CASE REPORT KLINISCH REDENEREN

61-jarige man met hemoptoe

Laura Vanwelsenaere, Universiteit Gent

Promotor: prof. dr. Stefan Heytens, Universiteit Gent

Co-promotoren: dr. Thibault Detremerie, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2022 – 2025

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

INHOUDSOPGAVE ALGEMEEN

DEEL 1: Artikel Tijdschrift voor Geneeskunde en Gezondheidszorg 4

DEEL 2: Literatuurstudie – het verband tussen pneumonie en longkanker 20

DEEL 3: Verslag LOK klinisch redeneren 48

DEEL 1:
ARTIKEL TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE EN GEZONDSHEIDSZORG

INHOUDSOPGAVE DEEL 1

1 Abstract en samenvatting 6

1.1 In een oogopslag 6

1.2 Samenvatting 6

1.3 English abstract 7

2 Artikel 8

2.1 Achtergrond 8

2.2 Casus 8

2.3 Differentiaaldiagnose 9

2.4 Verloop van de casus 10

2.5 Bespreking 10

2.5.1 Het verband tussen een pneumonie en longkanker 10

2.5.2 Hemoptoe als alarmsymptoom 12

2.5.3 Frequent voorkomende klachten 12

2.5.4 Roken 12

2.5.5 Verdere argumenten 13

2.5.6 Complexiteit diagnose longkanker 13

2.5.7 Nakans diagnose longkanker 13

2.6 Besluit 14

2.7 Mededelingen 14

2.7.1 Belangenconflict 14

2.7.2 Financiële ondersteuning 14

2.7.3 Aansprakelijkheid en copyright 14

2.7.4 Patiënttoestemming 14

3 Bijlage: uitwerking geselecteerde artikels 15

4 Referenties deel 1 18

1 ABSTRACT EN SAMENVATTING

1.1 In een oogopslag

Case report over een 61-jarige man met hemoptoe. De diagnose van een pneumonie wordt gesteld. Onderliggend is er echter een longtumor aanwezig. Uitwerking volgens de principes van het klinisch redeneren.

1.2 Samenvatting

Case report omtrent de principes van het klinisch redeneren. Een 61-jarige man heeft sinds enkele maanden last van hemoptoe. De diagnose van een pneumonie wordt gesteld op basis van een RX thorax. Een week later komt de man op consultatie met een forse verslechtering van de klachten. Er wordt een low-dose CT thorax genomen die wederom een pneumonie aantoont. De man wordt naar spoed gestuurd voor verder onderzoek. Onderliggend blijkt een longtumor aanwezig te zijn.

Volgens de principes van het klinisch redeneren, wordt de kracht van de argumenten uitgewerkt. Hemoptoe is een goed argument, maar is daarnaast een alarmsymptoom dat ons waakzaam maakt voor de diagnose van longkanker. Hemoptoe is echter maar in 20% van de patiënten met longkanker aanwezig. Hoest en dyspnoe zijn erg frequent voorkomende klachten in de huisartsenpraktijk, waardoor deze klachten weinig specifiek zijn. Tevens wordt het argument pneumonie om longkanker aan te tonen uitgewerkt. Patiënten met longkanker hebben een verminderde immuniteit. Tevens kan een pneumonie de bronchus blokkeren waardoor secreties moeilijker geklaard kunnen worden, wat een pneumonie in de hand werkt. Daarnaast kan een pneumonie door inflammatie en celproliferatie ook longkanker veroorzaken. Het verband tussen beiden is tijdsafhankelijk. Zo is een pneumonie op een termijn van minder dan 1 jaar een goed argument om longkanker aan te tonen.

1.3 English abstract

61-year-old patient with hemoptysis

Case report about the principles of clinical reasoning. A 61-year-old man presents with hemoptysis since several months. A chest X-ray reveals a pneumonia that is treated with antibiotics. However, one week later the patient returns with worsening of the symptoms. A low-dose chest CT identifies again a pneumonia. The patient is referred to the emergency department for further medical examination. Those examinations show lung cancer.

Based on the principles of clinical reasoning the strength of the symptoms supporting the diagnosis are assessed. Hemoptysis is a strong symptom and serves as a alarm symptom, raising suspicion for lung cancer. However, only 20% of patients with lung cancer exhibit this symptom. Symptoms like a cough and dyspnea are very common in general practice, what makes them less specific indicators.

The link between pneumonia and lung cancer is further explored. Patients with lung cancer have reduced immunity, which makes them more susceptible to infections. Additionally, a pneumonia can also block the bronchus, making it more difficult to clear secretions, which increases the risk of a pneumonia. The pneumonia itself can contribute to the development of lung cancer due to inflammation and cell proliferation. This link is time-dependent. More specifically a pneumonia occurring within less than a year before the diagnosis of lung cancer is a good symptom leading to the diagnosis of lung cancer.

2 ARTIKEL

2.1 Achtergrond

Deze casus kadert in een artikelreeks omtrent klinisch redeneren.

2.2 Casus

De 61-jarige Jean vermeldt tijdens een consultatie bij de huisarts dat hij al enkele maanden last heeft van hemoptoe. Hij maakt zich hier geen zorgen over en denkt dat zijn CPAP-apparaat, dat hij gebruikt voor zijn obstructief slaapapneusyndroom (OSAS), de oorzaak is. In zijn medische voorgeschiedenis vinden we, naast OSAS, ook refluxoesofagitis waarvoor hij dagelijks Pantoprazol 40 mg neemt. Vier jaar geleden stopte Jean met roken nadat 42 jaar had gerookt. Hij komt zo aan een totaal van 80 *packyear*.

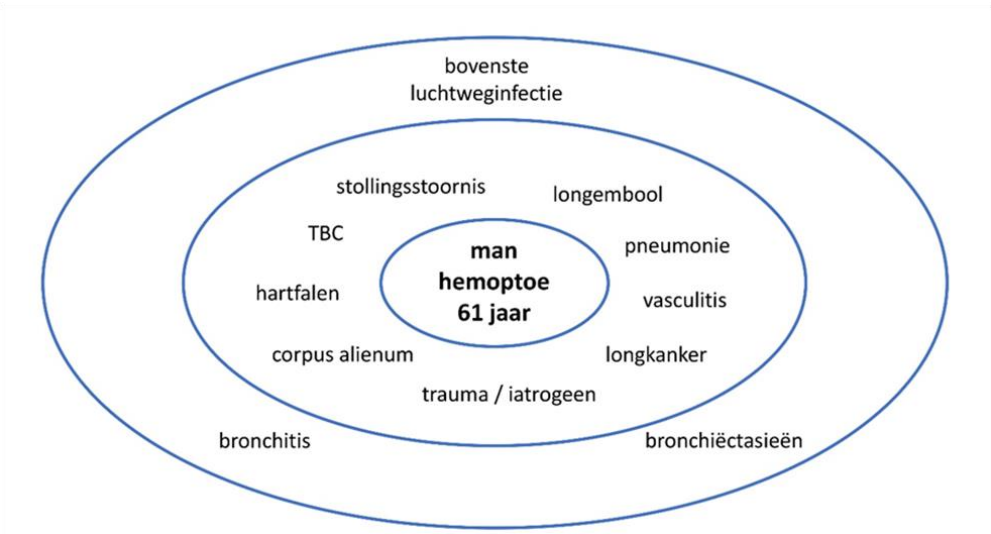
Daar hij een geruime tijd gerookt heeft en last heeft van hemoptoe, werd een RX thorax genomen. Deze toont een sluiering in de rechterbovenkwab. De radioloog beoordeelt dit als een teken van een pneumonie. Jean krijgt hiervoor een behandeling met Amoxicilline/Clavulaanzuur 875/125 mg, gedurende vijf dagen.

Eén week later komt Jean terug op consulatie. Naast de hemoptoe heeft hij last van dyspneu en een productieve hoest met witte fluimen. Daarnaast geeft hij aan dat hij de afgelopen weken drie kilogram is vermagerd en nachtzweten ervaart. Hij vermeldt ook een recente reis naar Griekenland.

Bij het klinisch onderzoek blijkt zijn zuurstofsaturatie 91% te bedragen. De auscultatie laat aan de rechterzijde over de volledige long een gedempte ademhaling horen. Zijn hartslag is sinusaal, met een frequentie van 120 slagen/minuut. Zijn lichaamstemperatuur bedraagt 36,3°C. Er werd besloten om een dringende low-dose CT thorax uit te voeren.

2.3 Differentiaaldiagnose

Ter uitwerking van de casus wordt een diagnostisch landschap opgesteld (zie Figuur 2.1). Het centraal aandachtspunt hierbij is “hemoptoe bij een 61-jarige man”. In de binnencirkel worden volgende diagnoses geplaatst: longembool, pneumonie, longkanker, tuberculose, corpus alienum, trauma, stollingsstoornissen, vasculitis en hartfalen. In de buitencirkel worden de diagnoses bovenste luchtweginfectie, bronchitis en bronchiëctasieën geplaatst.



Figuur 2.1: diagnostisch landschap

Op basis van de voorgeschiedenis kunnen al enkele diagnoses in de binnencirkel worden uitgesloten. Zo is er geen voorgeschiedenis van voorgaande hartproblemen waardoor hartfalen minder waarschijnlijk is. Er is geen recent trauma geweest en er werd geen corpus alienum geïnhaleerd. In het verleden zijn er ook geen problemen geweest met de stolling, wat stollingsstoornissen minder waarschijnlijk maken. Na de anamnese en het klinisch onderzoek blijven enkel de diagnoses: pneumonie, longkanker, tuberculose en longembolen in de binnencirkel over.

Longembolen lijken op basis van de anamnese en het klinisch onderzoek een mogelijkheid. De patiënt heeft naast hemoptoe ook een recente reis achter de rug en heeft een verhoogde hartfrequentie. Verder onderzoek aan de hand van D-dimeren is noodzakelijk om deze diagnose verder uit te werken. TBC lijkt op basis van de anamnese ook een mogelijkheid. Naast hemoptoe heeft de patiënt immers ook last van nachtzweten en gewichtsverlies. RX thorax toont echter geen tekenen van TBC. Daarnaast is de incidentie van tuberculose in België heel laag waardoor dit minder op de voorgrond staat. Een pneumonie is een mogelijke diagnose. De RX thorax toonde al een pneumonie aan. De patiënt heeft last van hoesten en dyspneu. De klachten zijn echter al geruime tijd aanwezig en de patiënt ervaarde geen beterschap na antibiotica. Longkanker lijkt de meest waarschijnlijke diagnose door de reeds langdurige klachten, de rookvoorgeschiedenis, het nachtzweten en de vermagering.

2.4 Verloop van de casus

De low-dose CT thorax toonde een uitgebreide consolidatie in de rechter bovenkwab. Dit wordt gediagnosticeerd als een pneumonie. De radioloog vermeldt echter dat een onderliggende maligniteit niet uitgesloten kan worden.

Vanwege de ernst van de klachten, wordt Jean naar spoed gestuurd. Hier wordt een bloedonderzoek gedaan, waarbij een verhoogd CRP van 70 mg/L en leukocytose (WBC=11610/µL) worden vastgesteld. De D-dimeren zijn negatief. Hoewel de diagnose van pneumonie opnieuw wordt bevestigd, wordt er ook een bronchoscopie gepland om een mogelijke maligniteit uit te sluiten.

Tijdens de bronchoscopie wordt een grote tumor in de rechter bovenkwab ontdekt die bijna de gehele rechter hoofdbronchus afsluit en uitpuilt in de distale trachea. De diagnose longkanker wordt gesteld. Verdere onderzoeken tonen meerdere uitzaaiingen in de lymfeklieren aan de rechterkant van het mediastinum en metastasen rond het mediastinum zelf. De tumor wordt geclassificeerd als T4N3M1a. Jean start met systemische therapie, maar overlijdt één jaar na de diagnose.

2.5 Bespreking

2.5.1 Het verband tussen een pneumonie en longkanker

Onderzoek geeft aan dat er een verband bestaat tussen een pneumonie en de diagnose van longkanker. Dit verband is multifactorieel. Zo spelen veranderingen in het immuunsysteem, structurele aanpassingen en een verminderde immuniteit hier een rol (1-4).

Op structureel vlak kan een longtumor obstructie van de bronchus veroorzaken, wat leidt tot een ophoping van secreties. Dit kan resulteren in bacteriële kolonisatie en uiteindelijk in een pneumonie (5-7).

Verder hebben patiënten met longkanker een verminderde immuniteit, waardoor ze vatbaarder zijn voor infecties (8, 9). Deze twee oorzaken geven aan dat patiënten met longkanker kwetsbaarder zijn om een pneumonie te ontwikkelen. De pneumonie kan zoals in deze casus ook het eerste teken zijn dat leidt tot de diagnose van longkanker (4).

Daarnaast kan een pneumonie ook een risicofactor zijn om in de toekomst longkanker te ontwikkelen. Een pneumonie zorgt voor inflammatie ter hoogte van de luchtwegen. Inflammatie werkt proliferatie van de cellen in de hand en zo dus ook de carcinogenese. Hierdoor wordt de angiogenese bevordert en de apoptose geïnhibeerd. Door celproliferatie worden er DNA – mutaties geproduceerd. Verder ontstaan er vrije zuurstofradicalen door de productie van neutrofielen tijdens de infectie. Deze veroorzaken DNA – schade (10-12). Aan de hand van deze processen veroorzaakt inflammatie dus celveranderingen die de kans op het ontwikkelen van longkanker vergroten. Deze beweringen zijn aan de hand van dierenexperimenten in laboratoriumsetting bewezen voor longcarcinomen. De link tussen een pneumonie en longkanker is bij mensen enkel aangetoond via epidemiologische studies (case-controls- en cohorte studies) met de nodige beperkingen hiervan (13).

Het verband tussen een pneumonie en longkanker is tijdsafhankelijk. Hoe korter het tijdsinterval tussen de pneumonie en de diagnose van longkanker, hoe groter het verband (8, 14). Dit komt omdat obstructie en verminderde immuniteit enkel een rol spelen als de longkanker al aanwezig is. Op korte termijn kunnen deze twee factoren net als inflammatie bijdragen tot de sterkte van het verband (8, 9, 15, 16). Op lange termijn wordt dit verband voornamelijk veroorzaakt door inflammatie na de pneumonie. Op een termijn van minder dan één jaar is een pneumonie een goed argument om longkanker aan te tonen (aantonende kracht: 11) (zie Tabel 2-1) (9, 16, 17). Op een termijn van één tot tien jaar en een termijn van meer dan tien jaar is het een onbruikbaar argument (respectievelijk aantonende kracht: 1,81 en 1,3) (8, 9, 16, 18-21). Op een termijn van één tot vijf jaar lijkt een pneumonie een zwak argument te zijn (8, 9, 19).

De gemiddelde 5-jaarsoverleving van patiënten met longkanker bedraagt ongeveer 26% (22, 23). Gezien de korte levensduur is het verband op een termijn van één tot vijf jaar dus maar in mindere mate te verklaren door een reeds bestaande tumor die een pneumonie induceert. Andere verklaringen zoals de inflammatoire processen na een pneumonie zouden hier dus ook een rol spelen. Er zijn echter weinig betrouwbare studies om de gegevens op een termijn van één tot vijf jaar op te staven.

Tabel 2-1: kracht van de argumenten

argument	gemiddelde aantonende kracht[1]	grootteorde aantonende kracht
hemoptoe	9,40 (0,9-18) (24-31)	goed
dyspnoe	2,74 (0,66-4) (24-28, 32, 34, 35)	zwak
hoesten	2,54 (0,4-6) (24-30, 32-35)	zwak
roken (ex-roker, zware rookvoorgeschiedenis)[2]	10,67 (2,4-18) (27, 32, 34, 40, 41)	goed
vermagering (3-5%)	3,42 (1-6,15) (24-30, 35-37)	zwak
nachtzweten	0,80 (0,8-2,2) (28-30)	onbruikbaar
gedempte longauscultatie	0,90 (28)	onbruikbaar
pneumonie (termijn van minder dan 1 jaar)	11,10 (2,89-22,46) (9, 16, 17)	goed

[1] De kracht van de argumenten werd bepaald door het gemiddelde te nemen van de betrouwbare bronnen per argument. Zie bijlage voor een verdere uitwerking van de keuze van deze bronnen.

[2] Indien men het argument roken inschat in de algemene bevolking (80-85% van de longkankers ontstaan in rokers en 19% van de bevolking rookt) kan roken worden ingeschat als een zwak argument. In dit artikel werden echter bronnen gezocht over ex-rokers met een zware rookvoorgeschiedenis. In deze klasse patiënten wordt het argument roken als goed ingeschat.

2.5.2 Hemoptoe als alarmsymptoom

Hemoptoe is een goed argument om longkanker aan te tonen (24-31) (zie Tabel 2-1). Dit argument wordt daarnaast gezien als alarmsymptoom. Het wakkert ons niet-pluis gevoel aan. Onderzoek geeft aan dat patiënten die zich presenteren met alarmsymptomen sneller worden doorgestuurd voor verdere uitwerking (28). Ook patiënten herkennen hemoptoe als een alarmsymptoom en komen hiervoor vaker op consultatie dan voor andere symptomen van longkanker (32).

Echter slechts 20% van de patiënten met longkanker heeft last van hemoptoe. De wachtkamerkans van dit argument bedraagt 1,2%. Hemoptoe is dus een erg specifiek argument, maar is weinig sensitief (25). De meeste patiënten presenteren zich dus niet met dit alarmsymptoom bij de huisarts, maar met andere symptomen zoals vermagering, hoest of dyspnoe (28).

2.5.3 Frequent voorkomende klachten

Hoest en dyspnoe zijn frequent voorkomende klachten in de huisartsenpraktijk. Het zijn symptomen die vaak voorkomend zijn bij longkanker en bij andere longaandoeningen (25, 32). Ze zijn hierdoor dus weinig specifiek voor de diagnose van longkanker. Slechts 0,2% van de patiënten met hoestklachten gedurende drie weken bleek uiteindelijk longkanker te hebben (25). Beide argumenten zijn zwakke aantoners om de diagnose van longkanker te stellen (zie Tabel 2-1) (24-30, 32-35).

Vermagering is ook een niet specifiek symptoom voor de diagnose van longkanker. Gezien dit argument niet gebonden is aan een orgaan, is het uitdagender om dit te linken aan een uiteindelijke diagnose (36). Jean was de laatste maanden drie kilogram vermagerd. Een gewichtsverlies van drie tot vijf procent van het oorspronkelijk lichaamsgewicht zorgt ervoor dat dit een zwak argument is om longkanker aan te tonen (zie Tabel 2-1) (24-30, 35-37).

2.5.4 Roken

Roken is een gekende risicofactor voor het ontwikkelen van longkanker. 80-85% van de longkankers ontstaat bij rokers (17, 38). Er is ook een grote prevalentie van rokers in de algemene bevolking. Zo bedroeg de prevalentie ervan volgens de gezondheidsenquête van Sciensano in 2018 19,4% (39). De voorkans van longkanker wordt dus mee bepaald door het percentage rokers in de bevolking.

De kracht van het argument roken is echter afhankelijk van de rookgewoonten van de patiënt. Hoe langer en hoe meer sigaretten de patiënt gerookt heeft, hoe groter de kans op longkanker. Daarnaast hebben ex-rokers ook nog een verhoogd risico op het ontwikkelen van longkanker ten opzichte van personen die nooit gerookt hebben (40).

Om dit verband tussen longkanker en roken kwantitatief te kunnen beoordelen, werd er gekozen om dit verband als argument toe te voegen in dit artikel.

In deze casus rookte de patiënt gedurende 42 jaar met een totaal van 80 *packyear*. Hierbij behoort hij tot de categorie ex-rokers met een zware rookvoorgeschiedenis. Dit zorgt ervoor dat dit in dit geval een goed argument is om longkanker aan te tonen (zie Tabel 2-1) (27, 32, 34, 40, 41).

2.5.5 Verdere argumenten

Een gedempte longauscultatie heeft geen waarde in de diagnose van longkanker (zie Tabel 2-1) (28). Bij een gedempte longauscultatie komen eerder andere diagnoses zoals een pneumothorax of een pneumonie op de voorgrond staan. Nachtzweten is een onbruikbaar argument om longkanker aan te tonen op vlak van klinisch redeneren (zie Tabel 2-1) (28-30). Het wordt echter net als hemoptoe beschouwd als een alarmsymptoom waardoor het ons waakzaam maakt voor ernstige diagnoses.

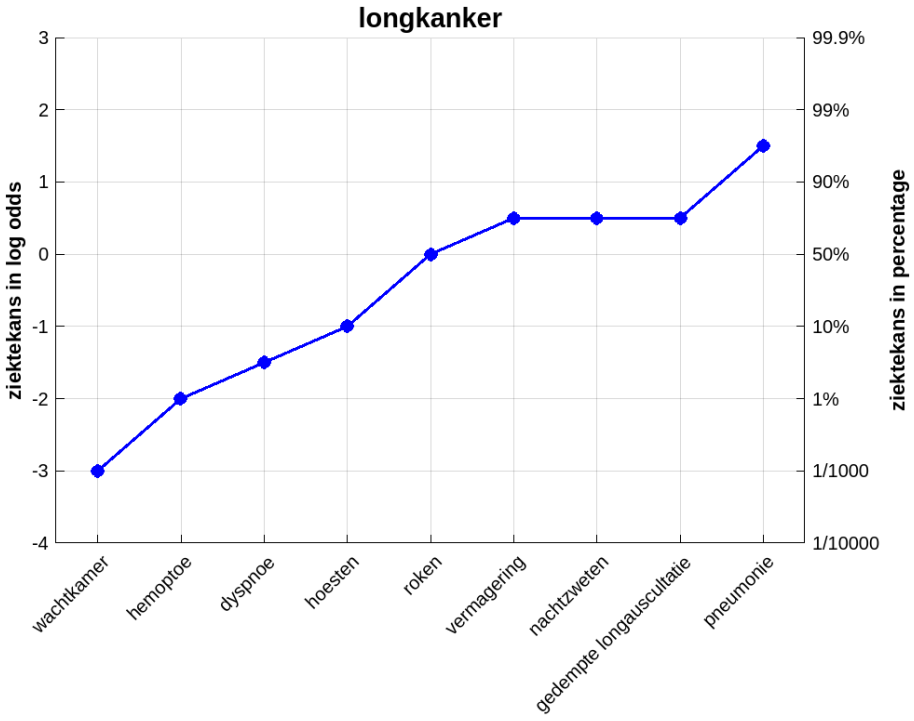
2.5.6 Complexiteit diagnose longkanker

Longkanker wordt vaak in een laattijdig stadium ontdekt. Dit komt omdat het pas in verder gevorderde stadia symptomen veroorzaakt (25). Daarnaast zijn de symptomen in de meeste gevallen vaag en niet specifiek (28).

Onderzoek geeft aan dat patiënten met longkanker in de maanden voor de diagnose vaker naar de huisarts gaan dan andere patiënten (27, 29). Voornamelijk in de laatste drie maanden neemt dit aantal consultaties toe. De mediane tijd tussen het hebben van symptomen en de diagnose van longkanker is zes maanden (29). Gezien de prognose van longkanker beter is in een vroegtijdiger stadium kan een eerdere doorverwijzing de overleving hiervan verbeteren (25, 32).

2.5.7 Nakans diagnose longkanker

De voorkans om longkanker te ontwikkelen in de leeftijdsklasse 60-65 jaar bedraagt 1,25 per 1000 patiënten (42). Instinctief wordt de actiedrempel voor beeldvorming gelegd op 5%. Op basis van de anamnese klimt de kans naar meer dan 50%, wat de actiedrempel overstijgt. Door het argument pneumonie wordt de nakans 97% (zie Figuur 2.2). Verdere uitwerking door een bronchoscopie is dus zeker te rechtvaardigen.



Figuur 2.2: waarschijnlijksheidstabel longkanker

2.6 Besluit

In deze casus wordt de diagnose van een pneumonie gesteld bij een patiënt met een hoge kans op longkanker. Een pneumonie op zich is een argument om longkanker aan te tonen. Dit argument is tijdsafhankelijk. Patiënten met longkanker hebben omwille van een verminderde immuniteit en obstructie door een tumor een grotere kans om een pneumonie te ontwikkelen. Daarnaast wordt er beweerd dat de inflammatoire processen van een pneumonie longkanker in de hand werken. Vanuit een klinisch standpunt is het belangrijk om rekening te houden met de verhoogde kans op longkanker bij het vaststellen van een pneumonie. Hierbij maakt het minder uit wat de oorzaak is en wat het gevolg.

Hemoptoe is een goede aantoner voor longkanker en is een alarmsymptoom dat het niet-pluis gevoel opwekt. Het is echter maar in 20% van de patiënten met longkanker aanwezig.

2.7 Mededelingen

2.7.1 Belangenconflict

De auteurs vermelden geen belangenconflict.

2.7.2 Financiële ondersteuning

Er werd geen financiële ondersteuning ontvangen voor dit manuscript.

2.7.3 Aansprakelijkheid en copyright

Hierbij verklaren alle auteurs akkoord te gaan met de opgelegde regels in verband met aansprakelijkheid en copyright.

2.7.4 Patiënttoestemming

Een geschreven geïnformeerde toestemming werd verkregen van de patiënt ter publicatie van deze gevalsbespreking.

3 BIJLAGE: UITWERKING GESELECTEERDE ARTIKELS

hemoptoe: gemiddelde aantonende kracht 9,4

betrouwbare bronnen

1. Ades et al. (24) Deze bron is een grote case-control studie (247 cases, 1235 controls). Het is transparant hoe men aan de gegevens komt.
2. Huggenberger et al. (26) Dit is een systematic review die 46 studies selecteerde. 2 hiervan geven gegevens weer omtrent hemoptoe. Er is een gedetailleerde weergave van waar de gegevens afkomstig zijn.
3. Lyen-Omofoman et al. (27) Dit artikel is een grote case-control studie (12073 cases 120731 controls). De gegevens worden volgens een tijdsfactor tussen symptoom en diagnose weergegeven waardoor er een representatief beeld ontstaat ten opzichte van de casus. Hier was er immers een korte tijdsperiode tussen de presentatie van de klachten en de diagnose.
4. Prado et al. (29) Dit is een grote case-control studie (698 cases, 6841 controls).
5. Shapley et al. (31) Dit is een systematic review met een gedetailleerde bespreking van de betrouwbaarheid van de bronnen. Er wordt ook een onderverdeling per leeftijdsgroep gemaakt, waardoor de gegevens dichter bij de casus aanleunen.

niet betrouwbare bronnen

1. Bradley et al. (25) Dit is een case-control studie die geen gegevens weergeeft over het aantal patiënten die in het onderzoek geïncludeerd worden. Daarnaast is het doel van dit artikel om een risk assessment tool te ontwerpen.
2. Naeser et al. (28) Dit is een studie waarbij patiënten die een grote kans hebben op een ernstige aandoening worden doorgestuurd door de huisarts. De controle populatie is dus al at risk voor het ontwikkelen van longkanker. Daarnaast is dit een studie die verschillende soorten kankers onderzoekt en zich niet enkel toespitst op longkanker waardoor er maar beperkte gegevens relevant zijn voor de casus.
3. Schmidt-Hansen et al. (30) Dit is een systematic review waarbij de resultaten van de bronnen enkel worden vermeld zonder dat deze met elkaar vergeleken worden of zonder algemene conclusie over de waarde van de symptomen.

dyspnoe: gemiddelde aantonende kracht 2,74

betrouwbare bronnen

1. Ades et al. (24) Cfr. uitleg hemoptoe
2. Huggenberger et al. (26) Cfr. uitleg hemoptoe. 1 studie geeft de kracht van dyspnoe bij longkanker weer.
3. Prado et al. (29) Cfr. uitleg hemoptoe
4. Lyen-Omofoman et al. (27) Cfr. uitleg hemoptoe
5. Haastrup et al. (32) Dit is een grote studie met 37455 proefpersonen

niet betrouwbare bronnen

1. Bradley et al. (25) Cfr. uitleg hemoptoe
2. Naeser et al. (28) Cfr. uitleg hemoptoe
3. Schmidt-Hansen et al. (30) Cfr. uitleg hemoptoe
4. Kubik et al. (34) Deze studie is niet betrouwbaar wegens de kleine studiepopulatie (140 cases en 280 controls).
5. Toori et al. (35) Deze studie is niet betrouwbaar wegens de kleine studiepopulatie (587 proefpersonen). Er werd een analyse gedaan bij patiënten bij wie er reeds een sterk vermoeden van longkanker was. Er was geen controle groep of vergelijking met de algemene bevolking.

hoesten: gemiddelde aantonende kracht 2,54

betrouwbare bronnen

1. Ades et al. (24) Cfr. uitleg hemoptoe
2. Huggenberger et al. (26) Cfr. uitleg hemoptoe. 1 studie geeft de kracht van hoesten bij longkanker weer.
3. Prado et al. (29) Cfr. uitleg hemoptoe
4. Lyen-Omofoman et al. (27) Cfr. uitleg hemoptoe
5. Haastrup et al. (32) Cfr. uitleg dyspnoe
6. Biswas et al. (33) Dit is een grote case-control studie (247 cases, 5 controls per case). Er wordt een onderverdeling in tijdsperiode gemaakt, wat zorgt voor een representatief beeld in vergelijking met de casus. Er is ook een uitgebreide analyse van de gegevens.

niet betrouwbare bronnen

1. Bradley et al. (25) Cfr. uitleg hemoptoe
2. Naeser et al. (28) Cfr. uitleg hemoptoe
3. Schmidt-Hansen et al. (30) Cfr. uitleg hemoptoe
4. Kubik et al. (34) Cfr. uitleg dyspnoe
5. Toori et al. (35) Cfr. uitleg dyspnoe

vermagering: gemiddelde aantonende kracht 3,42

betrouwbare bronnen

1. Kessler et al. (36) Dit is een grote case-control studie (625 cases, 4606 controls). Daarnaast geeft deze bron een gedetailleerde beschrijving van het percentage gewichtsverlies en de tijdspanne waarin dit gewichtsverlies gebeurt. De gegevens omtrent de sterkte van het argument vermagering werden omwille van de superioriteit van dit artikel enkel op deze studie gebaseerd. De overige bronnen zijn dus wel betrouwbaar maar geven geen percentage gewichtsverlies weer waardoor ze ondergeschikt zijn aan deze bron.
2. Ades et al. (24) Cfr. uitleg hemoptoe
3. Huggenberger et al. (26) Cfr. uitleg hemoptoe. 1 studie geeft de kracht van hoesten bij longkanker weer.
4. Prado et al. (29) Cfr. uitleg hemoptoe
5. Lyen-Omofoman et al. (27) Cfr. uitleg hemoptoe

niet betrouwbare bronnen

1. Bradley et al. (25) Cfr. uitleg hemoptoe
2. Naeser et al. (28) Cfr. uitleg hemoptoe. De gegevens omtrent vermagering zijn niet enkel voor patiënten met longkanker, maar voor alle onderzochte patiënten met kanker.
3. Schmidt-Hansen et al. (30) Cfr. uitleg hemoptoe
4. Toori et al. (35) Cfr. uitleg dyspnoe
5. Nicholson et al. (37) Dit is een studie met 3352 cases waarvan 348 personen met longkanker. De studie onderzoekt gewichtsverlies bij alle soorten kanker. De gegevens worden weergegeven in hazard ratio. Deze resultaten kunnen niet worden omgezet naar aantonende kracht.

roken: gemiddelde aantonende kracht 10,67

betrouwbare bronnen

1. Lyen-Omofoman et al. (27) Cfr. Uitleg hemoptoe. Resultaten daarnaast ook opgesplitst volgens rookgewoonten.
2. Kubik et al. (34) Wegens het kleine aantal proefpersonen werd dit voor andere argumenten als een niet betrouwbare bron beschouwd. Binnen deze studie is er echter een onderverdeling volgens rookgewoonten, wat deze bron voor dit argument wel betrouwbaar maakt in vergelijking met andere bronnen.
3. Prescott et al. (41) Dit artikel heeft een grote studiepopulatie (30874 proefpersonen). Daarnaast zijn er ook gegevens beschikbaar over ex-rokers en wordt er een onderverdeling gemaakt naargelang de duur dat de personen gerookt hebben.
4. Tindle et al. (40) Dit artikel toont gegevens over twee grote cohorte studies (3905 en 5002 personen). Er zijn gedetailleerde gegevens over ex-rokers en er wordt een onderverdeling gemaakt aan de hand van de packyears.

niet betrouwbare bronnen

1. Haastrup et al. (32) Cfr. uitleg hemoptoe. Hier worden echter geen gegevens weergegeven over ex-rokers, wat dus niet aansluit bij de gegevens in de casus.

nachtzweten: gemiddelde aantonende kracht 0,8

betrouwbare bronnen

1. Prado et al. (29) Cfr. Uitleg hemoptoe

niet betrouwbare bronnen

1. Naeser et al. (28) Cfr. uitleg hemoptoe. De gegevens omtrent nachtzweten zijn niet enkel voor patiënten met longkanker, maar voor alle onderzochte patiënten met kanker.
2. Schmidt-Hansen et al. (30) Cfr. uitleg hemoptoe

gedempte longauscultatie: aantonende kracht 0,9

niet betrouwbare bronnen

1. Naeser et al. (28) Cfr. uitleg hemoptoe. Dit is echter de enige bron is die gegevens over een gedempte longauscultatie weergeeft.

pneumonie: zie deel 2: literatuurstudie

4 REFERENTIES DEEL 1

1. Johnson JL. Slowly resolving and nonresolving pneumonia: Questions to ask when response is delayed. Postgrad Med. 2000;108(6):115-22.
2. Palkar AV, Rapose A. 'Non-resolving' pneumonia. BMJ Case Rep. 2012;2012.
3. Rome L, Murali G, Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. Med Clin North Am. 2001;85(6):1511-30, xi.
4. Valvani A, Martin A, Devarajan A, Chandy D. Postobstructive pneumonia in lung cancer. Ann Transl Med. 2019;7(15):357.
5. Arab T, Malekzadegan MR, Morante J, Cervellione KL, Fein AM. Nonresolving pneumonia in the setting of malignancy. Curr Opin Pulm Med. 2019;25(4):331-5.
6. Black AD. Non-infectious mimics of community-acquired pneumonia. Pneumonia (Nathan). 2016;8:2.
7. Hsu-Kim C, Hoag JB, Cheng GS, Lund ME. The microbiology of postobstructive pneumonia in lung cancer patients. J Bronchology Interv Pulmonol. 2013;20(3):266-70.
8. Denholm R, Schüz J, Straif K, Stücker I, Jöckel KH, Brenner DR, et al. Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(5):549-59.
9. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, Hubbard RB, Tata LJ. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis. J Thorac Oncol. 2013;8(1):6-11.
10. Budisan L, Zanoaga O, Braicu C, Pirlog R, Covaliu B, Esanu V, et al. Links between Infections, Lung Cancer, and the Immune System. Int J Mol Sci. 2021;22(17).
11. O'Callaghan DS, O'Donnell D, O'Connell F, O'Byrne KJ. The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2010;5(12):2024-36.
12. Patel B, Priefer R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease, lung infection, and/or inhaled corticosteroids use on potential risk of lung cancer. Life Sci. 2022;294:120374.
13. Engels EA. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. Expert review of anticancer therapy. 2008;8(4):605-15.
14. Shepshelovich D, Goldvaser H, Edel Y, Shochat T, Lahav M. High Lung Cancer Incidence in Heavy Smokers Following Hospitalization due to Pneumonia. Am J Med. 2016;129(3):332-8.
15. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. Am J Epidemiol. 2012;176(7):573-85.
16. Lin TY, Huang WY, Lin JC, Lin CL, Sung FC, Kao CH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pneumococcal pneumonia: a nationwide population-based cohort study. Lung. 2014;192(1):159-65.
17. Shepshelovich D, Barda N, Goldvaser H, Dagan N, Zer A, Diker-Cohen T, et al. Incidence of lung cancer following pneumonia in smokers: a population-based study. Qjm. 2022;115(5):287-91.
18. Ang L, Ghosh P, Seow WJ. Association between previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Carcinogenesis. 2021;42(12):1461-74.
19. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, Wang L, Zhang S, Metayer C, et al. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. Int J Epidemiol. 2001;30(1):118-24.
20. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, Pesatori AC, De Matteis S, Goldstein AM, et al. Lower risk of lung cancer after multiple pneumonia diagnoses. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(3):716-21.
21. Ramanakumar AV, Parent ME, Menzies D, Siemiatycki J. Risk of lung cancer following nonmalignant respiratory conditions: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. Lung Cancer. 2006;53(1):5-12.
22. kanker St. Available from: https://kanker.be/kanker/longkanker/.

23. society Ac. 2025. Available from: https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html.
24. Ades AE, Biswas M, Welton NJ, Hamilton W. Symptom lead time distribution in lung cancer: natural history and prospects for early diagnosis. Int J Epidemiol. 2014;43(6):1865-73.
25. Bradley SH, Abraham S, Callister ME, Grice A, Hamilton WT, Lopez RR, et al. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. Br J Gen Pract. 2019;69(689):e827-e35.
26. Huggenberger IK, Andersen JS. Predictive value of the official cancer alarm symptoms in general practice--a systematic review. Dan Med J. 2015;62(5).
27. Iyen-Omofoman B, Tata LJ, Baldwin DR, Smith CJ, Hubbard RB. Using socio-demographic and early clinical features in general practice to identify people with lung cancer earlier. Thorax. 2013;68(5):451-9.
28. Næser E, Fredberg U, Møller H, Vedsted P. Clinical characteristics and risk of serious disease in patients referred to a diagnostic centre: A cohort study. Cancer Epidemiology. 2017;50:158-65.
29. Prado MG, Kessler LG, Au MA, Burkhardt HA, Zigman Suchsland M, Kowalski L, et al. Symptoms and signs of lung cancer prior to diagnosis: Case-control study using electronic health records from ambulatory care within a large US-based tertiary care centre. BMJ Open. 2023;13(4).
30. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W, Baldwin DR. Lung cancer in symptomatic patients presenting in primary care: A systematic review of risk prediction tools. British Journal of General Practice. 2017;67(659):e396-s404.
31. Shapley M, Mansell G, Jordan JL, Jordan KP. Positive predictive values of ≥5% in primary care for cancer: systematic review. Br J Gen Pract. 2010;60(578):e366-77.
32. Haastrup PF, Jarbøl DE, Balasubramaniam K, Sætre LMS, Søndergaard J, Rasmussen S. Predictive values of lung cancer alarm symptoms in the general population: a nationwide cohort study. NPJ Prim Care Respir Med. 2020;30(1):15.
33. Biswas M, Ades AE, Hamilton W. Symptom lead times in lung and colorectal cancers: What are the benefits of symptom-based approaches to early diagnosis? Br J Cancer. 2015;112(2):271-7.
34. Kubík A, Zatloukal P, Boyle P, Robertson C, Gandini S, Tomásek L, et al. A case-control study of lung cancer among Czech women. Lung Cancer. 2001;31(2-3):111-22.
35. Toori KU, Nomani AZ, Winson M, ur Rehman M. Is there light at the end of the tunnel; symptoms and chest x-ray help identify patients at high risk of lung cancer. Rawal Medical Journal. 2015;40(1):14-7.
36. Kessler LG, Nicholson BD, Burkhardt HA, Oke J, Thompson MJ. Association of Weight Loss in Ambulatory Care Settings with First Diagnosis of Lung Cancer in the US. JAMA Network Open. 2023;6(5):E2312042.
37. Nicholson BD, Thompson MJ, Hobbs FDR, Nguyen M, McLellan J, Green B, et al. Measured weight loss as a precursor to cancer diagnosis: retrospective cohort analysis of 43 302 primary care patients. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2022;13(5):2492-503.
38. McHugh MK, Schabath MB, Ho CH, Liu M, D'Amelio AM, Jr., Greisinger AJ, et al. Self-reported prior lung diseases as risk factors for non-small cell lung cancer in Mexican Americans. J Immigr Minor Health. 2013;15(5):910-7.
39. Sciensano. Gezondheidsenquête 2018. 2018.
40. Tindle HA, Stevenson Duncan M, Greevy RA, Vasan RS, Kundu S, Massion PP, et al. Lifetime smoking history and risk of lung cancer: results from the Framingham Heart Study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(11):1201-7.
41. Prescott E, Osier M, Rein HO, Borch-Johnsen K, Lange P, Schnohr P, et al. Gender and smoking-related risk of lung cancer. Epidemiology. 1998;9(1):79-83.
42. Intego Epitool [Internet]. Available from: https://www.intego.be/epitool/tool.

DEEL 2:
LITERATUURSTUDIE
HET VERBAND TUSSEN PNEUMONIE EN LONGKANKER

INHOUDSOPGAVE DEEL 2

1 Abstract 23

2 Inleiding 25

2.1 Longkanker 25

2.2 Traag genezende pneumonie (slowly resolving pneumonia) 25

2.3 Van pneumonie naar longkanker 26

2.3.1 Structureel 26

2.3.2 Inflammatie 27

2.3.3 Pneumonie of niet – infectieus infiltraat 27

2.4 Beeldvorming 28

2.5 Doel literatuurstudie 28

3 Methode 29

3.1 Zoekstreng 29

3.2 Inclusie- en exclusiecriteria 29

4 Resultaten 30

4.1 Resultaten zoekstrategie 30

4.2 Resultaten onderzoek 31

4.3 Resultaten op korte termijn (<1 jaar) 31

4.3.1 Resultaten met odds ratio 31

4.3.2 Resultaten zonder odds ratio 32

4.4 Resultaten op middellange termijn (1-10 jaar) 33

4.4.1 Resultaten met odds ratio 33

4.4.2 Resultaten zonder odds ratio 34

4.5 Resultaten op lange termijn (>10 jaar) 35

4.5.1 Resultaten met odds ratio 35

4.5.2 Resultaten zonder odds ratio 36

4.6 Resultaten op ongekende termijn 37

5 Discussie 38

5.1 Resultaten zonder odds ratio 38

5.2 Onderverdeling volgens tijdsfactor 38

5.3 Korte termijn (<1 jaar) 39

5.4 Middellange termijn (1-10 jaar) *40*

5.5 Lange termijn (>10 jaar) *41*

5.6 Beperkingen literatuurstudie *41*

6 Conclusie **43**

7 Bijlagen **44**

7.1 Zoekstreng PUBMED *44*

7.2 Zoekstreng EMBASE *44*

8 Referenties deel 2 ..... **45**

1 ABSTRACT

Longkanker is wereldwijd één van de meest voorkomende vormen van kanker. De incidentie in België bedroeg in 2015 0,64 per 1000 patiënten.

Er bestaat een verband tussen een pneumonie en longkanker. 2% van de patiënten met een pneumonie in de voorgeschiedenis zal ooit longkanker ontwikkelen en 50-70% van de patiënten met longkanker ontwikkelt ooit een pneumonie. Soms is een pneumonie ook het eerste teken van een nieuwe diagnose van longkanker.

Het verband tussen een pneumonie en longkanker wordt verklaard door structurele veranderingen, verminderde immuniteit en veranderingen in het immuunsysteem. In de eerste twee gevallen zorgt de longkanker voor een grotere kans op een pneumonie. Zo hebben patiënten met longkanker een verminderde immuniteit waardoor ze vatbaarder zijn voor een pneumonie. Daarnaast kan een longtumor obstructie veroorzaken in de bronchus waardoor er een opeenstapeling van secreties ontstaat en er meer kans is op het ontwikkelen van een pneumonie. In het geval van veranderingen in het immuunsysteem zorgt een pneumonie in de voorgeschiedenis voor inflammatie in de long, wat celproliferatie in de hand werkt en zo ook de ontwikkeling naar longkanker bevordert. Dit gebeurt aan de hand van angiogenese, anti-apoptose, de productie van vrije zuurstofradicalen en het ontstaan van mutaties in het DNA.

Het doel van deze masterproef is het verband tussen de pneumonie en longkanker kwantitatief uitdrukken.

De onderzoeksvraag "Is er een verband tussen een pneumonie en de diagnose van longkanker?" werd opgesteld. Hierbij werd gezocht naar cijfers over incidentie, odds ratio, aantonende en uitsluitende kracht, sensitiviteit en specificiteit. Voor dit onderzoek werd er eerst een zoekstreng en een inclusie- en exclusiecriteria opgesteld. De papers werden eerst gescreend op basis van de titel en het abstract waarna er nog 104 bronnen overbleven. Van deze bronnen werd de volledige tekst gelezen. Zo werden er uiteindelijk 26 bronnen geïncludeerd.

De resultaten over het verband tussen een pneumonie en longkanker werden verdeeld volgens een tijdsfactor. Vervolgens werden de bronnen opgesplitst in resultaten met odds ratio en resultaten zonder odds ratio. Bronnen konden immers enkel met elkaar vergeleken worden indien er gebruik werd gemaakt van de factor odds ratio.

Op een termijn van minder dan 1 jaar bedroeg de odds ratio 11,1 en bleek dit dus een goed argument te zijn. De resultaten op een termijn tussen 1 en 10 jaar gaven aan dat de odds ratio 1,81 was, wat betekent dat dit een onbruikbaar argument is. Op een termijn tussen 1 en 5 jaar lijkt een pneumonie een zwak argument te zijn om longkanker aan te tonen, maar er zijn te weinig betrouwbare bronnen die dit kunnen bevestigen. Als men kijkt naar een periode van meer dan 10 jaar bedraagt de odds ratio 1,3. Op deze termijn is dit een onbruikbaar argument.

De tijd tussen de pneumonie en de longkanker speelt een grote rol in de sterkte van het verband tussen beide. Hoe kleiner het tijdsinterval, hoe groter het verband. Dit komt omdat het verband tussen longkanker en een pneumonie tweeledig is. Op korte termijn telt niet enkel het verband door inflammatie, maar ook het feit dat patiënten met longkanker vaker een pneumonie ontwikkelen (*reversed causality*). Daarnaast speelt een misdiagnose van de eerste symptomen van longkanker een rol.

Beperkingen van deze masterproef zijn dat de resultaten worden weergegeven in odds ratio en niet in aantonende kracht. Daarnaast is er een grote heterogeniteit in de geïncludeerde studies waardoor deze moeilijk met elkaar vergeleken kunnen worden. De meeste geïncludeerde studies zijn case-control studies. Hierbij kan er sprake zijn van *recall bias* en een verkeerde interpretatie van bepaalde ziektes. De meeste studies gebeurden ook in ziekenhuissetting, wat interpretatie in de huisartsenpraktijk moeilijk maakt. Ten laatste zijn er weinig gegevens over de implicaties van deze resultaten in de praktijk.

2 INLEIDING

2.1 Longkanker

Wereldwijd is longkanker één van de meest voorkomende soorten kanker (1). De incidentie in België bedroeg in 2015 0,64 per 1000 patiënten. Indien enkel gekeken wordt naar patiënten in de leeftijdsklasse 60-65 jaar is dit aantal 1,25 per 1000 patiënten (2).

De overlevingskansen bij de diagnose van longkanker zijn laag (1). Zo bedraagt het overlevingscijfer na één jaar 42% en is de kans op overleving na vijf jaar 19-28% (3-6). De helft tot twee derde van de longcarcinomen wordt immers in een laattijdig stadium ontdekt (1, 7).

Longtumoren kunnen ruwweg in twee grote groepen verdeeld worden. Dit zijn kleincellige en niet-kleincellige longcarcinomen. 85% van de longkankers behoren tot de groep van de niet-kleincellige longcarcinomen. Binnen deze groep bestaan er verschillende types. Dit zijn adenocarcinomen, plaveiselcelcarcinomen en grootcellige ongedifferentieerde tumoren. Binnen de subgroep van de adenocarcinomen worden ook de bronchuscarcinomen gerekend (8). Bronchuscarcinomen vertegenwoordigen 2,6-4,3% van alle longkankers (9). Deze bronchuscarcinomen kunnen in 95% van de gevallen gedeeltelijke of volledige occlusie van de bronchus veroorzaken, wat longinfecties in de hand kan werken (10).

De voornaamste risicofactor voor het ontwikkelen van longkanker is roken. 15% van alle rokers zal uiteindelijk een longtumor ontwikkelen (11). Daarnaast is roken in 80-85% van de gevallen ook de oorzaak van het longcarcinoom (11, 12). Echter één op zeven longkankers komt voor bij patiënten die nooit gerookt hebben (13). Hierdoor komen andere risicofactoren ook naar voren. Deze risico's zijn: genetische vatbaarheid, slechte voedingsgewoonten, luchtvervuiling, radon, beroepsblootstelling, passief roken, asbest en voorgaande luchtweginfecties (6, 14-16). Voorgaande luchtweginfecties zoals een pneumonie zouden zorgen voor inflammatie in de longen en hierdoor de carcinogenese beïnvloeden (17, 18). Hierover wordt later in het deel inflammatie verder uitgeweid.

2.2 Traag genezende pneumonie *(slowly resolving pneumonia)*

In de casus waarop deze literatuurstudie gebaseerd is, is er sprake van een traag genezende pneumonie. Dit wil zeggen dat er na opstart van antibiotica minder dan 50% opklaring is na twee weken of dat er na vier weken nog een infiltraat in de long aanwezig is (19-22). Een normale *community acquired* pneumonie klaart binnen de 72 uur op onder antibiotica (3). Voor deze trage genezing zijn verschillende redenen: problemen met het immuunsysteem en de weerbaarheid van de patiënt (door leeftijd, comorbiditeit of alcoholgebruik), carcinomen of metastasen, infecties ter hoogte van meerdere lobben, atypische verwekkers, resistentie of obstructie (20, 23, 24). Maligniteiten kunnen op twee verschillende manieren zorgen voor een traag genezende pneumonie. Dit kan door obstructie of door verminderde weerstand (23). 10-27% van de longontstekingen vertonen een vertraagd genezingsproces (3, 23).

Binnen de groep van traag genezende pneumonieën behoort ook een obstructieve pneumonie. Dit is een pneumonie die veroorzaakt wordt door een obstructie van de bronchus. Deze soort longontsteking vertoont dezelfde symptomen als een klassieke *community acquired* pneumonie (22). Obstructieve longontstekingen zijn verantwoordelijk voor 2-5,4% van de pneumonieën (22, 25, 26). Ze hebben een hoger 30-dagen sterftecijfer dan een klassieke pneumonie (25). Daarnaast is een obstructieve pneumonie ook vaker verwikkeld. In 10-15% van de gevallen treden er fistels, abcessen of empyeem op (22).

2.3 Van pneumonie naar longkanker

Het verband tussen een pneumonie en de diagnose van longkanker bestaat op meerdere vlakken. Longziekten in het verleden zou een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van een longcarcinoom (27). Volgens SØyseth et al. zouden 2% van de patiënten die een voorgeschiedenis hebben van een pneumonie ooit longkanker ontwikkelen. Op het moment van de pneumonie zou bij 50% van deze groep al een longcarcinoom aanwezig zijn (28). Omgekeerd zal 50-70% van de longkankerpatiënten ooit een pneumonie hebben. In sommige gevallen is dit de eerste manifestatie van de longtumor (22). Dit verband kan verklaard worden door veranderingen in het immuunsysteem, structurele aanpassingen en het aspecifieke beeld op beeldvorming (20-22, 24).

2.3.1 Structureel

Het verband tussen longkanker en een pneumonie is op structureel vlak tweeledig. Zo zorgt obstructie voor de vorming van een pneumonie en bevordert littekenweefsel de carcinogenese.

De meest voorkomende oorzaak van een obstructieve pneumonie is een longcarcinoom (29). Deze pneumonie kan vroeg in het ontstaan van longkanker voorkomen en is in bepaalde gevallen zelfs het eerste symptoom van de tumor (26). Door de obstructie van de bronchus ontstaat er een opeenstapeling van secreties. Deze kunnen immers minder efficiënt geklaard worden. Door deze opeenstapeling kan er een bacteriële kolonisatie ontstaan, wat leidt tot een grotere kans op lage luchtweginfecties (19, 30, 31). Hoewel de pneumonie op beeldvorming zichtbaar is, kan de onderliggende obstructie van het longcarcinoom door de sluiering verborgen zijn (30). Een bronchoscopie is een noodzakelijke techniek om de diagnose te bevestigen (29, 30). Bij herhaaldelijke longontstekingen op dezelfde locatie moet er gedacht worden aan een onderliggende oorzaak zoals obstructie (32). De obstructie van de bronchus kan verholpen worden door het plaatsen van een stent. Deze stent kan echter ook bacteriële kolonisatie in de hand werken (31).

Daarnaast zorgen longinfecties zoals een pneumonie voor weefselschade. De weefselschade zorgt voor de vorming van fibrose en littekenvorming (33, 34). Longkanker nestelt zich vaker in plaatsen met littekenweefsel (35). Damon et al. stelt zelfs dat een op vier longcarcinomen ontstaat in littekenweefsel (13).

2.3.2 Inflammatie

16-20% van alle vormen van kanker zijn gelinkt aan infecties (34, 36, 37). Het is na roken en eetgewoonten de derde meest voorkomende risicofactor voor carcinogenese (37, 38). Chronische inflammatie werkt proliferatie van cellen in de hand en zo ook de progressie naar een carcinoom (39). Dit gebeurt aan de hand van onder andere angiogenese, celgroei, anti-apoptose, vrije zuurstofradicalen en DNA-mutaties (34, 37, 39).

Bij inflammatoire processen komen er pro-inflammatoire factoren vrij. Onder deze groep behoren de cytokines, prostaglandine en chemokines (37, 40). Deze stimuleren angiogenese en celproliferatie en blokkeren de apoptose (37, 39, 41). Verstoring van de mechanismen van apoptose en cel proliferatie kan kanker induceren (37).

Inflammatie zorgt daarnaast ook voor weefselschade (40). Er gebeurt hierbij een shift in immuunrespons naar wondheling en celproliferatie (39). De eukaryote celcyclus wordt doorbroken en er ontstaat celtransformatie (34, 36, 37). Door deze processen ontstaan mutaties in het DNA en wordt carcinogenese geïnduceerd (34, 37).

Daarnaast wekt inflammatie de productie van neutrofielen op. Deze maken vrije zuurstofradicalen en reactieve stikstof partikels. Beide kunnen DNA-schade veroorzaken, wat abnormale celgroei en kanker in de hand werkt (11, 18, 34, 36, 40). Verder veranderen de pathogenen nog andere processen. Dit leidt tot immuunsuppressie en suppressie van tumor inhiberende factoren (34).

Deze processen zijn aan de hand van dierenexperimenten in laboratoriumsetting bewezen voor longcarcinomen. De link tussen een pneumonie en longkanker is bij mensen enkel aangetoond via epidemiologische studies (case-control- en cohorte studies) met de nodige beperkingen hiervan (40). Voor bepaalde virale verwekkers in andere orgaanstelsels bestaat er duidelijke evidentie dat inflammatie aan de basis ligt van de carcinogenese. Zo is er bewezen dat hepatitis B en C de kans op leverkanker vergroten en dat HPV centraal staat in het ontwikkelen van baarmoederhalskanker. Voor bacteriële verwekkers zoals een pneumonie is deze bewijskracht minder groot (36).

2.3.3 Pneumonie of niet – infectieus infiltraat

Longkanker kan zich in bepaalde gevallen voordoen als een pneumonie zonder dat er effectief een pneumonie aanwezig is (20, 21, 24, 35, 42). Op beeldvorming kan het de gekende infiltraten van een pneumonie mimeren (19, 31, 43). Dit komt omdat de tekenen van een pneumonie op beeldvorming niet specifiek zijn (30).

Daarnaast kan er ook klinisch een verkeerde interpretatie zijn van de klachten door een misdiagnose van de eerste symptomen van longkanker (7, 33, 44-46). 5-17% van de patiënten die worden opgenomen voor een pneumonie zou eigenlijk een andere diagnose hebben. CRP kan hierbij geen onderscheid maken tussen een pneumonie en longcarcinoom. Door de hoge probabiliteit van de diagnose van een pneumonie is opstart van antibiotica aangewezen (30). Bij het uitblijven van herstel zijn invasieve technieken zoals bronchoscopie noodzakelijk om het onderscheid te maken en de correcte diagnose te stellen (47).

2.4 Beeldvorming

De helft tot twee derde van de longkankers wordt in een laattijdig stadium ontdekt (1, 7). Een pneumonie is soms het eerste symptoom hiervan (7). Hierdoor reist de vraag of follow-up beeldvorming nodig is na een episode van pneumonie. Hierover bestaat onenigheid tussen de richtlijnen.

Meerdere richtlijnen bevelen follow-up beeldvorming aan na een episode van pneumonie (48, 49). Zo beval de *American college of chest physicians* in 2005 follow-up beeldvorming aan na acht weken (43). Johnson et al. suggereert een controle CT bij rokers en patiënten ouder dan 40 jaar na vier tot twaalf weken (24). De *infectious disease society of America* en de *American thoracic society* bevelen dan weer geen follow-up aan (43). Deze onenigheid wordt verklaard door gebrek aan onderbouwde evidentie hiervoor (50, 51).

Enkele richtlijnen raden jaarlijkse screening aan met een low-dose CT in de algemene bevolking zonder dat er sprake is van een pneumonie. De *USPSTF guidelines* en *Medicaid* vinden het opportuun om jaarlijkse screening toe te passen bij personen tussen 50 en 80 jaar met meer dan 20 of 30 *packyear* die momenteel roken of minder dan 15 jaar geleden gestopt zijn hiermee (52, 53). De *national lung screening trial* stelde vast dat screening met low-dose CT de longkanker sterfte met 20% zou doen afnemen (53).

2.5 Doel literatuurstudie

De literatuur geeft aan dat er een verband is tussen een pneumonie en de diagnose van longkanker. Dit verband is op basis van structurele veranderingen, inflammatie en een misdiagnose van de eerste symptomen van longkanker. De richtlijnen zijn het echter niet eens over de noodzaak van follow-up na pneumonie. Het doel van deze masterproef is dan ook om het verband tussen een pneumonie en longkanker kwantitatief uit te drukken. De resultaten worden verdeeld op basis van tijd tussen de longinfectie en het ontstaan van longkanker. Een andere doelstelling is te achterhalen in welke leeftijdsgroepen follow-up beeldvorming opportuun is.

3 METHODE

3.1 Zoekstreng

Voor deze literatuurstudie werd de volgende onderzoeksvraag opgesteld: “Is er een verband tussen een pneumonie en de diagnose van longkanker?”. Hierna werden de kernwoorden longkanker en pneumonie uit deze onderzoeksvraag gehaald om in de zoekstreng te gebruiken. Deze zoekstreng werd opgesteld door synoniemen te zoeken voor de gekozen kernwoorden. Vervolgens werden hier ook MeSH-termen en Booleaanse operatoren aan toegevoegd. De kernwoorden moesten zich steeds in de titel, het abstract of de trefwoorden van het artikel bevinden met als doel enkel de bronnen te bekomen die het gekozen onderwerp behandelden.

Voor deze literatuurstudie werden de databanken Pubmed en Embase doorzocht. Voor elke databank werd een aparte zoekstreng opgesteld die werd aangepast aan de gebruikelijke manier van zoeken op deze databank. In bijlage staan de gebruikte zoekstrengen voor Pubmed (zie 7.1 Zoekstreng PUBMED) en Embase (zie 7.2 Zoekstreng EMBASE). Nadat de databanken werden doorzocht, werden de bekomen artikels in Endnote geplaatst, waar vervolgens de duplicaten werden verwijderd. De overgebleven artikels werden vervolgens verder gescreend.

3.2 Inclusie- en exclusiecriteria

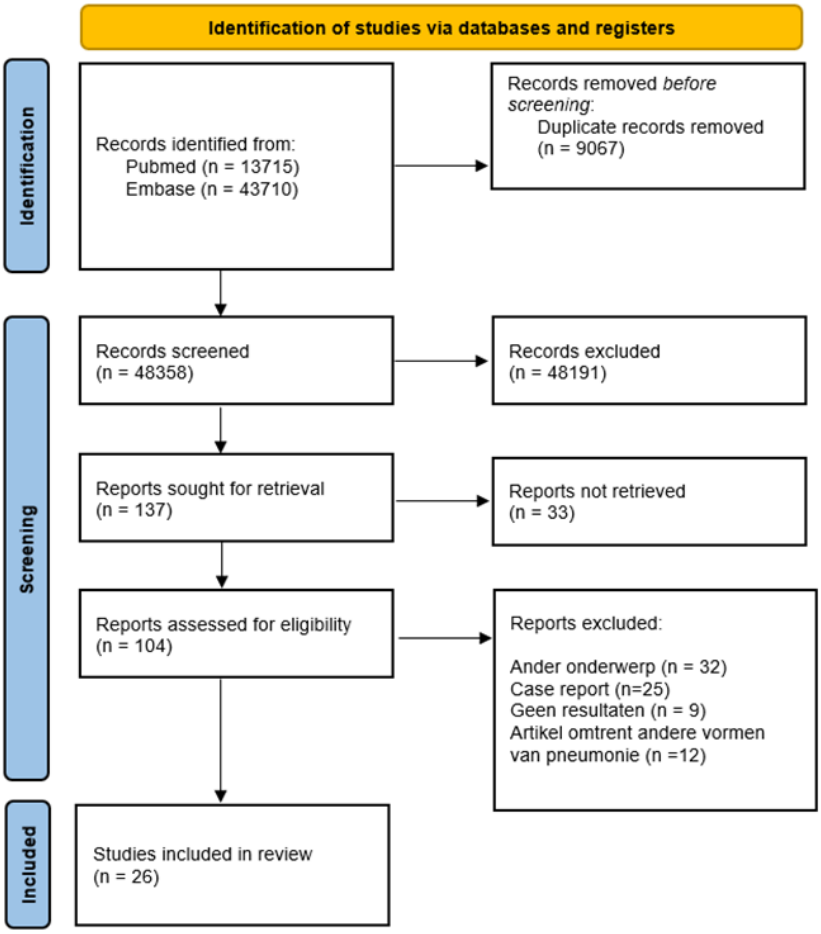
Voor het screenen van de bronnen werden inclusie- en exclusiecriteria opgesteld. De inclusiecriteria waren gegevens over primaire longtumoren, patiënten met een pneumonie, artikels met eigen onderzoek of een meta-analyse van voorgaande onderzoeken en cijfers omtrent klinische probabiliteit. Het begrip cijfers omtrent klinische probabiliteit omvat cijfers over incidentie, odds ratio, aantonende en uitsluitende kracht, sensitiviteit en specificiteit. De exclusiecriteria waren tumoren met een andere origine dan een longcarcinoom, andere longinfecties dan een pneumonie, gebrek aan kwantitatieve gegevens omtrent de klinische probabiliteit van longkanker bij patiënten met een pneumonie, een andere taal dan Engels en papers waarvan het volledig artikel niet beschikbaar was.

4 RESULTATEN

4.1 Resultaten zoekstrategie

Het invoeren van de zoekstreng in de verschillende databanken leverde in Pubmed en Embase respectievelijk 13715 en 43710 resultaten op. Na het verwijderen van de duplicaten in Endnote bleven er hiervan nog 48358 artikels over.

Na een eerste evaluatie op basis van de titel konden al 48144 bronnen van de 48358 worden geëxcludeerd. Van de resterende 214 bronnen werd het abstract ook onder de loep genomen, waarna nog 137 bronnen overbleven. Bij 33 bronnen was de volledige tekst niet beschikbaar, waardoor deze niet konden worden weerhouden en er bijgevolg nog 104 bronnen overbleven om de volledige inhoud te beoordelen. Hierbij werden er uiteindelijk 26 resultaten geïncludeerd. De redenen voor exclusie waren: artikels over een ander onderwerp, case reports, artikels zonder resultaten, studies over andere vormen van pneumonie en een editorial. De 26 overblijvende bronnen werden gebruikt om het verband tussen longkanker en pneumonie kwantitatief uit te drukken.



Figuur 4.1: prisma flowchart

4.2 Resultaten onderzoek

De gevonden artikels werden gepubliceerd tussen 1967 en 2022. De kans op longkanker na een pneumonie is heel wisselend tussen de gevonden artikels. Een belangrijke factor voor deze verschillen is de termijn tussen beide gebeurtenissen. Daarom worden de artikels ook verdeeld in drie groepen: resultaten na maximum één jaar, resultaten tussen één jaar en tien jaar en resultaten na meer dan tien jaar. Enkele artikels beschrijven de tijd tussen beide diagnoses niet en werden apart opgelijst. Meerdere onderzoeken geven enkel een incidentie van longkanker aan zonder controlegroep. Deze worden ook apart besproken.

4.3 Resultaten op korte termijn (<1 jaar)

4.3.1 Resultaten met odds ratio

Tabel 4-1: resultaten met odds ratio, korte termijn

auteur	soort onderzoek	termijn	aantal patiënten	leeftijd	odds ratio	95% CI
Lin et al. 2014 (18)	cohorte	<1 jaar	22034 cases 88136 controls	20->75 jaar	OR: 11,1	10,1 - 12,1
Powell et al. 2013 (54)	case-control	0-6 maanden 6-12 maanden	11888 cases 37605 controls	>40 jaar	OR: 13,33 OR: 2,89	10,24 - 17,35 1,99 - 4,18
Shepshelovich et al. 2022 (12)	case-control	1 jaar	12807 cases 51228 controls	50-80 jaar	OR: 22,46	16,29 - 30,96

Er zijn drie studies die resultaten tonen met een odds ratio op een termijn van minder dan één jaar. De artikels zijn gepubliceerd tussen 2013 en 2022. De studie van Powell et al. geeft resultaten weer op een termijn tot zes maanden en een termijn tussen zes en twaalf maanden. Qua odds ratio lopen de resultaten van 22,46 tot 2,89. Schepshelovich et al. toont het breedste betrouwbaarheidsinterval.

4.3.2 Resultaten zonder odds ratio

Tabel 4-2: resultaten zonder odds ratio, korte termijn

auteur	soort onderzoek	termijn	aantal patiënten	leeftijd	resultaat
Abers et al. 2016 (25)	cohorte	1 jaar	259	62-79 jaar	5,4%
Little et al. 2014 (43)		Mediaan 80 dagen	618	20-98 jaar	2,43%
Mortensen et al. 2002 (51)	cohorte	Mediaan 297 dagen	40744	>65 jaar gemiddeld 77,7 jaar	9,2%
SØyseth et al. 2007 (28)	cohorte	0-3 maand 4-9 maand	7044 cases 74329 controls	<60->75 jaar	IDR 78,4 IDR 10,3
Tang et al. 2011 (49)	cohorte	1 jaar	3398	gemiddeld 58 jaar	1,7%

Op een termijn van minder dan één jaar werden er vijf bronnen gevonden die resultaten weergeven in andere eenheden dan odds ratio. De artikels zijn gepubliceerd tussen 2002 en 2016. SØyseth et al. beschrijft de resultaten volgens de eenheid *incidence density ratio*. De andere bronnen geven de resultaten weer in percentages. De percentages lopen van 1,7% tot 9,2%.

4.4 Resultaten op middellange termijn (1-10 jaar)

4.4.1 Resultaten met odds ratio

Tabel 4-3: resultaten met odds ratio, middellange termijn

auteur	soort onderzoek	termijn	aantal patiënten	leeftijd	odds ratio	95% CI
Ang et al. 2021 (27)	meta-analyse	1-10 jaar	27 studies	niet vermeld	OR: 1,81	1,24-2,66
Brenner et al. 2001 (33)	case-control	1-5 jaar 6-10 jaar	886 cases 1765 controls	30-75 jaar	OR: 6,2 OR: 1,4	2,9-13,2 0,6-3,1
Denholm et al. 2014 (55)	case-control	<2 jaar 2-4 jaar 5-9 jaar	2549 cases 2096 controls	mediaan 63 jaar	OR: 3,31 OR: 0,94 OR: 1,82	2,33-4,70 0,63-1,43 1,19-2,78
Koshiol et al. 2010 (56)	case-control	Mediaan 10 jaar	2094 cases 2113 controls	35-80 jaar	OR: 0,79	0,64-0,97
Lin et al. 2014 (18)	cohorte	1-14 jaar	22034 cases 88136 controls	20->75 jaar	OR: 1,3	1,2-1,41
Powell et al. 2013 (54)	case-control	1-5 jaar 5-10 jaar	11888 cases 37605 controls	>40 jaar	OR: 2,16 OR: 2,11	2,22 - 3,02 2,04 - 3,10
Ramanakumar et al. 2006 (46)	case-control	3-9 jaar	739 mannen + 466 vrouwen cases 925 mannen + 616 vrouwen controls	35-75 jaar	OR mannen: 4 OR vrouwen: 3,8	2,5-6,3 2,3-6,0

Zeven bronnen geven resultaten weer op een termijn van één tot tien jaar via de odds ratio's. Lin et al. toont resultaten tussen één en veertien jaar en Koshiol et al. geeft enkel een mediane waarde van tien jaar weer ter beschrijving van de tijd. De artikels werden gepubliceerd tussen 2001 en 2021. De resultaten op vlak van odds ratio liggen tussen 0,79 en 6,2. Ramanakumar et al. kiest ervoor om de resultaten voor mannen en voor vrouwen apart weer te geven. Meerdere bronnen splitsen de tijdsperiode tussen één en tien jaar nog verder op in kleinere tijdsmarges.

4.4.2 Resultaten zonder odds ratio

Tabel 4-4: resultaten zonder odds ratio, middellange termijn

auteur	soort onderzoek	termijn	aantal patiënten	leeftijd	resultaat
Littman et al. 2004 (45)	cohorte	mediaan 9,1 jaar	1028 cases	45-69 jaar	24,2%
Macdonald et al. 2015 (50)		mediaan 19,5 maanden	302	>50 jaar	3,6%
Shepshelovich et al. 2016 (48)	cohorte	mediaan 24 maanden	381	gemiddeld 66 jaar	8,66%
SØyseth et al. 2007 (28)	cohorte	10-18 maand 19- 36 maand 37- 72 maand >72 maand	7044 cases 74329 controls	<60->75 jaar	IDR: 4,7 IDR: 3,9 IDR: 2,4 IDR: 1
Tang et al. 2011 (49)	cohorte	2 jaar 3 jaar 5 jaar	3398	gemiddeld 58 jaar	2,1% 2,2% 2,3%

Er zijn vijf bronnen die resultaten weergeven op een termijn van één tot tien jaar in een andere eenheid dan odds ratio. Tang et al. en SØyseth et al. delen de tijdsperiode tussen één en tien jaar verder op in kleinere tijdsperioden. De artikels werden gepubliceerd tussen 2004 en 2016. SØyseth et al. geeft de resultaten weer in de eenheid *incidence density ratio*. De andere bronnen geven de resultaten weer als percentages. De resultaten in percentages lopen van 2,1% tot 24,1%.

4.5 Resultaten op lange termijn (>10 jaar)

4.5.1 Resultaten met odds ratio

Tabel 4-5: resultaten met odds ratio, lange termijn

auteur	soort onderzoek	termijn	aantal patiënten	leeftijd	odds ratio	95% CI
Ang et al. 2021 (27)	meta-analyse	>10 jaar	27 studies	niet vermeld	OR: 1,2	1,02 - 1,42
Brenner et al. 2001 (33)	case-control	10-20 jaar >20 jaar	886 cases 1765 controls	30-75 jaar	OR: 1,9 OR: 1,4	0,9 – 3,9 0,7 – 2,7
Denholm et al. 2014 (55)	case-control	>10 jaar	2549 cases 2096 controls	mediaan 63 jaar	OR: 1,04	0,90 - 1,21
Lin et al. 2014 (18)	cohorte	1-14 jaar	22034 cases 88136 controls	20->75 jaar	OR: 1,3	1,2 – 1,41
Powell et al. 2013 (54)	case-control	>10 jaar	11888 cases 37605 controls	>40 jaar	OR: 1,46	1,35 – 2,09
Ramanakumar et al. 2006 (46)	case-control	>10 jaar	739 mannen + 466 vrouwen cases 925 mannen + 616 vrouwen controls	35-75 jaar	OR mannen: 1,2 OR vrouwen: 1,7	0,8 – 1,5 1,1 – 2,8

Zes bronnen tonen resultaten op basis van odds ratio op een termijn van meer dan tien jaar. Brenner et al. geeft verder nog aan dat er ook resultaten op een termijn van meer dan twintig jaar werden verzameld. De artikels werden gepubliceerd tussen 2001 en 2021. Ramanakumar et al. splitst de resultaten voor mannen en vrouwen verder op. De resultaten op basis van odds ratio liggen tussen 1,04 en 1,9.

4.5.2 Resultaten zonder odds ratio

Tabel 4-6: resultaten zonder odds ratio, lange termijn

auteur	soort onderzoek	termijn	aantal patiënten	leeftijd	resultaat
Damon et al. 1967 (13)	case-control	±45 jaar	130 cases 130 controls	gemiddeld 65 jaar	12 cases met longkanker 13 controls met longkanker

Één studie vermeldt resultaten zonder odds ratio op een termijn van meer dan tien jaar. De studie dateert van 1967. Damon et al. onderzocht het verband tussen pneumonie en longkanker op een termijn van 45 jaar. In de studie werden twaalf cases met longkanker vastgesteld, evenals dertien controls met dezelfde diagnose.

4.6 Resultaten op ongekende termijn

Tabel 4-7: resultaten ongekende termijn

auteur	soort onderzoek	termijn	aantal patiënten	leeftijd	odds ratio	95% CI
Brenner et al. 2012 (17)	meta-analyse	niet vermeld	12 studies 24607 cases 81829 controls	<50->70	OR: 1,42	1,09 – 1,86
Brenner et al. 2011 (41)	meta-analyse	niet vermeld	22 studies	niet vermeld	OR: 1,43	1,22 – 1,68
Brownson et al. 2000 (14)	case-control	niet vermeld	697 cases 700 controls	30-84 jaar	OR: 1,6	1,2 – 2,0
Engels et al. 2008 (40)	review	niet vermeld	4975 cases 7451 controls	niet vermeld	OR: 1,7	geen
Kreuzer et al. 2002 (16)	case-control	niet vermeld	177 cases 452 controls	32-75 jaar	OR: 1,6	1,07 – 2,40
Löfling et al. 2021 (7)	case-control	niet vermeld	27017 cases 129355 controls	<50->80 jaar	OR: 1,83	1,77 – 1,88
McHugh et al. 2013 (11)	case-control	niet vermeld	204 cases 325 controls	niet vermeld	OR: 2,2	1,3 – 3,6
Osann et al. 1991 (57)	case-control	niet vermeld	208 cases 208 controls	niet vermeld	OR: 1,7	0,9 – 3,1
Osann et al. 2000 (58)	case-control	niet vermeld	98 cases 204 controls	gemiddeld 62 jaar	OR: 1,3	0,6 – 2,7

Negen bonnen geven resultaten weer over het verband tussen pneumonie en longkanker op een ongekende termijn. De artikels werden gepubliceerd tussen 1991 en 2021. De odds ratio loopt hierbij van 1,3 tot 2,2.

5 DISCUSSIE

5.1 Resultaten zonder odds ratio

In het onderdeel resultaten worden de gegevens van 26 bronnen besproken. Zeventien artikels beschrijven de gegevens met het gebruik van odds ratio. Negen bronnen bespreken resultaten zonder het gebruik van odds ratio. Binnen de sectie resultaten zonder odds ratio is er heterogeniteit waar te nemen. De meeste bronnen geven hun resultaten weer in percentages. Deze percentages zijn erg verschillend ten opzichte van elkaar. Gezien de kans op longkanker ook bepaald wordt door andere factoren zoals leeftijd en rookvoorgeschiedenis en bij gebrek aan controlegroep met dezelfde kenmerken kan men deze resultaten niet verder interpreteren. Deze worden bijgevolg niet verder besproken in de discussie. SØyseth et al. gebruikt de eenheid *incidence density ratio* om de gevonden resultaten in uit te drukken (28). Gezien dit de enige bron is die deze eenheid gebruikt, kan dit ook niet vergeleken worden met andere bronnen waardoor ook dit resultaat achterwege wordt gelaten in de discussie. Damon et al. gebruikt ook geen odds ratio om de resultaten weer te geven waardoor ook deze bron niet besproken wordt (13).

5.2 Onderverdeling volgens tijdsfactor

De resultaten worden onderverdeeld op basis van de termijn tussen een pneumonie en de diagnose van longkanker. Binnen de groep resultaten met odds ratio zijn er drie bronnen die resultaten weergeven op een termijn minder dan 1 jaar. Zeven artikels vermelden gegeven op een termijn tussen 1 en 10 jaar. Zes bronnen tonen resultaten met een termijn van meer dan 10 jaar. Bij negen artikels is de tijd tussen de pneumonie en de diagnose van longkanker ongekend.

Globaal gezien valt het op dat er een groter verband bestaat tussen pneumonie en longkanker naarmate de tijd tussen beide diagnoses korter is. Verschillende bronnen geven dit ook aan (48, 55). Dit tijdsverband valt voornamelijk op bij bronnen die resultaten in meerdere tijdsperiodes weergeven aangezien er binnen een bepaalde studie dezelfde omstandigheden tellen en men dit verschil dus niet kan verklaren door diversiteit qua studiepopulatie of omstandigheden.

Meerdere bronnen vermelden dat het verband de eerste jaren te verklaren is volgens het principe van *reversed causality* (18, 41, 54, 55). Hiermee wordt bedoeld dat een persoon met longkanker vaker vatbaar is voor het ontwikkelen van een pneumonie. De pneumonie is hierbij dus niet de oorzaak van de longkanker maar het gevolg hiervan. Zo kan een verminderd immuunsysteem bij patiënten met longkanker ervoor zorgen dat ze vatbaarder zijn voor infecties (17, 54, 55). Verder kan een longtumor ook een obstructie in de luchtwegen veroorzaken waardoor een obstructieve pneumonie ontstaat (12, 54).

Daarnaast zou een misdiagnose ook een rol spelen. Zo zouden in bepaalde gevallen de eerste symptomen van longkanker verkeerd gediagnostiseerd worden als een pneumonie (14, 16, 17, 28, 45, 46, 55). Ook het aspecifieke infiltraat op beeldvorming kan beschouwd worden als een pneumonie in plaats van longkanker (7, 43, 48).

Een *ascertainment bias* speelt op korte termijn ook een rol. Volgens Denholm et al. en Brenner et al. 2011 krijgen de patiënten in hun studie die behandeld worden voor een pneumonie meer onderzoeken zoals beeldvorming waardoor de kans ook groter is dat er een longkanker wordt gediagnostiseerd (41, 55).

Het risico op *reversed causality*, misdiagnose en *ascertainment bias* is vooral de eerste 1-2 jaar aanwezig (16, 18, 28). Hierdoor includeren bepaalde studies pas gegeven na deze periode (16, 18). De gemiddelde 5-jaarsoverleving van patiënten met longkanker bedraagt ongeveer 26% (4, 5). Gezien de korte levensduur na diagnose kan het verband hier dus niet volledig door verklaard worden (33).

Op basis van deze gegevens zullen de resultaten geïnterpreteerd worden aan de hand van de tijdsfactor. Resultaten op ongekende termijn kunnen niet in deze context geplaatst worden waardoor ze ook niet verder besproken worden.

5.3 Korte termijn (<1 jaar)

Er zijn drie bronnen die resultaten op korte termijn weergeven. Hierbij valt op dat het resultaat bij Shepshelovich et al. 22,46 bedraagt, wat een stuk hoger ligt dan de resultaten van de twee andere bronnen (12). Dit artikel heeft echter ook een breed betrouwbaarheidsinterval waardoor er een grote heterogeniteit is binnen deze studie is. Hierdoor lijkt deze bron minder betrouwbaar.

Powell et al. kiest ervoor om de resultaten weer te geven in een termijn van nul tot zes maanden en een termijn van zes tot twaalf maanden. Deze hebben respectievelijk een odds ratio van 13,33 en 2,89 (54). Lin et al. toont resultaten op een termijn van minder dan één jaar. Het resultaat heeft een odds ratio van 11,1 (18). Verdere gegevens over de termijn worden niet vermeld waardoor men niet kan inschatten of men hierbij voornamelijk gegevens over de eerste of de tweede zes maanden heeft verzameld.

Beide bronnen hebben een grote studiepopulatie. Het betrouwbaarheidsinterval bij de studie van Lin et al. is erg nauw waardoor deze bron het meest betrouwbaar lijkt (18). Op een termijn van minder dan één jaar lijkt een pneumonie een goed argument te zijn om longkanker aan te tonen met een odds ratio van ongeveer 11. Voornamelijk in de eerste zes maanden lijkt dit een goed argument. Bij gebrek aan meer bronnen is het moeilijker om eenduidige conclusies te trekken over de termijn tussen zeven en twaalf maanden.

5.4 Middellange termijn (1-10 jaar)

Zeven bronnen vermelden gegevens over het verband tussen een pneumonie en longkanker op een termijn tussen één en tien jaar. Deze resultaten zijn uiteenlopend en handelen over een ruime termijn. Enkele bronnen delen de termijn tussen een en tien jaar verder op waarbij men kan zien dat het verband tussen beide afneemt naarmate de termijn langer wordt. De betrouwbaarheidsintervallen lijken in alle studies nauw genoeg. Enkel het betrouwbaarheidsinterval bij Brenner et al. op een termijn van één tot vijf jaar is breed (33). Op basis van het aantal patiënten die geïncludeerd werden lijken de artikels van Ang et al., Lin et al. en Powell et al. het meest betrouwbaar. De resultaten van deze drie studies liggen ongeveer in dezelfde lijn met een odds ratio tussen 1,3 en 2,11 (18, 27, 54). De odds ratio van de bronnen bevindt zich rond de 2, wat de grens tussen een zwak en een onbruikbaar resultaat aanduidt. Aangezien Ang et al. een meta-analyse heeft gepubliceerd met inclusie van 27 artikels lijkt dit het meest globale resultaat weer te geven (27). De odds ratio in deze studie bedraagt 1,81. Hierdoor is een pneumonie op een termijn tussen één en tien jaar een onbruikbaar argument om longkanker aan te tonen.

Indien men enkel kijkt naar bronnen die een termijn onder vijf jaar weergeven kan men stellen dat de odds ratio hierbij hoger ligt. Brenner et al. en Denholm et al. hebben een kleine studiepopulatie (33, 55). Het betrouwbaarheidsinterval bij de studie van Brenner et al. is erg breed (33). Denholm et al. geeft op een termijn tussen twee en vier jaar ook resultaten weer die rond een odds ratio van 1 liggen (55). De studie van Powell et al. heeft een groot aantal personen kunnen includeren en heeft een smal betrouwbaarheidsinterval (54). Gezien Powell et al. de meest betrouwbare bron is, worden deze gegevens gekozen. Op een termijn van minder dan vijf jaar zou een pneumonie dus een zwak aantonend argument kunnen zijn om longkanker aan te tonen. Er zijn echter maar drie bronnen die gegevens op deze termijn weergeven. Powell et al. lijkt hierbij een betrouwbare bron, maar er zijn echter geen betrouwbare studies die dit resultaat kunnen bevestigen.

Ramanakumar et al. geeft de resultaten van mannen en vrouwen apart weer. Dit is de enige studie die hier een verschil in maakt. De gegevens van beide groepen zijn gelijkaardig (46). Er zijn echter geen andere studies om deze veronderstelling aan te toetsen.

Het artikel van Koshiol et al. geeft weer dat mensen met een pneumonie in het verleden een kleinere kans hebben om longkanker te ontwikkelen. De odds ratio bedraagt 0,79. De uitleg die hiervoor in het artikel gegeven wordt is dat longkanker wordt veroorzaakt door inflammatie. Indien iemand een pneumonie doormaakt, wordt er vaak antibiotica voorgeschreven. Deze behandeling zorgt voor eliminatie van de infectieuze processen en voor een vermindering van de inflammatie in de long (56). Het resultaat van Koshiol et al. strookt niet met de globale trend die te zien is in de andere bronnen. Het wordt beschouwd als een uitschieter waardoor het resultaat verder niet wordt gebruikt.

5.5 Lange termijn (>10 jaar)

Er zijn zes bronnen die resultaten op een termijn van meer dan tien jaar weergeven. Deze resultaten liggen globaal gezien op dezelfde lijn. Geen enkele bron toont een odds ratio boven 2 waardoor het argument pneumonie op een termijn van meer dan tien jaar een onbruikbare aantoner is. Op basis van het aantal patiënten lijken de studies van Ang et al., Lin et al. en Powell et al. het meest betrouwbaar (18, 27, 54). Het betrouwbaarheidsinterval van Powell et al. is iets breder dan dat van de andere twee bronnen waardoor de uiteindelijke odds ratio wordt bepaald op 1,3.

5.6 Beperkingen literatuurstudie

De resultaten in de artikels worden steeds weergegeven in odds ratio terwijl er in deze masterproef onderzoek wordt gedaan naar de aantonende kracht van bepaalde argumenten. Hierbij wordt tweemaal een benaderingsfout gemaakt. De odds is de verhouding van de kans op een bepaalde aandoening ten opzichte van de kans op het niet optreden van de aandoening. De odds ratio is de verhouding van de odds in een groep die wordt blootgesteld aan een bepaalde risicofactor ten opzichte van de odds in de groep die hier niet aan wordt blootgesteld. Bij benadering komt in deze casus de odds in de blootgestelde groep overeen met de aantonende kracht, maar dit is niet strikt hetzelfde. Daarnaast is de odds ratio een verhouding van de twee odds. De waarde van de uitsluitende kracht is niet bekend. In deze masterproef lijkt de uitsluitende kracht van een pneumonie bij de diagnose van longkanker erg laag en zou de odds in de niet blootgestelde groep dit bij benadering ook zijn. Bij het gebruik van de odds ratio als maatstaf voor de aantonende kracht zal de kracht van het argument pneumonie echter licht overschat worden (59, 60).

In de studies die geïncludeerd worden in deze masterproef wordt er steeds rekening gehouden met roken als uitlokkende factor voor longkanker. De case en controlegroep worden dan ook zo goed mogelijk aan elkaar gematcht om ervoor te zorgen dat dit geen *confounder* is (17, 33, 41, 56). Brownson et al. en Denholm et al. geven aan dat er toch een verschil in rookgewoonten was tussen de cases en controles (14, 55). Daarnaast kunnen er in de studies nog andere *confounders* optreden zoals passief roken en contact met andere schadelijke stoffen (17, 41, 54, 57, 58).

In de case-control studies kan er ook sprake zijn van een *recall bias*. Dit wil zeggen dat personen die nu een bepaalde aandoening hebben voorgaande ziekten vaker gaan vermelden dan gezonde personen (11, 17, 33, 41, 45, 55). Daarnaast kan er ook een misinterpretatie van de voorgaande ziekte zijn door de patiënten. Als op het moment zelf niet kan worden gecontroleerd of het daadwerkelijk een pneumonie was, is er geen zekerheid dat dit gegeven correct is geïnterpreteerd (17, 55).

Verder kan gesteld worden dat heel wat studies gebeurden in ziekenhuissetting. Patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen zijn over het algemeen zieker waardoor de kans op een ernstige aandoening groter is dan in de huisartsenpraktijk. Hier kon in deze literatuurstudie geen rekening mee gehouden worden.

Op korte termijn lijkt het verband tussen een pneumonie en longkanker tweeledig. Enerzijds zorgt de pneumonie voor inflammatie in de longen waardoor er een grotere kans is op longkanker (34, 40). De pneumonie is hierbij de veroorzaker van longkanker. Anderzijds zorgt de longkanker voor een verhoogde kans op pneumonie door een verminderde immuniteit en door obstructie, wat een obstructieve pneumonie kan veroorzaken (12, 41, 54, 55). Hierbij is de longkanker de veroorzaker van de pneumonie. Deze factoren lijken voornamelijk de eerste twee jaar voor te komen. Op basis hiervan zijn er een aantal bronnen die het verband tussen beide diagnosen pas na één tot twee jaar beginnen te onderzoeken (16, 18). In de praktijk is de oorzaak van het verband echter ondergeschikt aan het feit dat er een verband bestaat. Praktisch gezien is het belangrijk om rekening te houden met de verhoogde kans op longkanker bij het vaststellen van een pneumonie. Hierbij maakt het minder uit wat de oorzaak is en wat het gevolg.

De leeftijd van de geïncludeerde patiënten in de studies erg verschillend. De incidentie van longkanker stijgt vanaf 50-jarige leeftijd (43, 49). Hoe meer mensen uit deze leeftijdscategorie hoe hoger het risico op longkanker dus wordt. Een doelstelling van de masterproef was te achterhalen in welke leeftijdsgroepen follow-up beeldvorming opportuun is. Gezien de heterogeniteit in de geïncludeerde leeftijden in de studies is het moeilijk om hier een eenduidige conclusie uit te trekken.

Er werden in deze literatuurstudie 26 bronnen gevonden die het verband tussen een pneumonie en de diagnose van longkanker onderzochten. Op een termijn van minder dan één jaar lijkt een pneumonie een goed argument te zijn om longkanker aan te tonen. Er zijn echter slechts drie bronnen die dit verband in odds ratio uitdrukken. Tussen één en tien jaar is een pneumonie een onbruikbaar argument om longkanker aan te tonen. Op een termijn van één tot vijf jaar zou men kunnen stellen dat een longontsteking een zwak argument is. Deze stelling is echter gebaseerd op drie bronnen. Indien de termijn tussen een pneumonie en longkanker meer dan tien jaar bedraagt kan men stellen dat een pneumonie een onbruikbaar argument is. Er is nood aan meer onderzoek over het verband tussen de twee diagnoses. Er is vooral nood aan artikels die handelen over de termijn tot één jaar en tussen één en vijf jaar gezien er weinig bronnen zijn die deze termijn vermelden en gegevens op deze termijn erop duiden dat de kans op longkanker verhoogt.

Er kan dus gesteld worden dat er een verband is tussen een pneumonie en de diagnose van longkanker. Vooral op korte termijn is dit verband sterker dan verwacht. Op een termijn van minder dan één jaar is dit een argument waar men in de praktijk rekening mee moet houden. Op een termijn tussen één en vijf jaar lijkt dit een relevant argument te zijn, maar verder onderzoek is noodzakelijk om hier een conclusie uit te trekken. De bronnen waarop deze literatuurstudie gebaseerd is geven geen concrete cijfers weer op vlak van mortaliteit. Verder onderzoek is noodzakelijk om de implicaties van het verband tussen een pneumonie en longkanker op vlak van mortaliteit verder uit te werken.

6 CONCLUSIE

In deze literatuurstudie wordt het verband onderzocht tussen een pneumonie en longkanker. De resultaten werden hierbij opgesplitst volgens tijdsfactor.

Op een termijn van minder dan één jaar bleek een pneumonie een goed argument te zijn om longkanker aan te tonen. De odds ratio bedroeg hierbij 11,1. Op een termijn van één tot tien jaar bleek een pneumonie een onbruikbare aantoner met een odds ratio 1,81. Op een termijn tussen één en vijf jaar zijn er weinig betrouwbare studies om aannames op te baseren. Een pneumonie lijkt een zwak argument om longkanker aan te tonen, maar verder onderzoek is hiervoor nodig. Op een termijn van meer dan tien jaar geven alle bronnen aan dat een pneumonie een onbruikbaar argument is. De odds ratio bedraagt hierbij 1,3.

In deze literatuurstudie valt het op dat het verband tussen een pneumonie en longkanker groter wordt naarmate de tijd tussen de beide diagnoses kleiner is. Een pneumonie kan longkanker in de hand werken. Dit gebeurt omdat een pneumonie zorgt voor inflammatie in de long, wat celproliferatie in de hand werkt en zo ook de ontwikkeling naar longkanker bevordert. Dit gebeurt aan de hand van angiogenese, anti-apoptose, de productie van vrije zuurstofradicalen en het ontstaan van mutaties in het DNA. In de eerste jaren treedt er echter ook *reversed causality*. Hiermee wordt bedoeld dat een persoon met longkanker vaker vatbaar is voor het ontwikkelen van een pneumonie. Dit kan door een verminderd immuunsysteem of door obstructie van de bronchus waardoor een obstructieve pneumonie kan ontstaan.

In deze masterproef worden alle resultaten weergegeven volgens odds ratio, wat dus niet helemaal hetzelfde is als de aantonende kracht. De meeste studies zijn case-control studies waardoor er een kans is op *recall bias* en een misinterpretatie van bepaalde diagnoses door de patiënt. Ten laatste vinden de meeste studies plaats in een ziekenhuissetting en niet in de huisartsenpraktijk.

Er is een verband tussen een pneumonie en longkanker. Voornamelijk op een termijn van minder dan één jaar is dit een relevant argument. Een pneumonie op een termijn van minder dan één jaar is een goed argument om longkanker aan te tonen. Op een termijn van één tot vijf jaar lijkt dit een zwak argument, maar er is een gebrek aan betrouwbare bronnen op deze stelling te bevestigen. Verder onderzoek hiernaartoe is dus noodzakelijk. Daarnaast wordt de relevantie van dit argument op vlak van mortaliteit niet besproken in de bronnen. Een bijkomende relevante vraag is dan ook of dit verband ervoor kan zorgen dat longkanker vroeger wordt gediagnosticeerd en zo ook de mortaliteit hiervan zou kunnen verminderen.

7 BIJLAGEN

7.1 Zoekstreng PUBMED

Tabel 7-1: zoekstreng PUBMED

lung cancer	(lung neoplasm[MeSH Terms]) OR (lung neoplasms[MeSH Terms]) OR (((lung*[Title/Abstract]) OR (pulmonar*[Title/Abstract])) AND ((neoplas*[Title/Abstract]) OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (malignan*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))
pneunomia	"Pneumonia"[Mesh] OR pneumonia*[Title/Abstract]

7.2 Zoekstreng EMBASE

Tabel 7-2: zoekstreng EMBASE

lung cancer	'lung cancer'/exp OR 'lung cancer' OR ((lung*:ab,ti,kw OR pulmonar*:ab,ti,kw) AND (neoplas*:ab,ti,kw OR cancer*:ab,ti,kw OR tumor*:ab,ti,kw OR malignan*:ab,ti,kw OR carcinoma*:ab,ti,kw))
pneunomia	'pneumonia'/exp OR pneumonia*:ab,ti,kw

8 REFERENTIES DEEL 2

1. Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying patients with suspected lung cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. Br J Gen Pract. 2011;61(592):e715-23.
2. Intego Epitool [Internet]. Available from: https://www.intego.be/epitool/tool.
3. Joshi T, Rahman Y, Yeung HM. Primary lung adenocarcinoma mimicking recurrent pneumonia in a young adult. BMJ Case Rep. 2023;16(8).
4. kanker St. Available from: https://kanker.be/kanker/longkanker/.
5. society Ac. 2025. Available from: https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html.
6. Wang C, Zhang N, Gao L. Association between Chlamydia pneumoniae infection and lung cancer: a meta-analysis. Transl Cancer Res. 2019;8(8):2813-9.
7. Löfling L, Bahmanyar S, Kieler H, Lambe M, Wagenius G. Antibiotic use prior to a lung cancer diagnosis: a population-based study. Cancer Causes Control. 2021;32(6):597-607.
8. Daoud A, Laktineh A, El Zein S, Soubani AO. Unusual presentation of primary lung adenocarcinoma mimicking pneumonia: Case report and literature review. Respir Med Case Rep. 2019;28.
9. Thompson WH. Bronchioloalveolar carcinoma masquerading as pneumonia. Respir Care. 2004;49(11):1349-53.
10. Berkmen YM. Bronchial obstruction in unresolved pneumonia and its differentiation from bronchogenic carcinoma. Radiology. 1972;105(2):309-13.
11. McHugh MK, Schabath MB, Ho CH, Liu M, D'Amelio AM, Jr., Greisinger AJ, et al. Self-reported prior lung diseases as risk factors for non-small cell lung cancer in Mexican Americans. J Immigr Minor Health. 2013;15(5):910-7.
12. Shepshelovich D, Barda N, Goldvaser H, Dagan N, Zer A, Diker-Cohen T, et al. Incidence of lung cancer following pneumonia in smokers: a population-based study. Qjm. 2022;115(5):287-91.
13. Damon A, McClung JP. Previous pulmonary disease and lung cancer: a case-control study. J Chronic Dis. 1967;20(2):59-64.
14. Brownson RC, Alavanja MC. Previous lung disease and lung cancer risk among women (United States). Cancer Causes Control. 2000;11(9):853-8.
15. Chebak M, Azzouzi M, Chaibi H, Fakhkhari M, Benamri I, Mguil M, et al. Assessment of the Association of Chlamydia e pneumoniae Infection with Lung Cancer in a Moroccan Patients' Cohort. Asian Pac J Cancer Prev. 2023;24(2):659-65.
16. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, Rosario AS, Gerken M, Erich Wichmann H. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. Int J Cancer. 2002;100(6):706-13.
17. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. Am J Epidemiol. 2012;176(7):573-85.
18. Lin TY, Huang WY, Lin JC, Lin CL, Sung FC, Kao CH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pneumococcal pneumonia: a nationwide population-based cohort study. Lung. 2014;192(1):159-65.
19. Arab T, Malekzadegan MR, Morante J, Cervellione KL, Fein AM. Nonresolving pneumonia in the setting of malignancy. Curr Opin Pulm Med. 2019;25(4):331-5.
20. Palkar AV, Rapose A. 'Non-resolving' pneumonia. BMJ Case Rep. 2012;2012.
21. Rome L, Murali G, Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. Med Clin North Am. 2001;85(6):1511-30, xi.
22. Valvani A, Martin A, Devarajan A, Chandy D. Postobstructive pneumonia in lung cancer. Ann Transl Med. 2019;7(15):357.

23. Abumossalam AM, Abdelgawad TT, Moawad AA. Perplexing pneumonia: Early anticipation and outcome. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2015;64(1):137-43.
24. Johnson JL. Slowly resolving and nonresolving pneumonia: Questions to ask when response is delayed. Postgrad Med. 2000;108(6):115-22.
25. Abers MS, Sandvall BP, Sampath R, Zuno C, Uy N, Yu VL, et al. Postobstructive Pneumonia: An Underdescribed Syndrome. Clin Infect Dis. 2016;62(8):957-61.
26. Rolston KVI, Nesher L. Post-Obstructive Pneumonia in Patients with Cancer: A Review. Infect Dis Ther. 2018;7(1):29-38.
27. Ang L, Ghosh P, Seow WJ. Association between previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Carcinogenesis. 2021;42(12):1461-74.
28. Søyseth V, Benth JS, Stavem K. The association between hospitalisation for pneumonia and the diagnosis of lung cancer. Lung Cancer. 2007;57(2):152-8.
29. Mehta RM, Cutaia M. The role of interventional pulmonary procedures in the management of post-obstructive pneumonia. Curr Infect Dis Rep. 2006;8(3):207-14.
30. Black AD. Non-infectious mimics of community-acquired pneumonia. Pneumonia (Nathan). 2016;8:2.
31. Hsu-Kim C, Hoag JB, Cheng GS, Lund ME. The microbiology of postobstructive pneumonia in lung cancer patients. J Bronchology Interv Pulmonol. 2013;20(3):266-70.
32. Roth RM, Gleckman RA. Recurrent bacterial pneumonia: a contemporary perspective. South Med J. 1985;78(5):573-9.
33. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, Wang L, Zhang S, Metayer C, et al. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. Int J Epidemiol. 2001;30(1):118-24.
34. Patel B, Priefer R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease, lung infection, and/or inhaled corticosteroids use on potential risk of lung cancer. Life Sci. 2022;294:120374.
35. Cunha BA, Syed U, Mikail N. Bronchoalveolar carcinoma (adenocarcinoma) mimicking recurrent bacterial community-acquired pneumonia (CAP). Heart Lung. 2012;41(1):83-6.
36. Alshammari FD. Do Non-Viral Microorganisms Play a Role in the Aetiology of Human Cancers? A Review. International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences. 2018;7(4).
37. Budisan L, Zanoaga O, Braicu C, Pirlog R, Covaliu B, Esanu V, et al. Links between Infections, Lung Cancer, and the Immune System. Int J Mol Sci. 2021;22(17).
38. Xu X, Liu Z, Xiong W, Qiu M, Kang S, Xu Q, et al. Combined and interaction effect of chlamydia pneumoniae infection and smoking on lung cancer: a case-control study in Southeast China. BMC Cancer. 2020;20(1):903.
39. O'Callaghan DS, O'Donnell D, O'Connell F, O'Byrne KJ. The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2010;5(12):2024-36.
40. Engels EA. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. Expert review of anticancer therapy. 2008;8(4):605-15.
41. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2011;6(3):e17479.
42. Evman S, Bostanci K, Yuksel M. Infection or Malignancy? Malignant Pulmonary Mass Mimicking Pneumonia. Surg J (N Y). 2016;2(1):e11-e3.
43. Little BP, Gilman MD, Humphrey KL, Alkasab TK, Gibbons FK, Shepard JAO, et al. Outcome of recommendations for radiographic follow-up of pneumonia on outpatient chest radiography. American Journal of Roentgenology. 2014;202(1):54-9.
44. Falguera M, Martín M, Ruiz-González A, Pifarré R, García M. Community-acquired pneumonia as the initial manifestation of serious underlying diseases. Am J Med. 2005;118(4):378-83.
45. Littman AJ, Thornquist MD, White E, Jackson LA, Goodman GE, Vaughan TL. Prior lung disease and risk of lung cancer in a large prospective study. Cancer Causes Control. 2004;15(8):819-27.
46. Ramanakumar AV, Parent ME, Menzies D, Siemiatycki J. Risk of lung cancer following nonmalignant respiratory conditions: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. Lung Cancer. 2006;53(1):5-12.

47. Avijgan M. Specificity and sensitivity of clinical diagnosis for chronic pneumonia. East Mediterr Health J. 2005;11(5-6):1029-37.
48. Shepshelovich D, Goldvaser H, Edel Y, Shochat T, Lahav M. High Lung Cancer Incidence in Heavy Smokers Following Hospitalization due to Pneumonia. Am J Med. 2016;129(3):332-8.
49. Tang KL, Eurich DT, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Incidence, correlates, and chest radiographic yield of new lung cancer diagnosis in 3398 patients with pneumonia. Arch Intern Med. 2011;171(13):1193-8.
50. Macdonald C, Jayathissa S, Leadbetter M. Is post-pneumonia chest X-ray for lung malignancy useful? Results of an audit of current practice. Intern Med J. 2015;45(3):329-34.
51. Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, Marrie TJ, Obrosky DS, Kapoor WN, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. Arch Intern Med. 2002;162(9):1059-64.
52. Heinrich CTt, Stabbert S, Sanchez D, Lim JA, Martin DE, Sukpraprut-Braaten S. Incidental Metastatic Lung Cancer in a Patient Being Treated for Community-Acquired Pneumonia: The Case for Lung Cancer Screening in Rural America. Cureus. 2023;15(4):e38213.
53. Ten Haaf K, Jeon J, Tammemägi MC, Han SS, Kong CY, Plevritis SK, et al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. PLoS Med. 2017;14(4):e1002277.
54. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, Hubbard RB, Tata LJ. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis. J Thorac Oncol. 2013;8(1):6-11.
55. Denholm R, Schüz J, Straif K, Stücker I, Jöckel KH, Brenner DR, et al. Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(5):549-59.
56. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, Pesatori AC, De Matteis S, Goldstein AM, et al. Lower risk of lung cancer after multiple pneumonia diagnoses. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(3):716-21.
57. Osann KE. Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. Cancer Res. 1991;51(18):4893-7.
58. Osann KE, Lowery JT, Schell MJ. Small cell lung cancer in women: risk associated with smoking, prior respiratory disease, and occupation. Lung Cancer. 2000;28(1):1-10.
59. Huisartsgeneeskunde VVeEUG-C. RCT 2020. Available from: https://ebm.ugent.be/RCT_Uitkomstmeting.html.
60. Huisartsgeneeskunde VVeEUG-C. Case-control onderzoek 2020. Available from: https://ebm.ugent.be/Case-control%20onderzoek_Uitkomstmeting.html.

DEEL 3:
VERSLAG LOK
KLINISCH REDENEREN

VERSLAG LOK (LOKALE KWALITEITSGROEP)

Op 6 maart werd er te Brugge een LOK-vergadering georganiseerd omtrent de principes van het klinisch redeneren. Hierbij waren er zeven artsen aanwezig (twee mannen en vijf vrouwen).
Voor de presentatie werd een vragenlijst rondgedeeld om naar de voorkennis van de deelnemers over de principes van het klinisch redeneren te peilen. Daarna werd er een uiteenzetting gegeven over het klinisch redeneren aan de hand van twee casussen. Na de presentatie werd er opnieuw een vragenlijst ingevuld met dezelfde vragen als voor de LOK om de evolutie van de kennis van de deelnemers te bestuderen.
De LOK-groep bestond uit jonge artsen. Uit de vragenlijst bleek dat elke arts zes à tien jaar ervaring had in huisartsgeneeskunde. Iedere arts had ook al een bepaalde voorkennis omtrent klinisch redeneren. Dit was immers al aan bod gekomen in de basisopleiding tot arts. Één deelnemer had ook al een extra opleiding gevolgd via het ICHO over dit onderwerp.
Uit de gegevens van de vragenlijst blijkt dat de meeste artsen wekelijks de principes van het klinisch redeneren bewust of onbewust toepassen. Er was een grote diversiteit in hoe de basiskennis voor de LOK-vergadering werd ingeschat door de deelnemers. Artsen voelden zich voornamelijk sterk in het opstellen van het diagnostisch landschap en het bepalen van de actiedrempel.
Tijdens de LOK-vergadering werden de principes van het klinisch redeneren uitgelegd aan de hand van twee casussen: een standaard casus over retrosternale pijn waarbij de verschillende principes van het klinisch redeneren stap voor stap werden uitgelegd. Daarna werd de casus waarop deze masterproef werd gebaseerd ook voorgesteld in de groep. Hierbij werden deze principes van het klinisch redeneren nogmaals herhaald. De presentatie legde voornamelijk nadruk op de voorkans van bepaalde diagnoses, het diagnostisch landschap, de aantonende kracht van bepaalde argumenten en het bepalen van de actiedrempel voor verder onderzoek. Bepaalde elementen zoals likelihood ratio en prevalentie kwamen in deze presentatie minder aan bod.
Het viel op dat de meeste artsen al goed vertrouwd waren met de principes van het klinisch redeneren. Het voelde voor hen als een opfrissing van het onderwerp. De artsen waren goed in staat om de voorkans van bepaalde diagnoses correct in te schatten en een volledig diagnostisch landschap op te stellen. Intuïtief konden ze ook makkelijk inschatten wat de aantonende kracht van bepaalde argumenten was.
Volgens de vragenlijst werd de kennis over de principes voor- en nakans fors hoger ingeschat na het geven van de presentatie. Ook de principes aantonende en uitsluitende kracht werden beter verstaanbaar geacht na de presentatie. De artsen voelden zich ook gesterkt in het bepalen van de voorkans bij bepaalde wachtkamerdiagnoses. Er werd minder kennis verworven omtrent incidentie, prevalentie en likelihood ratio. Deze onderdelen kwamen dan ook minder aan bod in de presentatie. Na de uiteenzetting voelden artsen zich het meeste gesterkt in het maken van een diagnostisch landschap. De kennis hiervan was voor de presentatie hoog maar werd nadien nog 20% hoger ingeschat.
Vanuit persoonlijk standpunt vond ik het ook interessant om deze LOK te geven. Het doet me beseffen dat iedere arts klinisch redeneren al dan niet bewust gebruikt in het dagelijkse leven. Intuïtief zijn we in staat om bepaalde voorkansen en de kracht van bepaalde argumenten relatief goed in te schatten op basis van reeds verworven ervaring. Ook het opstellen van een diagnostisch landschap is iets wat we onbewust frequent doen bij moeilijkere casussen.