

De kritiek op kankerscreening is wel degelijk gefundeerd

Raimond Giard

Wie kritische kanttekeningen plaatst bij de zo heilzwangere praktijk van kankerscreening heeft het niet gemakkelijk; men raakt betrokken in een verbeterd gevecht dat alle kenmerken heeft van een dogmatische geloofsstrijd.¹ Er staan daarbij kennelijk zowel grote belangen als prestige op het spel.² Door de frontale wijze waarop de Deense onderzoekers de aanval hebben ingezet, is het debat 'uit de toon' gegaan. Toch stellen zij cruciale vragen, die te snel uit het zicht raken als de discussie verzandt in 'welles-nietes'. Van Veen stelt dat mijn beweringen door feitelijke onjuistheden worden onderbouwd. Maar wat zijn dan 'feitelijke onjuistheden'? Een 'feit' heeft, volgens de lexicale definitie, werkelijk plaatsgehad en 'onjuistheid' is geen norm maar een conclusie. Waar we het over hebben is de interpretatie van uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek. Maar dat is niet het enige: welke gegevens we voor het antwoord op een vraag nodig hebben, wordt niet alleen bepaald door die vraag, maar ook door het gebruikte wetenschapsmodel. Welk model doet dan recht aan deze specifieke situatie?

Artsen zijn praktisch ingesteld en houden van simpele lineaire modellen met oorzaak-gevolgrelaties. Het uitgangspunt bij screening is dat door verschuiving van het moment van diagnostiek 'naar voren' er een beter behandelingseffect wordt bereikt. Het ontstaan en de verdere ontwikkeling van maligne tumoren is echter geen lineair, maar een complex proces. Het vermogen tot metastaseren wordt door uiteenlopende factoren bepaald. De biologische complexiteit maakt aannemelijk dat de bovenvermelde hypothese veel te simpel is. We hebben dus een ander wetenschapsmodel nodig, namelijk dat van complexe systemen.³ Gegeven het samenspel van vele factoren op het biologische gedrag van een tumor zal een interventie die alleen mikt op de factor tijd weliswaar enig effect kunnen hebben, maar dat alleen bij een beperkte groep patiënten. Zo'n interventie heeft geen effect op de al gemetastaseerde tumoren of op de niet-metastaserende. Dat is geen wetenschappelijke bewering die stoelt op oude publicaties, maar op recente inzichten uit de biologie, genetica, toegepaste wiskunde, systeemleer en de pathologie.³⁻⁵

Auteursgegevens

dr. R.W.M. Giard, patholoog en klinisch epidemioloog, MCRZ/locatie Clara, Postbus 9119, 3007 AC Rotterdam.

Correspondentie: giard@mcrz.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niet aangegeven

Het gekrakeel gaat vooral over de interpretatie van de uitkomsten van de Zweedse experimentele toetsing van borstkankerscreening. In feite ruziet men over de cijfermatige perfectionering van het verleden. De trials zijn oud en nieuwe kunnen niet meer worden gehouden; geen enkele vrouw wil immers nog in een controle-arm. Aangezien de besluitvorming over het instellen van borstkankerscreening in ons land in belangrijke mate stoelde op de uitkomsten van de Zweedse onderzoeken, is het logisch de bekritiseerde beweringen nogmaals te bezien. Daarin schuilt echter ook een gevaar: het dreigt dan snel beperkt te worden tot een boekhoudkundige ruzie over verkeerde boekingen van sterfgevallen. Als er zoveel bronnen van vertekening zijn – veelal met tegengesteld effect – wat is dan het netto-effect? Kunnen we die vertekening voldoende kennen en kwantificeren? En kunnen we er uiteindelijk voor corrigeren?

Onlangs verscheen er een doordacht onderzoek van Black et al. Zij vergeleken de ziektespecifieke sterfte en de totale sterfte van twaalf gerandomiseerde kankerscreeningstrialen met elkaar, gestandaardiseerd per 10.000 personenjaren.⁶ Zij laten zien dat er inderdaad sprake is van verschillende bronnen van bias bij de toewijzing van doodsoorzaken, waarvan het eindresultaat is dat uiteindelijk de gescreende groep wordt bevoordeeld. Maar ook laten zij zien dat er verdraaid kleine – bijna verwaarloosbare – absolute verschillen zijn tussen de gescreende en de controlegroep in totale sterfte en kankerspecifieke sterfte in alle trials. Kankerscreening in een algemene *low-risk* bevolking heeft maar een marginaal effect. Dat laat de door Van Veen aangehaalde meest recente update van de Zweedse gerandomiseerde trials ook zien: na minstens 11 jaar observatie waren er 511 deelnemers van de interventiegroep aan borstkanker gestorven (bij een observatieduur van 1.864.770 vrouwenjaren), tegen 584 vrouwen in de controlegroep (met een follow-up van totaal 1.688.440 vrouwenjaren).⁶ Dit absolute sterfteverschil van 73 vrouwen leverde een relatieve vermindering van de borstkankersterftetekans met 21% op (er overleden in totaal 43.343 vrouwen).⁷ Maar deze laatste update laat ook een opvallende discrepantie zien: men claimt 21% reductie van borstkankersterfte en 2,3% daling van de totale sterfte. Als 4% van de vrouwelijke Zweedse bevolking aan borstkanker sterft, dan leidt een reductie van 21% dus tot een daling van 0,8% (= 21% van 4%) en niet tot de beweerde 2,3%. Hier blijkt dus weer het door Black et al. gesignaleerde magnitudeprobleem en dit wijst onmiskenbaar op bias van het onderzoek. De mogelijkheden voor het bepalen van het werkelijke screeningseffect zijn gewoon beperkt.

De relatieve reductie van ziektespecifieke sterfte is vanuit promotioneel perspectief de beste maat, maar het stelt het effect van kankerscreening te mooi voor. Dat geldt dus ook voor de benadering in het stuk van Miettinen, zoals hierboven omschreven door Ter Riet et al. Dat is gewoon niet de juiste maat omdat men het oordeel tot een bepaalde periode beperkt (5-10 jaar na de start van de screening) en daarbij vroege én de late – veelal diagnostiek- en behandelingsgerelateerde – sterfte weglaat. De belangrijkste legitimatie van kankerscreening is en blijft het uiteindelijke effect op de totale sterfte, want als dat niet gerealiseerd wordt, wat is er dan eigenlijk wel bereikt? Om de uitwerking op de totale sterfte vast te stellen, zijn zeer grote aantallen patiënten nodig. In een redactioneel commentaar bij het bovengenoemde artikel van Black et al. wordt nog eens duidelijk gemaakt hoe moeilijk kankerscreeningstrials zijn en glashelder beargumenteerd dat het wel eens onmogelijk zou kunnen zijn valide conclusies over de werkzaamheid van kankerscreening te trekken.⁸

Het rapport van de Gezondheidsraad en het weerwoord van zijn secretaris op mijn commentaar hebben een veel te defensief karakter. In een onlangs gehouden conferentie onder auspiciën van de Vereniging Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde over dit onderwerp werd gepleit voor een brede herwaardering van borstkankerscreening aan de hand van de nieuwe gezichtspunten.⁹ Zo'n discussie moet open zijn en het karakter van synthese

krijgen en niet van antithese. Tot slot is het probleem misschien het kernachtigst weer te geven met de openingszin van een recent artikel over screening in de *Lancet*: 'Screening is a double-edged sword, sometimes wielded clumsily by the well intended.'¹⁰

Literatuur

- 1 Yamey G, Wilkes M. The PSA storm. Questioning cancer screening can be a risky business in America. *BMJ* 2002;324:431.
- 2 Charatan F. The great American mammography debate. *BMJ* 2002;324:432.
- 3 Fraser SW, Greenhalgh T. Coping with complexity: educating for capability. *BMJ* 2001;323:799-803.
- 4 Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 1999;284:1994-8.
- 5 De Vries N, Van Riel LLCM, Van de Putte LBA. Research in complex disease. *Lancet* 2002;359:1243-5.
- 6 Black WC, Haggstrom DA, Welch GH. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:167-73.
- 7 Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.
- 8 Juffs HG, Tannock IF. Screening trials are even more difficult than we thought they were. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:156-6.
- 9 Giard RWM, Hart W. De pretenties en prestaties van kankerscreening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146: ter perse.
- 10 Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet* 2002;359:881-4.

Intermezzo

Kruissteek

Waar woorden falen, helpen beelden. Kitty Zwart, tot 1995 hoogleraar Vertaalwetenschappen en dus bedreven in het wegen van woorden, kreeg in 1991 borstkanker. Amputatie, bestraling en chemotherapie volgen. Visioenen achtervolgen haar en zij besluit de ziekte creatief te verbeelden. Eén van haar eerste kunstwerken is *Zelfportret met poes*, een hoekig, felblauw lichaam met één borst, geprojecteerd op een zachtgroene achtergrond. Op schoot luit het lauwwarme lijf van de zo vertrouwde poes. Naderhand ziet Kitty Zwart dat zij het litteken aan de verkeerde kant schilderde. Zij heeft daarvoor geen verklaring. Merkwaardig eigenlijk, want een reden ligt voor de hand: ze tekende haar spiegelbeeld. Waarschijnlijk bekeek ze talloze malen de gehavende borstkas en de vuurrode kruissteek van de hechtnaad. Illustratie en een bijpassend gedicht stammen uit het boek *Kanker in beeld – Verwerking door creatieve expressie*, de neerslag van een tentoonstelling met werk van diverse patiënten. Zieken als kunstenaars in een soort 'dialogue intérieur' met hun tumor.

Ondertussen strompelt op populatieniveau de wetenschap voort. Genvorsers speuren via het kunstooft van de elektronenmicroscoop naar BRCA1- en BRCA2-mutaties. Dankzij de techniek is

het mogelijk op jonge leeftijd aan te tonen of men een erfelijke aanleg voor borstkanker heeft. Dit brengt voor de patiënt een fiks dilemma met zich mee: moet zij preventief haar borsten laten amputeren of kiest zij voor intensieve controle? Cijfermatig is dat 'goed' uit te leggen, maar emotioneel is dat veel moeilijker. Met concrete voorbeelden 'leest' en 'oogt' een dergelijke tekst indringender. Onder de kop 'Ik heb tenminste een keus' presenteerde het gratis dagblad *Spits* een reportage met twee vriendinnen, Miranda (die koos voor amputatie) en Debby (die koos voor intensieve controle). De pregnantie van het medisch dilemma, de weergave van de afwegingen en de beleving van beide vrouwen, de bijbehorende foto van lachende meiden en – niet te vergeten – de toegevoegde zeggingskracht van het feit dat het twee vriendinnen zijn, maken dit soort gevalsbeschrijvingen (bijna) voorbeeldig.

Voortvarendheid in het toepassen van nieuwe DNA-technieken kan de betrokkenen overrompelen en meevoeren in een therapie die zij achteraf wellicht betreuen. Kennis van een genetisch verhoogde kans op een ernstige ziekte kan onwenselijk en onmenselijk zijn. Een genfout is geen kruisteken.

Frans Meulenberg