

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

Levering van Hemolysaat en Stabicellsuspensie voor hematologisch onderzoek

Met ingang van 1 mei 1982 kan door het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid een hemoglobinepreparaat „Hemolysaat” worden geleverd, te gebruiken voor de juistheidscontrole van de bepaling van de hemoglobineconcentratie van bloed volgens een HiCN-methode en voor afstelling van hemoglobinefilterfotometers, al of niet deel uitmakend van celtelapparatuur, mits deze meten volgens het HiCN-principe. De prijs van Hemolysaat bedraagt per doos van 6 flesjes à ca. 2,5 ml f 85,-, excl. 4% BTW. Bestelnummer 8005.

Eveneens met ingang van 1 mei 1982 kan door het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid een „Stabicellsuspensie” worden geleverd. Deze suspensie bestaat uit gestabiliseerde erythrocyten, te gebruiken voor de afstelling van de discriminator van elektronische celtelapparatuur en voor de controle van de bepaling van de erythrocytenconcentratie van bloed. De prijs van Stabicellsuspensie bedraagt per doos van 6 flesjes à 2,5 ml f 90,-, excl. 4% BTW. Bestelnummer 8011.

Nadere inlichtingen worden ook telefonisch (030-742131) gaarne verstrekt.

Dr. H. COHEN,
directeur-generaal

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

Periodiek röntgenonderzoek en 5-jaarsoverleving van patiënten geopereerd wegens bronchuscarcinoom

Onlangs verscheen er in dit tijdschrift een artikel van FRANKEN, LIGTVOET en DIJKMAN (1982) waarvan de samenvatting eindigde: Het aantal patiënten uit de groep van het bevolkingsonderzoek dat 5 jaar na de operatie nog in leven was, was 2,5 maal zo hoog als in de door de huisarts verwezen groep.

Het is echter niet geheel duidelijk op grond van welk cijfermateriaal de auteurs tot deze conclusie komen. Tabel 2 leert in ieder geval dat in de symptoomloze groep de 5-jaarsoverleving van de bevolkings- en bedrijfsonderzoeksgroep statistisch niet verschilt van die van de medischecontrolegroep (35/71 resp. 7/18). Er is ook geen verschil te ontdekken binnen de groep van longkankerpatiënten met beginsymptomen t.a.v. de 5-jaarsoverleving met bevolkings- en bedrijfsonderzoek, medische controle en huisarts als verwijzende instantie (6/19 resp. 6/18 resp. 17/61). Stel dat de berekening juist is, waarom maken de auteurs dan niet de gevolgtrekking, dat periodiek röntgenonderzoek de mortaliteit van longkanker kan reduceren en bijgevolg dat een bevolkingsonderzoek op longkanker nuttig is?

Een dergelijke conclusie zou een heel ander licht werpen op het onderzoekresultaat van BRETT (1969). Daarbij bleek systematisch röntgenonderzoek de effectiefste manier te zijn om longcarcinoom vroegtijdig op te sporen. Brett concludeerde echter dat een 6-maandelijks periodiek röntgenonderzoek nauwelijks verschil teweeg kon brengen in sterftcijfers tussen de onderzoek- en de controlegroep.

Wanneer er daarentegen geen sprake is van een gecontroleerd onderzoek, zoals bij het onderhavige uit de regio Leiden, dan dient men ernstig rekening te houden met de „lead-time”-vertekening. Onder „lead-time” wordt de tijdsduur verstaan, waarmee het stellen van de diagnose vervroegd wordt door het bevolkingsonderzoek, gemeten vanaf het tijdstip waarop anders, bijv. in geval van klachten, longkanker ontdekt zou zijn. Als men de letale ziekte 2 jaar eerder kan ontdekken, en als deze patiënten nu 2 jaar langer

leven vanaf het tijdstip van de diagnostisering tot aan het overlijden, dan heeft men in feite alleen de diagnose twee jaar eerder gesteld en niet de overlevingsduur verlengd.

Tot slot dan ook enkele vragen naar aanleiding van het artikel van Franken e.a.

1. Hoe is de „lead-time” verdisconteerd in de analyse?
2. Wie was de verwijzende instantie van de 419 niet-operabele patiënten? En van de 29 wel-geopereerde niet-curabele patiënten?
3. Hoeveel van de gereviseerde longkankerpatiënten uit het Academisch Ziekenhuis te Leiden in de jaren 1967-1970 zijn afkomstig uit de regio Leiden, waar het bevolkingsonderzoek gehouden werd?
4. Hoe is de leeftijdsverdeling, histologische indeling c.q. ziektestadiumindeling van het hele longkankerpatiëntenbestand, verder uitgesplitst naar bevolkingsonderzoek- en huisartsgroep?

Literatuur: BRETT, G. Z. (1969) *Brit. med. J. IV*, 260. – FRANKEN, C., E. E. J. LIGTVOET en J. H. DIJKMAN (1982) *Ned. T. Geneesk. 126*, 93.

Nijmegen, 1 januari 1982

F. STURMANS
A. L. M. VERBEEK

Om de sterfte aan longkanker terug te dringen is vroege opsporing door middel van röntgenologisch bevolkingsonderzoek wellicht de meest bediscussieerde maatregel. FRANKEN e.a. (1982) dragen aan de discussie bij door overlevingscijfers te analyseren. Daarbij blijken de 5-jaarsoverlevingscijfers van via bevolkingsonderzoek opgespoorde en vervolgens geopereerde patiënten met 45% veel beter te zijn dan de 28% van via symptomen gediagnostiseerde patiënten. De publikatie van Franken e.a. is overigens één in een lange reeks van vergelijkbare publikaties die steeds weer een flink verschil in overlevingscijfers rapporteren. (Voor een samenvatting van een deel van deze literatuur zie Rapport 1977.) Franken e.a. stellen dan dat „ieder percent méér 5-jaarsoverleving de genezing van ten minste 70 patiënten per jaar inhoudt”. Als deze conclusie geldig is, dan betekent dit een zeer grote sterftereductie door perio-

diek bevolkingsonderzoek, wat volgens de auteurs dan ook zeker gestimuleerd moet worden. Helaas zijn dergelijke conclusies uit vergelijking van overlevingscijfers niet correct. Bijvoorbeeld het rapport van de American Cancer Society, ACS (1980), stelt dat „Although. . . with intensive screening cancers appear to be detected in earlier stages and that case-survival rates can be increased, it is well known that these measures are biased”.

Twee van de belangrijkste redenen waarom de overlevingscijfers bij de bij bevolkingsonderzoek gevonden gevallen wel beter moeten zijn dan bij de door de huisarts verwezen patiënten, zijn:

1. Zelfs al zou de vroege diagnose voor de patiënt niet tot een verlenging van het leven leiden, dan nog zal zijn overleving na diagnose langer zijn, namelijk precies de tijdsduur tussen het moment van vroege diagnose en het moment waarop de diagnose anders op grond van klinische symptomen gesteld zou worden. Rekenvoorbeeld: een man overlijdt aan longkanker op zijn 58e. Via symptomen zou hij ontdekt worden op zijn 54e, met een overleving van 4 jaar; via bevolkingsonderzoek bijv. op zijn 52e, dus met een overleving van 6 jaar. Netto-resultaat voor de man: geen langer leven, wel twee jaar langer overleving na diagnose. Deze systematische vertekening staat bekend als „lead-time bias”. Conclusie: alleen al door de „lead-time” moet de overleving beter zijn voor bij bevolkingsonderzoek gevonden patiënten. Anders was trouwens de term vroege diagnostiek niet op zijn plaats.

2. Er is een grote variatie in groeisnelheid van tumoren. Als nu – bijv. eens in de twee jaar – gescreend wordt, zullen de snel groeiende tumoren ten gevolge van hun grote groeisnelheid vaker tussen de screenings door klinisch worden dan de langzamer groeiende. Dit geldt voor in de tussenliggende periode opspoorbaar geworden tumoren, maar ook voor de, bij röntgenonderzoek niet verwaarloosbare, groep van tumoren die bij eerder onderzoek gemist zijn (fout-negatieve). Deze systematische vertekening staat bekend als „length-biased sampling”. Conclusie: gemiddeld worden de snelst groeiende tumoren, met de slechtste prognose, het vaakst bij bevolkingsonderzoek gemist.

Deze twee systematische vertekeningen en nog twee andere, de „patiënt self-selection bias” en de „overdiagnosis bias” worden behandeld in Appendix B van ACS (1980) (Zie ook VEEZE 1974).

Door deze systematische vertekeningen zijn dus geen directe conclusies over sterftereductie te trekken uit overlevingscijfers. De afgelopen jaren is dan ook een aantal commissies tot de conclusie gekomen dat van nuttig effect van bevolkingsonderzoek op sterfte aan longkanker helaas nog niets gebleken is. Zo kwam een groep deskundigen op het gebied van bevolkingsonderzoek in 1978 tot de conclusie dat „neither screening by 6-monthly chest X-rays nor 4-monthly chest X-rays plus sputum cytology, has yet been shown to be of value in reducing mortality from lung cancer” (zie UICC 1978).

Het rapport van de ACS (1980), dat bepaald niet afkerig is van vroege diagnostiek, gezien aanbevelingen voor frequent bevolkingsonderzoek op cervix-, mamma-, en colon-rectumcarcinoom, concludeert dat „the Society’s previous recommendation concerns the use of one test, a chest X-ray, delivered once a year. The available data from clinical studies concern much more intensive programs-screening with various combinations of two tests, two or three times as frequently. Yet there still is no evidence that even such intensive screening reduces overall mortality. The Society feels that to recommend an annual chest X-ray or sputum cytology would violate one of its main concerns: that

there must be good evidence that each test or procedure recommended is medically effective in reducing morbidity or mortality”.

Volgens het weekblad *Gezondheidszorg* (1982) is ook de Commissie Vroegdiagnostiek Bronchuscarcinoom van de Gezondheidsraad tot de conclusie gekomen dat algemeen bevolkingsonderzoek op longkanker (nog) niet kan worden aanbevolen.

Om effect van bevolkingsonderzoek wel zuiver te kunnen schatten zijn onze inziens proefonderzoekingen nodig waarbij de ene helft van een bevolking wel periodiek bevolkingsonderzoek krijgt aangeboden en de andere helft niet, en waarbij de twee groepen volgens toeval bepaald worden (zg. randomized controlled trials). Alleen dan kan zonder vertekening nagegaan worden hoe de longkankersterfte onder invloed van bevolkingsonderzoek gaat verschillen in de twee, overigens vergelijkbare, bevolkingsgroepen. Dit geldt trouwens niet alleen voor longkanker. Zo is bij bevolkingsonderzoek op borstkanker de gerandomiseerde HIP-studie nog steeds de belangrijkste bron van kennis over sterftereductie t.g.v. bevolkingsonderzoek. En bij baarmoederhalskanker is de afwezigheid van gerandomiseerde studies schrijnend merkbaar: ondanks de enorme aantallen bevolkingsonderzoekingen over de gehele wereld, is nog steeds niet veel bekend over het nut van bevolkingsonderzoek.

Voor longkanker lopen in de Verenigde Staten een paar gerandomiseerde proefonderzoekingen, onder andere één in de Mayo Clinics (zie TAYLOR e.a. 1981). Voor ons betoog hier is interessant dat we aan een andere publikatie van de Mayo Clinics (FONTANA 1979) cijfers kunnen ontleen over overleving in de wel en de niet gescreende groep, en ook de beschikking hebben over sterfteaantallen. De verwachtingen omtrent de sterfteverschillen bij een redenering zoals Franken e.a. volgen kunnen daardoor vergeleken worden met de echte sterfteverschillen.

Eerst de overlevingscijfers: het 3-jaarsoverlevingscijfer voor de gescreende groep bedraagt 57%, en voor de controlegroep 19%, dat wil zeggen een verschil van 38%. Oftewel, de sterfte binnen drie jaar bedraagt 43% vs. 81%. Op het eerste gezicht dus een halvering van de sterfte. Maar dan zou, gezien de volledige vergelijkbaarheid van de twee groepen, het aantal longkankersterfgevallen in de gescreende groep ongeveer de helft moeten bedragen van het aantal in de niet gescreende groep. Echter, het aantal sterfgevallen in beide groepen was in werkelijkheid praktisch gelijk (36 versus 39). Conclusie: de berekening van sterfteverbetering via overlevingscijfers leidt niet alleen op theoretische gronden, maar ook bij toetsing aan empirische gegevens tot verkeerde conclusies. Het is onwaarschijnlijk dat waarnemingen over een langere periode heel andere resultaten zouden opleveren.

Samenvattend kan het volgende worden gesteld:

- Uit stadiaverdelingen en overlevingscijfers zoals Franken e.a. die geven, is te concluderen dat vroege diagnostiek bij röntgenonderzoek inderdaad plaatsvindt.
- Op basis van overlevingscijfers zijn echter geen conclusies te trekken over sterftereductie t.g.v. bevolkingsonderzoek.
- Niet aangetoond is dat de (vroege) behandeling daadwerkelijk tot sterftereductie leidt in een populatie waarbinnen gescreend wordt.
- Er zijn nog geen aanwijzingen dat door bevolkingsonderzoek de sterfte aan longkanker belangrijk daalt
- Gezien het belang van longkanker als volksgezondheidsprobleem is verder onderzoek gewenst. Dat zal onze inziens dan wel in de vorm van een gerandomiseerd

proefonderzoek moeten zijn omdat anders interpretatie van de bevindingen betreffende overleving en sterfte praktisch onmogelijk is.

Literatuur: ACS (1980) *ACS-report on the cancer-related health check-up*. American Cancer Society. – FRANKEN, C.; E. E. J. LIGTVOET en J. H. DIJKMAN (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 93. – FONTANA, R. S. (1979) The usefulness of screening for lung cancer. In: *Bevolkingsonderzoek op kanker; feiten en verwachtingen*, bl. 18. Amsterdam. – Rapport (1977) *Periodiek schermbeeld-onderzoek van bevolkingsgroepen*. Rapport Commissie Bevolkingsonderzoek van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. – TAYLOR, W. F., R. S. FRANKEN, M. A. UHLENHOPP e.a. (1980) *Cancer* 47, 1114. – UICC (1978) *Screening in cancer*. Genève. – VEEZE, P. (1974) *Ned. T. Geneesk.* 118, 954. – *Gezondheidszorg* (1982) Stop massaal longkankeronderzoek (14 januari).

Rotterdam, januari 1982

J. D. F. HABBEMA
J. Th. N. LUBBE
P. J. VAN DER MAAS
G. J. VAN OORTMARSEN
D. J. VAN PUTTEN

Met veel belangstelling hebben wij het artikel van FRANKEN e.a. (1982) gelezen. Dit artikel is actueel nu de Gezondheidsraad een rapport heeft ingediend waarin wordt aanbevolen het periodieke bevolkingsonderzoek naar longkanker te beëindigen. Het artikel van Franken e.a. toont aan dat een goed opgezet periodiek bevolkingsonderzoek, in hun regio, veel patiënten met een goed operabel bronchuscarcinoom oplevert.

Ook wij ontkomen niet aan de indruk dat velen nog menen dat de prognose van patiënten met longcarcinoom volstrekt infaust is. Het belang van het artikel van Franken e.a. ligt dan mede daarin dat de schrijvers eens te meer de waarde van de stagering van het longcarcinoom aantonen.

Op grond van een retrospectief onderzoek uitgevoerd door de „American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting” (AJC) bij 2000 patiënten met een bronchuscarcinoom is het TNM-systeem ingevoerd. Hun studie heeft aangetoond dat de prognose van het longcarcinoom afhankelijk is van het soort carcinoom, de grootte van de tumor, de lokalisatie, de uitbreiding en complicaties zoals atelectases, obstructieve pneumonitis of pleura-exsudaat, metastasering naar regionale lymfklieren en de aanwezigheid van metastasen op afstand.

Literatuur waarin melding wordt gemaakt van toepassing van het TNM-systeem voor het bronchuscarcinoom laat zien dat stadium I-tumoren een goede prognose hebben. Dit geldt met name voor het plaveiselcelcarcinoom; het type carcinoom dat ook in Nederland (ca. 75%) het meest voorkomt.

Uit ons lopend retrospectief onderzoek in het Medisch Centrum Alkmaar hebben wij de gegevens gelicht van de in 1979 tot en met 1981 door de longartsen naar ons verwezen patiënten voor chirurgische stagering en behandeling van het bronchuscarcinoom. Van de 109 patiënten werd bij 20 (18,3%) het carcinoom bij „toeval” gevonden (bevolkingsonderzoek 10 pat.; bedrijfsonderzoek 2 pat.; klinisch 8 pat.). De „symptomatische” groep (89 patiënten, groep A) werd vergeleken met de „a-symptomatische” groep (20 patiënten, groep B). Meestal hadden we te maken met een plaveiselcelcarcinoom (groep A 75,3%, groep B 70%). De stagering was als volgt: groep A: stadium I 21 patiënten

(23,5%); stadium II 15 patiënten (16,9%); stadium III 53 patiënten (59,6%); groep B: stadium I 10 patiënten (50%); stadium II 2 patiënten (10%); stadium III 8 patiënten (40%).

Deze getallen bevestigen de bevindingen van collega Franken e.a. dat het percentage stadium I-tumoren in de asymptotische groep groter is dan in de symptomatische groep. Wij ondersteunen dan ook hun zienswijze dat periodiek bevolkingsonderzoek voor wat betreft het longcarcinoom zin heeft.

Mocht dit voor de gehele bevolkingsgroep, om welke reden dan ook, niet haalbaar zijn, dan moet het onderzoek beperkt worden tot de zogenaamde „high-risk”-groepen. Voor patiënten van veertig jaar en ouder die opgenomen worden in het ziekenhuis, verdient het aanbeveling röntgenonderzoek van de thorax te doen, zoals ook geadviseerd door de commissie „screening pre-operatieve patiënten”.

Literatuur: CARR, D. T. (1974) *Semin. Oncol.* 1, 229. – FRANKEN, C., E. E. J. LIGTVOET en J. H. DIJKMAN (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 93. – MARTINI, N. (1977) *Thorac. cardiovasc. Surg.* 74, 499. – MOUNTAIN, C. F. (1974) *Amer. J. Röntgenol.* 120, 130.

Alkmaar, januari 1982

J. H. POT
P. C. M. VAN VELTHOVEN

Kort geleden verscheen in dit tijdschrift een analyse van de 5-jaarsoverleving van 187 patiënten met longcarcinoom die in de jaren 1967 t.m. 1970 in het Academisch Ziekenhuis Leiden een in opzet curatieve resectie hadden ondergaan (FRANKEN e.a. 1982). Als resultaten van dit retrospectieve onderzoek vermelden de auteurs onder meer dat het 5-jaarsoverlevingspercentage van degenen bij wie longafwijkingen waren geconstateerd bij bevolkingsonderzoek (n=77) of bedrijfsonderzoek (n=13) belangrijk gunstiger was (46%) dan van de patiënten (n=61) die door de huisarts naar aanleiding van klachten waren verwezen. Het aantal patiënten uit de groep van het bevolkingsonderzoek dat 5 jaar na operatie nog in leven was, was 2,5 maal zo hoog als in de door de huisarts verwezen groep.

Bij deze gunstig ogende resultaten van periodiek röntgenonderzoek moet worden opgemerkt, dat de auteurs geen rekening hebben gehouden met de volgende mogelijke valkuilen (COLE en MORRISON 1980; STURMANS 1980):

1. *Selectie-bias*. Het is volkomen onduidelijk in hoeverre de verschillen in behandelingsresultaten zijn vertekend door verschillen in selectie van de patiëntengroepen in dit niet gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoek.

2. Het zg. „lead-time”-effect. Evenmin is rekening gehouden met het effect op het 5-jaarsoverlevingspercentage als gevolg van de tijdsduur waarmee de diagnose is vervroegd door periodiek röntgenonderzoek vergeleken met opsporing door de huisarts naar aanleiding van klachten.

3. *De duurvertekening*. Omdat juist vormen van longcarcinoom met de beste prognose, op grond van het feit dat ze relatief langzaam groeien en laat metastaseren, de grootste kans hebben te worden ontdekt bij periodiek röntgenonderzoek, kan op grond van een hoger 5-jaarsoverlevingspercentage in de groep van het bevolkingsonderzoek op zichzelf niet worden geconcludeerd dat vroege opsporing zin heeft.

4. *Relatieve overdiagnostisering*. Het doel van bevolkingsonderzoek is tumoren te ontdekken wanneer deze nog klein zijn. Omdat de grens tussen maligne en niet-maligne longafwijkingen onscherper wordt naarmate de longafwij-