

Wie komt in aanmerking voor verder diagnostisch onderzoek naar kanker bij onverklaard gewichtsverlies?

Referentie

Nicholson BD, Aveyard P, Price SJ, et al. Prioritising primary care patients with unexpected weight loss for cancer investigation: diagnostic accuracy study. *BMJ* 2020;370:m2651. DOI: 10.1136/bmj.m2651

Duiding

Werner van Peer, Huisarts praktijkhuis De Heuvel Boechout, praktijkassistent Centrum voor Huisartsgeneeskunde UAntwerpen en Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

Klinische vraag

Wat is de voorspellende waarde van het diagnostisch argument ‘onverklaard gewichtsverlies’ voor de diagnose van kanker bij volwassen patiënten in een eerstelijnssetting en wat is de invloed van bijkomende parameters zoals leeftijd, geslacht, rookstatus en bijkomende klinische parameters (symptomen, ziekte tekens, abnormale bloedresultaten)?

Achtergrond

‘Onverklaard gewichtsverlies’ komt vaak voor bij volwassenen die de huisarts bezoeken. In een grote retrospectieve cohortstudie in het Verenigd Koninkrijk zag men dat onverklaard gewichtsverlies bij 1,3% van de patiënten minstens eenmaal vermeld werd in het medisch dossier (1). Vaak wordt ‘onverklaard gewichtsverlies’ beschouwd als een niet-pluis gegeven bij de opvolging van chronische patiënten. Naast de associatie van onverklaard gewichtsverlies met kanker, die binnen een tijdsinterval van 3 maanden op iets meer dan één procent geschat wordt (1), moeten we ook denken aan gevorderd hartfalen, COPD, chronische nierinsufficiëntie, pancreasinsufficiëntie, malabsorptie en endocriene ziekten als organische oorzaken voor onverklaard gewichtsverlies (2). Bij een kwart van de patiënten met onverklaard gewichtsverlies wordt echter geen organische oorzaak gevonden (2). Ook psychiatrische oorzaken zijn vaak verantwoordelijk voor gewichtsverlies (2). Het is voor de clinicus dan ook een hele uitdaging om bij patiënten met onverklaard gewichtsverlies een juiste ‘triage’ door te voeren: Wie moeten we doorsturen voor een diagnostische oppuntstelling voor een ‘occulte kanker’ en bij wie kunnen we het ons veilig veroorloven ‘omzichtig af te wachten’?

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassen patiënten van 18 jaar of ouder, ingeschreven in een huisartsenpraktijk in het Verenigd Koninkrijk, bij wie in het elektronisch medisch dossier (EMD) binnen een observatieperiode van twaalf jaar (van januari 2000 tot december 2012) minstens eenmaal een code van onverklaard gewichtsverlies (gemiddeld gewichtsverlies van $\geq 5\%$ binnen een tijdsinterval van 6 maanden) vermeld stond als aanmeldingsklacht, na anamnese, na het wegen tijdens een klinisch onderzoek of als onderdeel van een routine check-up; voor de datum waarop de code voor onverklaard gewichtsverlies gegeven werd (=de indexdatum) moesten er minstens voor een periode van 12 maanden dossiergegevens beschikbaar zijn
- exclusiecriteria: in het EMD opgenomen voorschrift voor orlistat of code van bariatrische heelkunde in de voorbije 6 maanden of diagnose van kanker voor de indexdatum
- uiteindelijke inclusie van 63 973 volwassen patiënten uit alle leeftijdsklassen vanaf 18 jaar, waarvan ongeveer de helft 60 jaar of ouder en 20% ouder dan 80 jaar; 42% mannen; 53% had een normale BMI en 26% rookte of had gerookt.

Onderzoeksopzet

Diagnostisch cross-sectioneel onderzoek

- alle EMD's zijn op een geanonimiseerde manier opgenomen in de Clinical Practice Research Datalink (CPRD), die zelf gelinkt is aan het Britse nationale kankerregister
- de onderzoekers zochten in CPRD naar alle diagnoses van kanker binnen een interval van zes maanden na de indexdatum; non-melanoma huidkankers en kankers in situ werden uitgesloten
- sociodemografische gegevens voor en na de indexdatum werden geëxtraheerd
- codes die gerelateerd zijn aan ziekte tekens en symptomen, alsook bloedtesten binnen een tijdsinterval van drie maanden voor tot één maand na de indexdatum werden opgespoord.

Uitkomstmeting

- diagnostische accuraatheid voor de diagnose van kanker, uitgedrukt in **positieve** en **negatieve voorspellende waarde** (PPV en NPV) en **positieve en negatieve likelihoodratio** (LR+ en LR-), van verschillende combinaties van onverklaard gewichtsverlies met leeftijd, geslacht, rookstatus, klinische tekens en abnormale bloedresultaten
- **multivariate analyse** voor de selectie van klinische tekens die het sterkst gecorreleerd zijn met kanker bij personen met onverklaard gewichtsverlies
- selectie van de meest aangevraagde bloedtesten, exclusie van sterk afwijkende resultaten en dichotomisering van continue resultaten als normaal of abnormaal.

Resultaten

- de prevalentie van kanker binnen de 6 maanden na de indexdatum bedroeg 1,4%; 99,3% van de kankers werd gediagnosticeerd bij personen ≥ 40 jaar en 97,1% bij personen ≥ 50 jaar; in 24,2% van de gevallen ging het om longkanker, in 12,6% om darmkanker, in 11,3% om maag- en slokdarmkanker, in 8,81% om pancreaskanker en in 7,49% om een lymfoom
- de PPV van onverklaard gewichtsverlies voor de diagnose van kanker was hoger bij rokers en nam toe met de leeftijd; de PPV was $>3\%$ bij mannelijke rokers ≥ 50 jaar
- buikpijn, verminderde eetlust, abdominale massa, anemie door ijzerdeficiëntie, afwijkende longauscultatie, geelzucht en lymfadenopathie waren positief gecorreleerd met kanker bij personen met onverklaard gewichtsverlies; alsook dysfagie, hemoptoë en niet-cardiale thoracale pijn (uitsluitend bij mannen) en rugpijn, veranderd stoelgangspatroon, dyspepsie en tekens van DVT (uitsluitend bij vrouwen); de LR+ varieerde van 1,86 (95% BI van 1,32 tot 2,62) voor niet-cardiale thoracale pijn tot 6,10 (95% BI van 3,44 tot 10,79) voor een abdominale massa bij mannen en van 1,62 (95% BI van 1,15 tot 2,29) voor rugpijn tot 20,9 (95% BI van 10,7 tot 40,9) voor geelzucht bij vrouwen (*zie tabel*); voor alle klinische parameters varieerde de LR- van 0,94 tot 1,00
- laag hemoglobine, verhoogde CRP, leukocytose, hypercalciëmie, trombocytose en laag albumine hadden een LR+ tussen 3,05 (95% BI van 2,82 tot 3,30) voor laag hemoglobine en 4,67 (95% BI van 4,14 tot 5,27) voor laag albumine (*zie tabel*); een normale CRP en sedimentatie hadden een LR- van respectievelijk 0,35 (95% BI van 0,29 tot 0,43) en 0,42 (95% BI van 0,36 tot 0,49).

Tabel. Zwakke en goede aantonende argumenten voor kanker bij alle personen, uitsluitend bij mannen en uitsluitend bij vrouwen.

Zwakke aantonende argumenten (LR+ 2-5) voor kanker bij alle personen met onverklaard gewichtsverlies
Buikpijn
Verminderde eetlust
Lymfadenopathie
(Ferripriev) anemie

Verlaagd albumine
Verhoogde alkalische fosfatase
Leukocytose
Thrombocytose
Verhoogd CRP
Verhoogde ESR
Hypercalciëmie
Goede aantonende argumenten (LR+ 5-16) voor kanker bij alle personen met onverklaard gewichtsverlies
Abdominale massa
Afwijkingen bij longauscultatie
Geelzucht
Zwakke aantonende argumenten (LR+ 2-5) voor kanker bij mannen met onverklaard gewichtsverlies
Dysfagie
Hemoptoë
2 zwakke en 1 goed aantonend argument voor kanker bij vrouwen met onverklaard gewichtsverlies
Veranderd stoelgangspatroon (LR+ 2-5)
Dyspepsie (LR+ 2-5)
Veneuze trombo-embolie (LR+ 5-16)

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het risico van kanker bij volwassenen die zich in de eerste lijn aanmelden met onverklaard gewichtsverlies minder dan 2% bedraagt waardoor het volgens de Britse richtlijnen niet loont om verder onderzoek uit te voeren. Bij mannen van 50 jaar of ouder die ooit rookten en bij patiënten met bijkomende klinische tekens is de kans op kanker wel voldoende groot om door te verwijzen voor verder invasief onderzoek. Klinische tekens die meestal gecorreleerd zijn met een bepaalde vorm van kanker, kunnen wijzen op verschillende vormen van kanker wanneer ze samen voorkomen met onverklaard gewichtsverlies.

Financiering van de studie

Er is geen commerciële sponsoring voorzien in deze studie.

Belangenvermenging van de auteurs

Alle auteurs hebben de vereiste documenten ingevuld voor het aangeven van belangenvermenging.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs zijn erin geslaagd om een groep van personen met onverklaard gewichtsverlies correct af te lijnen. Op basis van voorafgaand onderzoek kwamen ze tot de vaststelling dat gewichtsmetingen onvoldoende genoteerd werden (3) om op basis hiervan personen met onverklaard gewichtsverlies in het EMD op te sporen. Daarom onderzochten ze welke codes in het EMD wel op een consistente manier onverklaard gewichtsverlies vertolkten (4). Er is voldoende aandacht besteed om personen met een bekende kankerdiagnose en personen met ‘gewenst gewichtsverlies’ uit de studiepopulatie te houden. Patiënten met chronische aandoeningen zoals hartfalen, COPD, chronische nierinsufficiëntie werden niet uitgesloten. Aangezien ernstige comorbiditeit mogelijk gepaard gaat met gewichtsverlies, zou het kunnen dat deze **confounder** de associatie tussen onverklaard gewichtsverlies en kanker beïnvloed heeft. De onderzoekers beperkten hun screening van de individuele dossiers naar klinische parameters tot drie maanden voorafgaand aan de indexdatum (datum van eerste vaststelling van onverklaard gewichtsverlies in het EMD) tot één maand erna.

Deze tijdsspanne is door een gebrek aan duidelijke richtlijnen gebaseerd op klinische inschatting van de onderzoekers. Ze gaan ervan uit dat huisartsen zich baseren op recente gegevens in het EMD en dat onverklaard gewichtsverlies binnen de maand verder geëxploreerd wordt. Een **sensitiviteitsanalyse** die rekening hield met een tijdspanne van 3 maanden na de indexdatum kon bovendien geen bijkomende relevante klinische tekens selecteren. Men koos ervoor om de zoektocht naar kanker te beperken tot een tijdsinterval van 6 maanden na de indexdatum. Dat komt overeen met onderzoek dat aantoonde dat de kans op kanker klein is meer dan 6 maanden na het registreren van onverklaard gewichtsverlies (1).

Bij de berekening van de diagnostische waarde van de laboratoriumresultaten hielden de onderzoekers alleen rekening met de dossiers waar deze testen effectief uitgevoerd waren. ‘Afwezige’ testresultaten interpreteerde men dus niet als ‘negatieve’ testresultaten om vertekening van de diagnostische waarde van deze testen te vermijden. We kunnen er immers van uitgaan dat patiënten door de huisarts getest waren vanuit een niet-pluisgevoel en waarschijnlijk daardoor een hoger risico van kanker hadden. Ook is het zo dat men door deze interpretatie het aantal echt-negatieven fors had doen toenemen wat op zijn beurt zou geleid hebben tot een verkeerde inschatting van de negatieve likelihoodratio’s.

Interpretatie van de resultaten

Het Britse National Institute for Health and Care Excellence (NICE) legde de actiedrempel voor doorverwijzing voor verdere diagnostiek naar kanker vanuit een kosteneffectieve afweging vast op 3% (5). Omdat de prevalentie van kanker in de globale studiebevolking 1,4% bedroeg, is ‘onverklaard gewichtsverlies’ als geïsoleerd argument dus niet sterk genoeg om deze actiedrempel te overschrijden. De studie toont echter aan dat bij mannelijke vijftigplussers die roken of ooit gerookt hebben, het onverklaarde gewichtsverlies op zich al voldoende is om de actiedrempel te overschrijden. In andere gevallen zijn er extra argumenten nodig. De meeste argumenten die men met een multivariate analyse selecteerde, waren zwakke aantoners (LR+ tussen de 2 en 5). De aanwezigheid van één zwakke aantoner is echter wel voldoende om bij mensen met onverklaard gewichtsverlies de actiedrempel te behalen voor verder diagnostisch onderzoek. Men vond ook een viertal goede aantoners (LR+ tussen 5 en 16) maar deze kwamen eerder zelden voor in de studiebevolking. Geen enkel klinisch argument had een bruikbare uitsluitende waarde. De waarschijnlijkheid op kanker nam dus **niet** af bij afwezigheid van deze argumenten drie maanden vóór tot één maand na het vaststellen van onverklaard gewichtsverlies. Voor de meeste argumenten was er immers een hoog aantal vals-negatieven omdat symptomen en ziekte tekens alleen in het EMD opgenomen konden worden wanneer patiënten deze bewust ervoeren, eraan dachten om ze te vermelden of de arts er actief naar vroeg of ze vaststelde tijdens klinisch onderzoek. Ook voor de resultaten van bloedonderzoek was de uitsluitende kracht ruim onvoldoende. Daar valt ook het hoge aantal vals-positieven op. Dat kan het feit reflecteren dat veel huisartsen beslisten om een bloedonderzoek in kader van onverklaard gewichtsverlies uit te voeren ook al was de globale kans op kanker bij deze patiënten eerder klein. Men vond dus veel afwijkende resultaten die niets met kanker te maken hadden. Door het grote aantal ‘afwezige’ testen was een multivariate analyse niet mogelijk en kon men onmogelijk de diagnostische waarde van combinaties van verschillende laboratoriumtesten bepalen. Bovendien werden de uitslagen van de laboratoriumtesten gedichotomiseerd als ‘normaal’ of ‘abnormaal’. Deze vereenvoudiging kan een overwaardering met zich meebrengen van de aantonnende kracht omdat licht afwijkende resultaten zomaar zijn opgeteld bij sterk afwijkende resultaten.

Een bijkomende opvallende vaststelling is dat klinische parameters die kenmerkend zijn voor specifieke vormen van kanker (zoals buikpijn voor colorectale kanker) ook gelden als merkers voor andere kankers. De onderzoekers raden daarom aan om in geval van onverklaard gewichtsverlies de ‘diagnostische oppuntstelling’ breed te houden (dus bijvoorbeeld niet te beperken tot een coloscopie). We moeten ons echter wel hoeden voor het reële gevaar van overconsumptie en het induceren van angst bij onze patiënten. Ook is een ‘vastgelegde actiedrempel’ van 3% zoals wordt voorgesteld door het Britse NICE bij ons niet gebruikelijk. Praktisch houdt dat in dat wij als artsen aanvaardden om 97% van de patiënten door te verwijzen voor een ‘nutteloze’ investigatie naar kanker. Eerder dan te werken met een vaste drempel, verkiezen wij een drempel te gebruiken die per geval afhangt van

wisselende factoren die gebonden zijn aan de arts, de patiënt en de te ondernemen actie zelf. We mogen niet vergeten dat het in de studie om een heterogene populatie ging waarbij de globale prevalentie van kanker slechts 1,4% bedroeg. De drempel voor doorverwijzing zullen we als arts bij een oudere man met COPD en onverklaard gewichtsverlies lager leggen dan bij een jonge vrouw zonder comorbiditeit met onverklaard gewichtsverlies.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

Er bestaan geen aparte praktijkrichtlijnen voor de aanpak van personen die zich presenteren met onverklaard gewichtsverlies. De NICE Guidance ‘Suspected cancer: recognition and referral’ uit 2015 heeft een sectie met aanbevelingen voor goed medisch handelen bij personen met onverklaard gewichtsverlies (5). Er wordt aangeraden om te zoeken naar bijkomende symptomen, ziekte tekens en andere bevindingen om uit te maken welke kanker het meest waarschijnlijk is. Een gerichte oppuntstelling met bijvoorbeeld RX thorax kan nuttig zijn bij mannelijke rokers ouder dan 40 jaar met onverklaard gewichtsverlies. In de meeste gevallen van onverklaard gewichtsverlies wordt echter een ‘brede oppuntstelling’ in multidisciplinaire diagnostische centra aanbevolen.

Deze studie geeft aan welke aanwijzingen uit de anamnese, het klinisch onderzoek en een oriënterend bloedonderzoek nuttig kunnen zijn bij de beslissing om een personen met onverklaard gewichtsverlies voor verder diagnostisch onderzoek naar kanker door te verwijzen.

Diagnostische oppuntstelling bij onverklaard gewichtsverlies	Opsomming van in deze studie ‘bruikbare’ argumenten)
Anamnese	verminderde eetlust, buikpijn, dysfagie, hemoptoë, dyspepsie, veranderd stoelgangspatroon
Klinisch onderzoek	abdominale massa, afwijkende longauscultatie, lymfadenopathie, geelzucht, tekens van DVT
Laboratorium	anemie
	verlaagd albumine
	verhoogde alkalische fosfatase
	leukocytose
	thrombocytose
	verhoogd CRP
	verhoogde sedimentatie
	hypercalciëmie

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde diagnostische studie toont aan dat onverklaard gewichtsverlies in combinatie met bepaalde anamnestiche gegevens, klinische tekens en laboratoriumresultaten die zich manifesteren in een tijdsinterval van drie maanden voor tot één maand na het vaststellen van onverklaard gewichtsverlies voldoende alarmerend is om een diagnostische oppuntstelling naar kanker te rechtvaardigen. Geen enkel anamnestiche gegeven, klinisch teken en laboratoriumresultaat sluit kanker in het kader van onverklaard gewichtsverlies voldoende uit.

Referenties zie website