzes inziens toch ablatie onder ogen worden gezien, want de huidige therapeutische mogelijkheden ontnemen aan deze gegevens een deel van hun zekerheid.

3. In het commentaar wordt vermeld dat lokale resectie van de primaire tumor ongeschikt wordt geacht. In zijn algemeenheid is deze mening tot heden zeker juist. Het artikel van ROSEN e.a. (1976) zou echter wel eens een nieuw tijdperk in kunnen luiden. Ook wij hebben een enkele maal lokale resectie en reconstructie toegepast, en met succes. Deze vorm van behandeling verdient zeker overweging bij het juxtacorticale osteosarcoom en bij het osteosarcoom van het fibroblastaire type.

4. De behandeling gericht op bestrijding van occulte metastasering zal zo snel mogelijk na de chirurgische behandeling van de primaire tumor ter hand genomen moeten worden. Bestraling van de longen zal, zeker als enig middel, hierbij niet in aanmerking komen. Op pagina 1957 werden door de Commissie voorlopige 5-jaarsoverlevingscijfers na longbestraling gegeven. Er zou een verbetering tot 50% voor alle patiënten met osteosarcoom optreden, terwijl bij meer dan 60% van de patiënten van 12 jaar en jonger longmetastasen na electieve longbestraling zouden kunnen worden voorkomen. Dit laatste komt niet overeen met de gegevens uit het artikel van COHEN (1976). Daaruit berekenen wij dat in ongeveer 48% der gevallen longmetastasen in 3 jaar voorkomen kunnen worden. Bovendien zijn deze laatste cijfers onzes inziens statistisch niet significant (zie ook onze reactie (1977) op het artikel van COHEN). De resultaten verkregen met adriamycine en methotrexaat zijn zo gunstig dat deze middelen, naast andere chemotherapeutica, heden niet meer in het behandelingsschema mogen ontbreken (JAFJE en WATTS 1976; SUTOW e.a. 1976). Een kans van ongeveer 60% op het voorkomen van uitgroei van metastasen is nu reeds mogelijk.

5. Het voordeel van chemotherapie boven longbestraling is onder andere dat daarmee tevens occulte metastasen op andere plaatsen dan de longen worden geattaqueerd. Buiten de longen komen veelvuldig metastasen voor (JEFFREE e.a. 1975). Uit de gegevens van de Bristol Bone Tumour Registry blijkt dat uiteindelijk klinisch in 33% der gevallen extrapulmonale metastasen aanwezig waren en dat bij obductie van patiënten, overleden aan osteosarcoom, deze in 83% werden gevonden.

6. Intensieve chemotherapie is een verre van eenvoudige

zaak, noch voor de patiënt noch voor zijn arts. Behalve vele andere moeilijkheden doen zich dodelijke complicaties voor; over late complicaties is nog niet veel bekend. Dat echter chemotherapeutica, met kennis van zaken en intensief toegevend, de prognose voor patiënten met osteosarcoom verbeteren, is voor ons buiten kijf (JAFJE en WATTS 1976; JENKIN 1976; SUTOW 1976).

7. Longmetastasen die tijdens de behandeling duidelijk worden of die bij de aanvang reeds aanwezig waren, kunnen door middel van een thoracotomie verwijderd worden, waarna combinaties van chemotherapie en radiotherapie in een aantal gevallen nog succesvol kunnen zijn (JAFJE e.a. 1976; JENKIN 1976). Zelfs bij diffuse algemene metastasering kan een dergelijke behandeling nog overweging verdienen. In zulke gevallen kan het echter verkieslijker zijn de in opzet curatieve therapie af te breken en over te gaan op symptomatische behandeling.

8. Wij zijn met de Commissie van mening dat slechts een goed georganiseerde multi-disciplinaire behandeling reële mogelijkheden biedt voor een heden ten dage juiste behandeling en begeleiding van patiënten met osteosarcoom. Wij achten echter reeds nu de tijd gekomen dat de Commissie voor Beentumoren haar adviezen nader preciseert, omdat voldoende gegevens beschikbaar zijn, die langer aarzelen niet meer rechtvaardigen.

*Literatuur:* COHEN, P. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1932. — Nederlandse Commissie voor Beentumoren (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1956. — JAFJE, N., D. TRAGGIS, J. R. CASSADY e.a. (1976) *Brit. med. J.* II, 1039. — JAFJE, N. en H. G. WATTS (1976) *J. Bone Jt Surg.* 58A, 634. — JEFFREE, G. M., C. H. G. PRICE en H. A. SISSONS (1975) *Brit. J. Cancer* 32, 87. — JENKIN, R. D. T. (1976) Clinical conference on current concepts in the management of primary bone and soft tissue tumors. Houston 11-12 november. — OLDHOFF, J., A. POSTMA, A. SCHRAFFORDT KOOPS e.a. (1977) *Ned. T. Geneesk.* 121, 194. — ROSEN, G., M. L. MURPHY, A. G. HUVOS e.a. (1976) *Cancer (Philad.)* 37, 1. — SUTOW, W. W. (1976) *Lancet* I, 856. — SUTOW, W. W., E. A. GEHAN, T. J. VIETTI e.a. (1976) *J. Bone Jt Surg.* 58A, 629.

Groningen, november 1976

J. OLDHOFF  
A. POSTMA  
H. SCHRAFFORDT KOOPS  
A. VERMEY  
J. A. DE VRIES

De meeste van de 8 kanttekeningen van prof. OLDHOFF c.s. bij ons commentaar zijn in overeenstemming met ons betoog. Op enkele punten waaruit verschil van inzicht blijkt willen wij gaarne nader ingaan.

Naar aanleiding van punt 3 willen wij opmerken dat resectie uiteraard gerechtvaardigd is wanneer men de gehele tumor compleet met voldoende omgevend weefsel wegneemt. Dit is bij intra-ossaal osteosarcoom echter slechts hoogst zelden mogelijk, in tegenstelling tot bij het juxtacorticale osteosarcoom. Laatstgenoemde zeldzame tumorsoort heeft echter geheel andere klinisch-biologische eigenschappen, is van lage maligniteitsgraad en wordt tegenwoordig als een aparte gezwellsoort onderscheiden. Wij zouden daarom dit gezwell niet willen betrekken in discussies over behandeling van osteosarcoom.

Ad punt 4: Het commentaar was in de eerste plaats geschreven om de aandacht te vestigen op de nieuwe mogelijk-

heden tot onderdrukking van metastase-groei, namelijk: electieve longbestraling en intensieve chemotherapie. Van beide methoden zijn gunstige ervaringen bekend. Het is de Commissie op dit moment nog niet mogelijk een definitieve voorkeur voor een bepaald behandelingsschema uit te spreken. In het commentaar werd vermeld dat de voorlopige resultaten met electieve longbestraling deden verwachten dat de 5-jaarsoverlevingskans van patiënten met osteosaroom in een van de ledematen zonder aantoonbare longmetastasen verhoogd zou kunnen worden van 30 tot 50% en dat dit voor kinderen van 12 jaar en jonger boven de 60% zou kunnen komen. Bewerking van latere gegevens van de EORTC-trial (april 1976) steunt deze verwachting: na 5 jaar was in de relevante groep patiënten (afkomstig van alle centra behalve van dat te Villejuif) de actuariële curve voor het percentage metastase-vrij overlevenden, vanaf de 26 maand horizontaal geworden op het niveau van 49% van de behandelde patiënten (in de controlegroep zonder longbestraling was dit 30%).

Voor de kinderen van 12 jaar en jonger waren deze percentages 54 resp. 30. Hierbij moet men bedenken dat de uiteindelijke overlevingspercentages nog wat hoger zullen liggen daar in het bovenstaande alleen overlevenden zijn gerekend die vrij zijn gebleven van metastasen; patiënten die overleven na metastasectomie zijn hierbij niet inbegrepen. Het EORTC-onderzoek was ten tijde van ons ingezonden commentaar de enige „controlled clinical trial”, ons bekend. In augustus 1976 verscheen een mededeling van RAB en medewerkers die voor een lagere dosis (1500 rad) totale longbestraling geen significante invloed konden vaststellen. Voor electieve chemotherapie zijn tot nu toe geen resultaten van een goed opgezet vergelijkend onderzoek bekend. De gepubliceerde resultaten van chemotherapeutica worden vergeleken met een historische serie, hetgeen een zeer aanvechtbare methode is. Hoewel de observatieduur nog kort is, is het duidelijk dat ook op deze wijze belangrijk uitstel van het manifest worden van metastasen kan worden bereikt, maar het is nog niet duidelijk hoe vaak metastasegroei definitief is uitgeschakeld. Recente mededelingen wijzen er op dat na het beëindigen van een electieve chemotherapeutische behandeling van 1½ à 2 jaar het percentage metastase-vrije patiënten is gedaald tot circa 50% en dat nog geen horizontale overlevingscurve is vastgesteld. Ook is nog niet duidelijk in hoeverre combinaties van beide electieve behandelingsmethodes mogelijk zijn.

Dat chemotherapie in tegenstelling tot longbestraling ook extrapulmonale hematogene metastasen kan onderdrukken is juist. De getallen die in kanttekening 5 worden genoemd zijn echter misleidend omdat deze betrekking hebben op terminale stadia waarin ook talrijke longmetastasen groeien die zelf voor nieuwe uitzaaiingen zorgen. Het is zeldzaam dat extrapulmonale metastasen eerder manifest worden dan longmetastasen of gelijktijdig ermee: naar schatting betreft dit 5-10% van de patiënten; tot nu toe is dit bij de patiënten, die met electieve longbestraling zijn behandeld éénmaal vorgekomen. Tegenover het theoretische voordeel dat chemotherapie ook extrapulmonale metastasen kan onderdrukken, staat het praktische nadeel dat de behandeling belastender, riskanter en vooral langduriger (1½ à 2 jaar) is dan de longbestraling die binnen 3 weken is voltooid.

Het laatste gedeelte van kanttekening 8 geeft blijk van overschatting van de mogelijkheden van de Commissie voor Beentumoren. De Commissie is in staat om behulpzaam te zijn met adviezen betreffende diagnostische methodes en door de diagnose te stellen wanneer zij beschikt over com-

plete en adequate documentatie (ziektageschiedenis, gegevens van klinisch onderzoek, goede röntgenfoto's en representatieve microscopische preparaten). Wat de behandeling betreft mag men geen gedetailleerd pasklaar advies van de Commissie verwachten, daar deze zelf de patiënt nooit heeft gezien. Behandelsadviezen worden gewoonlijk gegeven door — meestal telefonisch — voorstellen te doen aan de behandelende specialist, de Commissie kan hierbij niet dirigistisch optreden. Voor behandeling van intra-ossaal osteosaroom luidt het behandelingsadvies vaak: „mits bij planigrafisch longonderzoek geen metastasen zichtbaar zijn, verdient een ablatieve chirurgische ingreep de voorkeur, gevolgd door electieve behandeling om eventuele occulte longmetastasen uit te schakelen. Hiervoor komen longbestraling of (en) chemotherapie in aanmerking. Aangeraden wordt hierover overleg te plegen met een behandelingscentrum waar men ervaring op dit gebied heeft of met een van de leden van de Commissie (die dan met name wordt genoemd)”. Gewoonlijk leidt dit tot overplaatsing van de patiënt naar een van de bedoelde behandelingscentra.

*Literatuur:* RAB, G. T., J. C. IVINS, D. S. CHILDS e.a. (1976) *Cancer (Philad.)* 38, 939.

Amsterdam  
Leiden, januari 1977

K. BREUR  
TH. G. VAN RIJSSEL

### *Toepassing doodscriteria*

De bijdrage van prof. dr. W. STORM VAN LEEUWEN (1976) kenmerkt zich door een zekere tweeslachtigheid. Immers, op bl. 1896, 1e regel rechter kolom, schrijft hij te zullen nagaan in hoeverre de behoefte aan wijziging (der door de Gezondheidsraad gepubliceerde) doodscriteria gevoeld wordt. „De” behoefte, d.w.z. in het algemeen gezien en voor zover bekend. Hij gaat in feite echter slechts na in hoeverre door hemzelf behoefte aan wijziging wordt gevoeld, zonder zelfs maar te verwijzen naar, of in te gaan op, gepubliceerde opinies van anderen.

Voor de goede orde geef ik daarom hieronder in chronologische volgorde vindplaatsen van grote aantallen Duitse, Franse en Amerikaanse auteurs die het niét eens zijn met de door de Gezondheidsraad gepubliceerde doodsdagnostiek: 1. Doodsdagnostiek t.a.v. irreversibel comateuze beademde patiënten; enkele conclusies uit een literatuuronderzoek (VAN TILL-D'AULNIS DE BOUROUILL 1975); 2. Legal aspects of the definition and diagnosis of death (VAN TILL-D'AULNIS DE BOUROUILL); 3. Hirntod (ARNOLD 1976). Alle drie artikelen geven uitgebreide argumentatie en documentatie.

Over de ethische en juridische toelaatbaarheid van angiografie als bewijsmiddel voor de hersendood van orgaan-donors, zie onder 1 op bl. 547 links (beknopt) en onder 2, bl. 820 (uitgebreid). Toelaatbaarheid berust op afweging van vele rechten en belangen; STORM VAN LEEUWEN weegt alleen de meest voor de hand liggende belangen van de donor en die van de hem behandelende arts. Men mag zich afvragen of dat voldoende is; ik zou graag eens de mening van een werkgroep ethici en juristen hierover horen.

Over de praktijk in Nederland is mij uit persoonlijke mededelingen bekend, dat — althans tot voor kort — in Utrecht en Groningen dergelijke patiënten worden dood verklaard volgens de diagnostiek van de Gezondheidsraad, terwijl in het ziekenhuis van de Vrije Universiteit en in de Ursula-