

De behandeling van een zwangere vrouw met een maligniteit is een complexe zaak die zoveel mogelijk multidisciplinair en bij voorkeur in een centrumziekenhuis met expertise zal moeten worden opgelost.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

---

#### ABSTRACT

*Pregnancy and chemotherapy; an apparent contradiction.* – Two women aged 34 and 32, were diagnosed with cancer during pregnancy. The 34-year-old woman with breast cancer diagnosed during the first trimester of pregnancy, had just undergone breast-conserving surgery. She chose to have an abortion before adjuvant chemotherapy was started. A year after chemotherapy ended she became pregnant again and gave birth to a healthy child. After 3 years there were no signs of metastases. In the 32-year-old woman with a malignant lymphoma diagnosed during the third trimester of pregnancy, chemotherapy had to be started because she developed V. cava superior syndrome. The dyspnoea disappeared and a week after the first treatment she gave birth to a healthy child. A year after completion of treatment she was in complete remission and her child was developing well. Pregnancy is not always a contraindication for starting chemotherapy. However, in order to reduce the risk to mother and child as much as possible, the duration of the pregnancy as well as different groups of cytostatic drugs have to be taken into consideration. A multidisciplinary approach to mother and child is essential.

---

#### LITERATUUR

- 1 Nulman I, Laslo D, Fried S, Uleryk E, Lishner M, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* 2001;85:1611-8.
- 2 Williams SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:618-22.
- 3 Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279-87.
- 4 Moore HCF, Foster jr RS. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:646-53.
- 5 Pohlman B, Macklis RM. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:657-66.
- 6 Partridge AH, Garber JE. Long-term outcomes of children exposed to antineoplastic agents in utero. *Semin Oncol* 2000;27:712-26.
- 7 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (CBO). Richtlijn Behandeling van mammacarcinoom. Utrecht: CBO; 2002.
- 8 Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855-61.
- 9 Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173-7.
- 10 Hindle WH, Gonzalez S. Diagnosis and treatment of invasive breast cancer during pregnancy and lactation. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:770-3.
- 11 Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1671-5.
- 12 Petrek JA. Pregnancy safety after breast cancer. *Cancer* 1994;74(1 Suppl):528-31.
- 13 Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol* 2003;55:386-91.

Aanvaard op 1 september 2003

---

#### Commentaren

### *De oogst van borstkankerscreening: het belang van observationele data en de problemen van bias*

R. W. M. GIARD

Het zorgvuldig bijhouden van wetenschappelijke registraties is van groot belang als daarmee de feitelijke effecten van medische interventies kunnen worden bestudeerd.<sup>1</sup> Elders in dit nummer doen Ernst et al. verslag van hun observationele studie naar de uitwerking van borstkankerscreening op de pathologische stadiëring van gediagnosticeerde mammacarcinomen, de gekozen chirurgische behandeling en de prognose.<sup>2</sup> Hun studieperiode besloeg 15 jaar en omdat vanaf 1 januari 1992 mammascreeening werd geïntroduceerd, werd de groep per die datum in tweeën geknipt. Door de vrouwen uit de groep 1985 tot en met 1991, vóór de georganiseerde screening, te vergelijken met de deels wel gescreende populatie vrouwen uit de navolgende periode 1992-1999

---

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie St. Clara, afd. Klinische Pathologie, Postbus 9119, 3007 AC Rotterdam.  
Hr.dr.R.W.M.Giard, patholoog-klinisch epidemioloog (tevens: Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam) (giardr@mcrz.nl).

---

Zie ook het artikel op bl. 378.

---

werd onderzocht welke effecten het bevolkingsonderzoek op de hierboven al vermelde punten had. De belangrijkste conclusies waren: een duidelijke verschuiving naar vroege ziektestadia, een evidente daling van de sterftekansen in de groep met mammascreeening en in de groep 50-69-jarigen op iedere 3 door screening ontdekte carcinomen ongeveer 2 intervalcarcinomen. Is dat goed nieuws?

Welke verklaringen kunnen voor de bevindingen van Ernst et al. worden aangevoerd? Bij observationeel onderzoek, zoals deze studie,<sup>2</sup> kunnen de uitkomsten beïnvloed worden door verschillende factoren en is het leggen van causale verbanden vaak lastig of zelfs onmogelijk.<sup>3</sup> Ik zal dergelijke factoren voor deze specifieke si-

tuatie van borstkankerscreening bespreken, kijken naar de therapeutische aspecten en de betekenis van dit type populatieonderzoek bezien. Gesteld zal worden dat juist in de oncologie surveillerend empirisch onderzoek onmisbaar is voor het bewaken van het medisch handelen en nog veel te weinig wordt gebruikt.

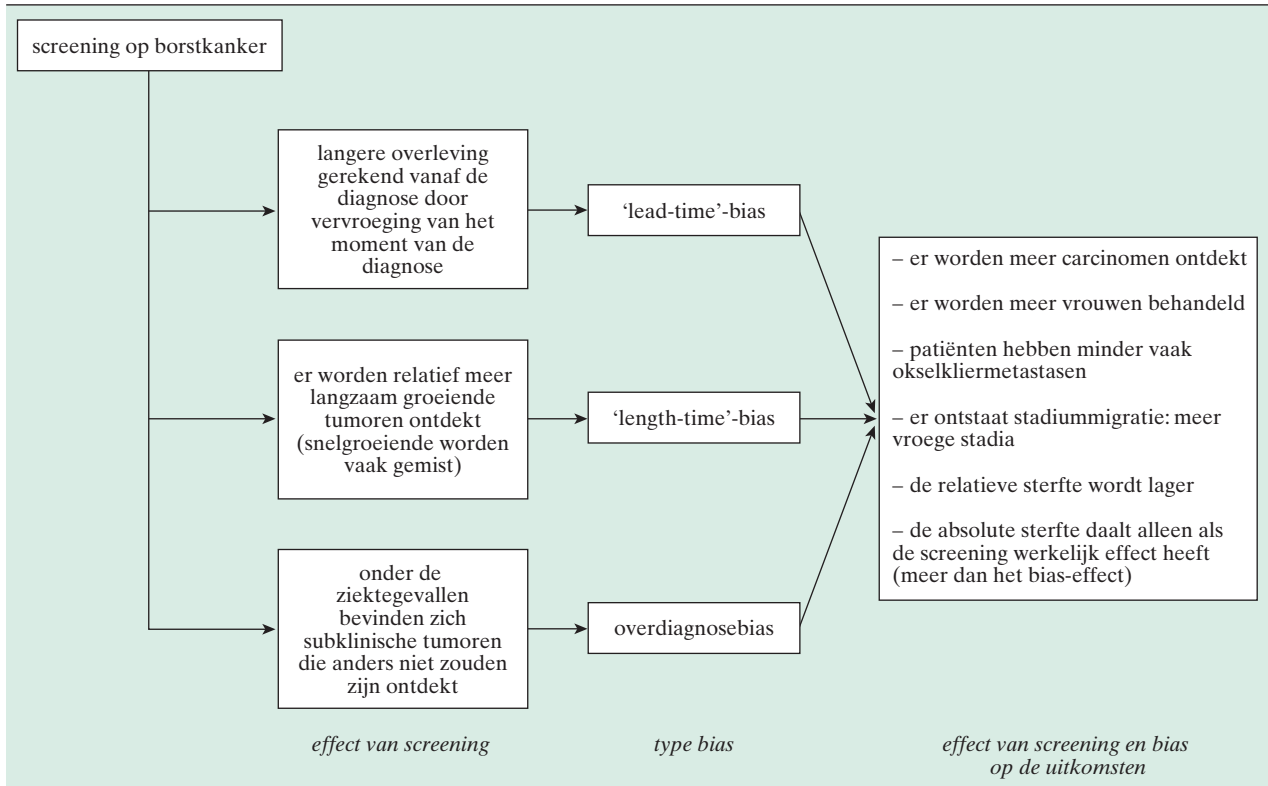
#### SLEEPNETTEN EN STATISTIEK

Borstkankerscreening is het zoeken naar ziekte die zich klinisch nog niet heeft geopenbaard; het kan beschouwd worden als het vangen van nog kleine visjes met grote sleepnetten in een asymptotische populatiezee. Dat heeft meerdere effecten. Er is overbevissing; tumoren die zich anders nooit klinisch zouden hebben geopenbaard, worden toch ontdekt en dus stijgt de borstkankerincidentie. Dat heeft ook verandering van het ziektespectrum tot gevolg: relatief meer indolente tumoren met een goede prognose binnen de totale vangst. De levensloop van ontdekte tumoren kan langer worden geobserveerd door eerdere detectie; kankerpatiënten 'overleven' schijnbaar langer, maar niet doordat hun moment van sterven naar een later moment opschuift. Snelgroeiende tumoren glippen veelal door de mazen van het net, dat zijn de intervalcarcinomen.

*Sterftekans.* De sterftekans is een relatieve maat, met het aantal overledenen door kanker in de teller en het totale aantal kankerpatiënten in de noemer. Als er door screening meer tumoren worden ontdekt (de noemer wordt groter) en de absolute sterfte gelijk blijft, wordt de sterftekans lager. Ook vervroeging van de diagnose

door screening doet op dezelfde manier de overlevingskans stijgen.

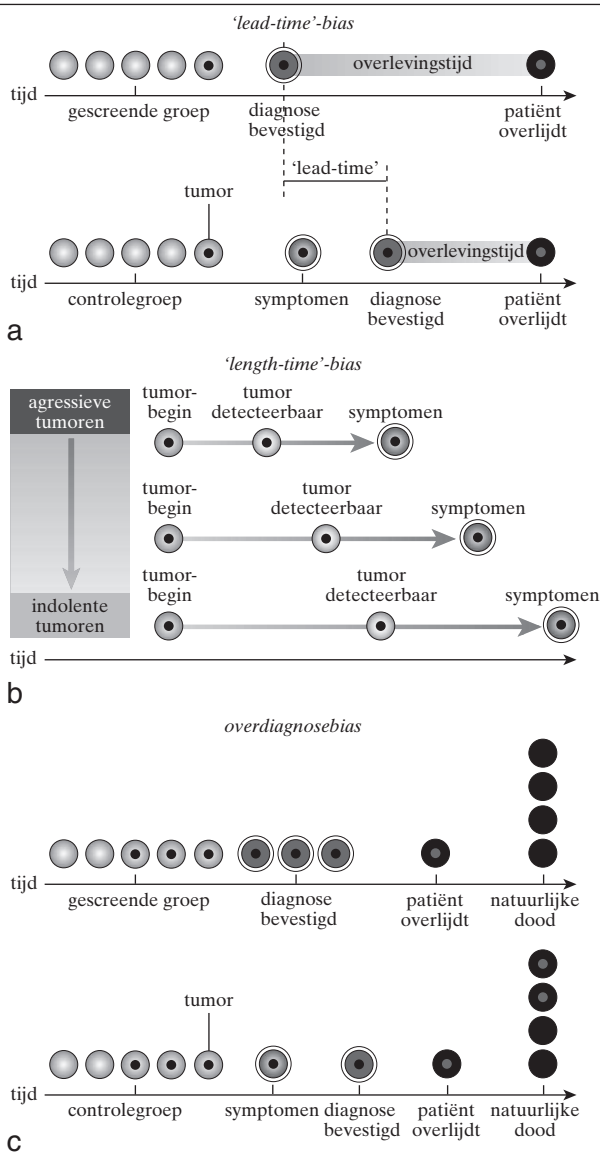
Als, zoals bij Ernst et al., de resultaten binnen een groep ongescreende vrouwen met die van een gescreende populatie worden vergeleken, treedt er in de laatste groep vertekening op, zoals weergegeven in figuur 1. Drie soorten van vertekening spelen een rol: (a) doordat de tumor eerder wordt ontdekt, lijken de patiënten langer te overleven, hoewel het moment van overlijden niet verandert ('lead-time'-bias); (b) langzaam groeiende, indolente tumoren hebben een grotere kans door screening te worden gevonden dan snelgroeiende, agressieve tumoren, waardoor de groep patiënten met een door screening ontdekte tumor langer lijkt te overleven ('length-time'-bias); (c) de tumorsterfte in de gescreende groep lijkt verminderd, doordat door screening meer, maar vooral indolente tumoren worden gevonden (overdiagnosebias). In figuur 2 worden deze vormen van vertekening grafisch weergegeven.<sup>4</sup> Het gevolg van deze vertekeningen is dat er weliswaar winst lijkt te worden gemaakt, bijvoorbeeld een lagere sterftekans, doch dat impliceert allerminst dat er een daling van de absolute sterfte door de kanker is, en dat is de enige werkelijke uitkomst waarin wij geïnteresseerd zijn. Wie vol verwachting veronderstelt dat screening leidt tot eerdere detectie van een tumor en dat vroegere ontdekking vervolgens weer een grotere kans op genezing zal betekenen, moet niet overhaast conclusies trekken wanneer er bij empirisch onderzoek zoals dat van Ernst et al. ook daadwerkelijk stadiumvervroeging en sterftekans-



FIGUUR 1. Effecten van screening op borstkanker en de toeschrijving daarvan aan enkele typen van bias.

daling ten gevolge van vroege opsporing blijken op te treden.

Daarnaast is het gebruik van een historische controlegroep, zoals in deze studie, niet zonder risico, want de



FIGUUR 2. Vertekeningen die een rol spelen bij de interpretatie van effecten van populatiescreening in observationeel onderzoek:<sup>4</sup> (a) doordat de tumor vroeg wordt ontdekt, lijkt de overlevingstijd van de patiënt langer, hoewel het moment van overlijden niet verandert ('lead-time'-bias); (b) langzaam groeiende, indolente tumoren zijn gedurende langere tijd aanwezig en hebben daardoor een grotere kans door screening te worden gevonden dan snelgroeiende, agressieve tumoren, waardoor de groep patiënten met een door screening ontdekte tumor langer lijkt te overleven ('length-time'-bias); (c) in de gescreende groep worden meer tumoren gevonden, en doordat het vooral indolente tumoren betreft die niet tot sterfte leiden, lijkt de tumorsterfte in de gescreende groep verminderd, terwijl die in feite gelijk is aan die in de niet-gescreende groep (overdiagnosebias).

incidentie en het natuurlijke beloop van een ziekte zijn niet in iedere generatie bij voorbaat hetzelfde, en diagnostische technieken en therapeutische mogelijkheden veranderen voortdurend, evenals de praktische en psychologische drempels om zich medisch te laten onderzoeken en behandelen. In de klinische epidemiologie is steeds de ceteris-paribusdoctrine belangrijk: bij vergelijking van groepen mogen ze uitsluitend onderling verschillen wat betreft de factor of interventie die wordt onderzocht, alle andere moeten gelijk of gelijk verdeeld zijn. En hoe zit het met de therapeutische aspecten in deze studie?

#### BEHANDELINGSASPECTEN

Een belangwekkende bevinding van Ernst et al. is traagheid met betrekking tot het vaker toepassen van mammasparende behandeling,<sup>2</sup> waarvan toch ruimschoots is aangetoond dat deze niet inferieur is aan ablatieve chirurgie.<sup>5</sup> Daling van de gemiddelde tumordiameter had geen stijging van het aantal mammasparende ingrepen tot gevolg, zoals de onderzoekers al eerder berichtten.<sup>6</sup> Intensievere voorlichting over de mogelijkheden van chirurgische behandeling van bij screening gevonden carcinomen is wenselijk, maar men moet er tegelijkertijd voor oppassen dit niet te rooskleurig voor te stellen: 3 à 4 van de 10 vrouwen met een invasief carcinoom of een in-situcarcinoom komen uiteindelijk niet voor mammasparende behandeling in aanmerking.

De auteurs verwachten de komende jaren een sterke toename van het aantal indicaties voor adjuvante behandeling op grond van nieuwe richtlijnen. Dat doet de vraag rijzen of frequenter aanvullend systemisch behandelen ook niet tegelijk meer overbehandeling zal betekenen. Er worden immers 15-20% meer mammacarcinomen door screening ontdekt, waaronder toch veel indolente. Maar hoe kun je overbehandeling vaststellen? Ondanks verschuivingen naar een gunstiger tumorstadium werd in de bestudeerde periode geen verandering geconstateerd van het gebruik van chemo- of radiotherapie.<sup>3</sup> In de oncologie tekent zich duidelijk een ontwikkeling af naar intensiever – of beter: agressiever – behandelen. Idealiter is de fundering daarvoor goed uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek. Maar welke populaties werden daarvoor gebruikt? Als het vrouwen met symptomatisch mammacarcinoom betreft, is extrapolatie daarvan op een groep met door screening ontdekte kanker niet zonder gevaar.

De studie gaat niet in op eventuele aanpassingen van indicaties voor en effecten en resultaten van radiotherapie in aansluiting op de chirurgische behandeling. Hoe zit het bijvoorbeeld met de frequentie van lokale recidieven? Is daarbij onder invloed van een verandering van het diagnostische beleid iets te bespeuren? Een belangrijk aspect blijft door de niet-gerandomiseerde aard van deze studie onbeantwoord: wat is nu het uiteindelijke effect van 'vroege' detectie in de onderzochte groep?

#### DE BEWAKING VAN MEDISCHE INTERVENTIES

De afgelopen decennia hebben een ontwikkeling te zien gegeven naar een grotere mate van wetenschappelijke

onderbouwing van het geneeskundig handelen; een praktijk van op evidence gebaseerd medisch handelen wordt voortdurend en onverbiddeijk aan strenge methodologische eisen onderworpen. Het toepassen van een medische interventie, zoals mammascreeing, kent steeds logisch opeenvolgende fasen: experimentele toetsing, voorbereiding van introductie in de algemene praktijk en daadwerkelijke toepassing.

Of het introduceren van borstkankerscreening nu een juiste beslissing is geweest, daarover lopen de meningen nog steeds uiteen. Aan dat voortdurende debat is in dit tijdschrift ruim aandacht besteed (bijvoorbeeld in themanummer 22 uit 2002). Nog onlangs stelde een voorstander van mammascreeing dat de critici ervan een grote verantwoordelijkheid op zich laden.<sup>7</sup> Een van de gerenommeerde grondleggers van de evidence-based geneeskunde, David Sackett, haalde stevig uit naar de ongegronde pretenties van preventieve geneeskunde.<sup>8</sup> Hij verwijt de pleitbezorgers daarvan arrogantie op grond van 3 samenhangende kenmerken: ze tonen steeds een dominerende, agressieve en aanmatigende houding. Hij stelt de vraag of degenen die benaderd worden om aan screening mee te doen wel voldoende weet hebben van de risico's; zij betalen uiteindelijk de prijs voor de arrogantie. Niet verwachtingen of emoties, maar resultaten van empirisch onderzoek zijn voor dit debat dringend nodig.

Juist bij een complexe ziekte als kanker en de onzekere effecten van mammascreeing is het voortdurend bewaken van uitkomsten van groot belang. Kanker is een emotioneel beladen ziekte en de strijders tegen deze aandoening bedienen zich nogal eens van retoriek. In de oorlog tegen kanker lijkt alles geoorloofd en daarom is grondige analyse van initiële ziektegegevens, gecombineerd met data van nauwkeurige, gedetailleerde en langdurige follow-up, zo onmisbaar om de effecten van interventies te bewaken, vooral ook voor het ontdekken van schadelijke effecten op lange termijn. Het gedegen onderzoek van Ernst et al. laat zien wat in principe met goede registratie mogelijk is en voortzetting van dit onderzoek, liefst met een gedetailleerder dataset, is wenselijk.<sup>2</sup>

Hoe goed en hoe uitgebreid gegevens ook worden verzameld, uiteindelijk zullen de resultaten moeten worden geïnterpreteerd. Artsen worden aangemoedigd hun kritisch-analytische vermogens verder te ontwikkelen, maar de duiding van de data is onvermijdelijk subjectief.<sup>9</sup> Zo ligt dan bevestigingsbias op de loer. De voortgang van de medische wetenschap is gediend met een

open en kritisch debat, onafgebroken gevoed door de uitkomsten van basaal, experimenteel en observationeel onderzoek.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

---

#### ABSTRACT

*The yield of breast cancer screening: the importance of observational data and the problems of bias.* – Descriptive studies are important for the analysis of the effects of medical interventions. Especially in breast cancer screening, where the balance between gains and losses is often difficult to establish, detailed, empirical, long-term follow-up data on outcomes are of vital importance. Recent Dutch data comparing the prognosis, tumour stage at diagnosis and surgical treatment before and after the introduction of a population-based breast cancer screening programme reveal a better prognosis and a more favourable tumour stage after introduction of the programme. However, these data have their limitations. The interpretation of such figures is hampered by different types of bias (lead-time, length and over-diagnosis). The final assessment is always subjective and prone to confirmation bias.

---

#### LITERATUUR

- 1 Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet* 2002;359:145-9.
- 2 Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JWW, Roukema JA. Betere prognose en gunstiger tumorstadium bij patiënten met invasief mammacarcinoom na de introductie van het bevolkingsonderzoek op borstkanker in Tilburg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:378-82.
- 3 Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002;359:248-52.
- 4 Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Current concepts: screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1627-32.
- 5 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
- 6 Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, Repelaer van Driel OJ, Roukema JA. The introduction of mammographical screening has had little effect on the trend in breast-conserving surgery: a population-based study in Southeast Netherlands. *Eur J Cancer* 2001;37:2435-40.
- 7 Rutgers EJTh. Hou de zorg voor borstkanker in Nederland op een hoog niveau. In: Keeman JN, Leeuw PW de, Mazel JA, Zitman FG, redacteuren. *Het medisch jaar 2003*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2003. p. 140-4.
- 8 Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. *CMAJ* 2002;167:363-4.
- 9 Kaptchuk TJ. Effect of interpretive bias on research evidence. *BMJ* 2003;326:1453-5.

Aanvaard op 15 december 2003

---

## 100 jaar geleden

### *Pneumonie in Noord-Amerika*

*Chicago.* – Dr. KLEBS heeft in de Chicago Med. Society een voordracht gehouden over de betekenis der pneumonie, waaruit blijkt, dat deze ziekte in de Verenigde Staten veel meer voorkomt dan in Europa. Dit wordt toegeschreven aan

het overmatig stoken binnenshuis en in de tram- en spoorwagens. Ook aan het veranderlijke weder, maar dat kan daar bezwaarlijk erger zijn dan hier.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1904;48I:527.)