

# Bioboel – over uitkomstmaten in de oncologie

“... regardless of medical disease, one can only benefit patients by improving their duration or quality of survival” (Booth et al., 2023, p. 4968)

Het was weer raak: doorbraak zus bij de behandeling van melanoom, doorbraak zo bij de behandeling van longkanker. Het ASCO-congres 2024 (American Society of Clinical Oncology) had zijn publiciteit puik op orde. Nuances over selectiecriteria, uitkomstmaten en bijwerkingen ontbraken. Ook bij het ESMO-congres (European Society of Medical Oncology) kunnen we er de klok op gelijk zetten: de biomedische onderzoekers en hun afdelingen Communicatie tuimelen over elkaar om alweer nieuwe doorbraken te slijten aan gretige en naïeve media – en patiënten.

Zouden ASCO en ESMO nog bestaan over 100 jaar? Of is kanker dan een ziekte die relatief eenvoudig, snel en goedkoop, en met behoud van kwaliteit van leven wordt behandeld? Zal Psychosociale Oncologie nog bestaan? Zal een tekst als de huidige, over uitkomstmaten in de oncologie, nog relevant zijn? Wat is dat toch in de oncologie: een snelle inventarisatie in afleveringen van toptijdschriften in de oncologie levert al 19 uitkomstmaten op in gebruik bij de rapportage over de effecten van behandeling van mensen met kanker (zie BOX).

Twee van de maten uit de BOX zijn echte uitkomsten, namelijk ‘overall survival’ (OS) en ‘quality of life’ (QOL). De andere zijn surrogaat-uitkomsten. Deze 17 surrogaat-uitkomsten zijn vanuit een patiënten perspectief relatief betekenisloos. Ze zijn verdoezelingen in een onderzoekers- en behandelaarsperspectief van een harde werkelijkheid: ze zijn niet geassocieerd met OS en QOL (Booth et al., 2023; 2024). Progression-free survival (PFS) is niet een voorspeller van overleving (‘overall survival’, OS, Booth et al., 2023; Wright et al., 2023). Het aan patiënten voorspiegelen van PFS als succesmaat van de behandeling

	Clinical progression - free survival
DDF	duration of disease free
DFS	disease-free survival
DRFS	distant relapse-free survival
EFS	event- free survival
	incidence of late-stage cancer
IDFS	invasive disease-free survival
	median cancer-specific survival
	median metastasis-free survival
ORR	overall response rate
OS	overall survival
PCR	pathological complete response
PFS	progression-free survival
QOL	quality of life
	radiographic progression-free survival
RFS	relapse-free survival
RR	response rate
TTDR	time to disease recurrence
TTF	time to treatment failure

## Uitkomstmaten in de oncologie

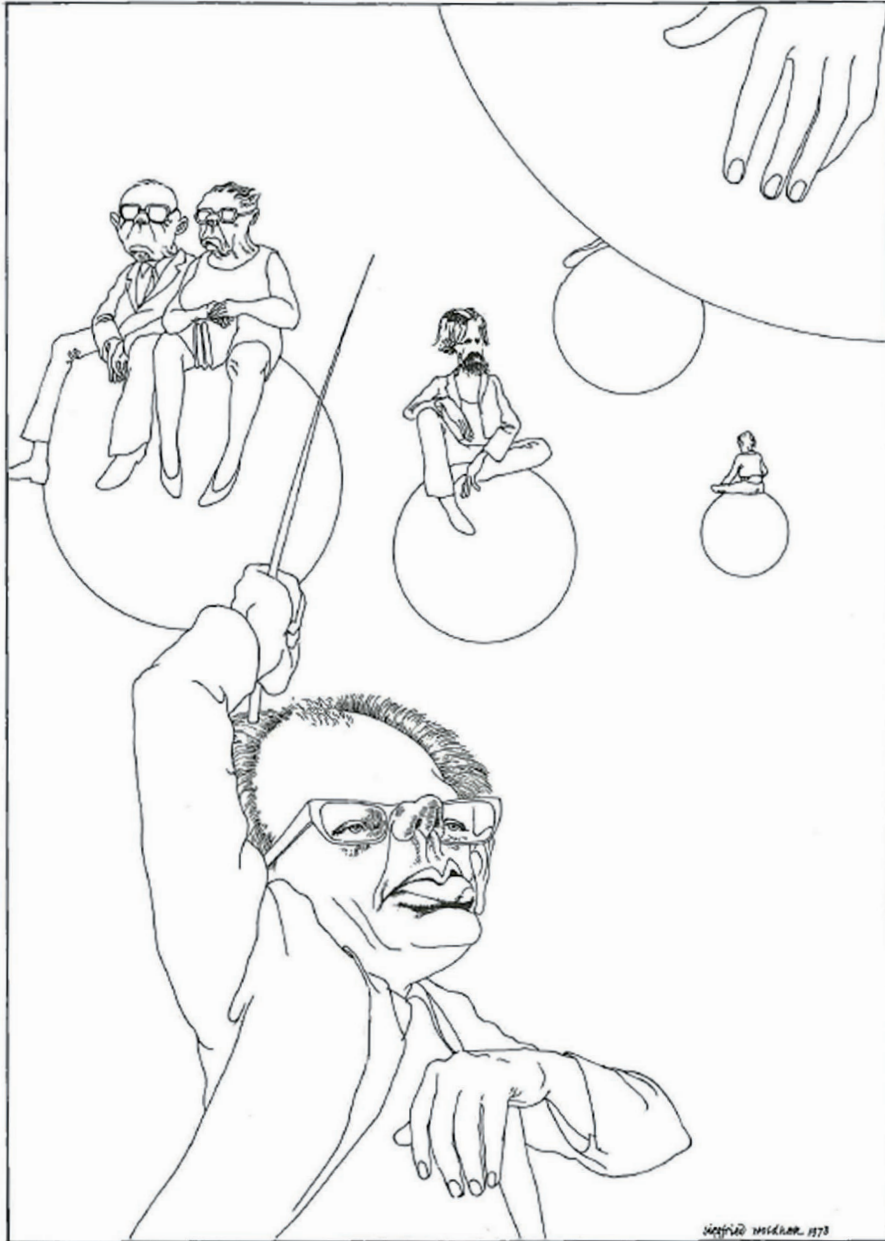
van kanker is dan ook misleidend, op zijn zachtst gezegd. ‘Progression-free interval’ is eerlijker (Gyawali et al., 2022).

“Internationale kankeronderzoekers stonden één voor één op, applaudiserend, tot de gehele zaal een staande ovatie gaf”, schrijft NRC (7 juni 2024), als een onderzoekster een studie heeft gepresenteerd over mensen met een zeer weinig voorkomende mutatie, bij wie chemotherapie tot verbetering in de surrogaatuitkomst ‘pathologische response’ leidt. Vijfjaars overleving wordt niet gerapporteerd (“de studie is nog niet ‘matuur’”, het Anglicistische neologisme is om te gruwen); over quality of life is in de publicatie niets te vinden (Chalabi et al., 2024). Bijwerkingen worden (vanzelfsprekend) niet vermeld (Feeny et al., 2023, zie ook Buiting

& Sonke, 2024). De eerste auteur van de publicatie kreeg kippenvetel bij de staande ovatie, bij mij doet het Noord Koreaanse gedrag van de internationale kankeronderzoekers de rillingen over de rug lopen.

Niet alleen wetenschappelijke overwegingen zijn van belang voor het beoordelen van de effecten van de medische behandeling van mensen met kanker. De implicaties van beslissingen over medische behandeling in trials en reguliere zorg, over maatschappelijk beleid over screening op kanker, over beleid van regulerende organisaties (FDA, EMA) over toelating en financiering van medicatie, en ‘spin’ in publicaties, al dan niet met ‘medical writers’, vormen thema’s van groot maatschappelijk en klinisch belang (zie ook Sonke, 2023; Tannock et al., 2022). Het vertalen van die resultaten in surrogaat uitkomsten – voor ‘leken’ geformuleerd in ontoegankelijke Engelstalige begrippen, zie Box – is verhullend, misleidend, en doet geen recht aan het oordeel van patiënten over inhoud en effecten van biomedisch handelen. Het verweer van big pharma (“je kunt geen 5 jaar wachten op trial resultaten”) wordt onderuit gehaald in studies over ‘accelerated approval’ van medicatie (Wright et al., 2022). Liu et al. (2024) laten zien hoe medicatie toegelaten met versnelde goedkeuring, OS of QOL niet gunstig beïnvloedt (zie ook Chen et al., 2020; Conforti et al., 2022; Shahzad et al., 2021).

In Nederland bepleit Sonke, hoogleraar Klinische Oncologie UvA en AvL, al enige tijd een koerswijziging richting het patiëntenperspectief. Gedragswetenschappelijke onderzoekers en behandelaars zullen zijn punt herkennen en toejuichen. Zijn betoog krijgt verborgen steun uit onverwachte hoek.



Karel van het Reve. In *Literaire Tekeningen*, Siegfried Woldhek, 1980

Buck et al., 2023, en Ito et al., 2021 laten zien hoe medical writers resultaten van oncologie trials systematisch spinnen. Publicaties met medical writers rapporteren frequenter over surrogaat uitkomsten en positieve conclusies dan publicaties zonder medical writers. Hilarisch en treurig zijn de woorden die worden gebruikt om tegenvallende resultaten te ‘verkopen’. Millar et al. spreken zelfs van ‘levels of salesmanship’. ‘Hype’ staat in de titel van de betreffende publicatie, met daarin de adembenemende lijst spin om een product te verkopen: “key, diverse, novel, critical, robust, promising, transformative, nuanced, scalable, actionable, impactful, seamless”. Feeney et al. (2023) bepleiten dan ook een sterker

toezicht van regulerende organisaties op hoe medicatie in oncologische zorg wordt aangemerkt. Ernstig is ook de discrepantie tussen de hype van de effecten van oncologische zorg in de werkelijkheid – en beleidsdoelstellingen door belangrijke beroepsorganisaties. Ellis et al. (2014) durven als doelstelling te formuleren ‘het verlengen van de levensduur met enkele (3, 4, 5) maanden’. Het ware beter te spreken over verlengen van het lijden.

Recent werd een ander geloofsartikel ontdaan van zijn lokroep: deelnemen aan een studie in trialverband is niet geassocieerd met voordelen boven reguliere zorg (Iskander et al., 2024), een behandelcognitie die door vele patiën-

ten wel wordt omarmd. Ook screening op kanker, eens een vrijwel universeel toegejuichte behandelcognitie bij patiënten, media en vele gezondheidswerkers, is niet tot nauwelijks geassocieerd met voordelen, afgemeten aan ‘overall survival’ (Bretthauer et al., 2023). In zijn klassieker ‘Behavior as the central outcome in health care’, maakte Kaplan al eerder gehakt van screening: “what we call cancer prevention is really early diagnosis” (Porszolt et al., 2020, p. 706). Bemoedigende signalen zijn te vinden in recente publicaties over het gebruik van patiënt-georiënteerde designs in oncologische medicatie trials (Abbasi et al., 2024; Angus et al., 2024; Cella et al., in druk; Leary et al., 2024), in kritische uitspraken over in de klinische epidemiologie dwangmatig omarmde biomedische mythen (“de hallucinatoire onzin van de ware causaliteitsjunkie”, Keizer, 1994), en in verstandige categorisering van designs en methoden (Porszolt et al., 2020). Deze auteurs geven als indeling *Can it work?:* vereist RCT-methodologie; *Does it work?:* vereist observationele studies; *Is it worth it?:* geïndiceerd is een psychosociale benadering (di Maio et al., 2022; Sobrero et al., 2022; Wong et al., 2022).

Eerlijk duurt het langst. Vroege opsporing (bijna elke dag ‘breaking news’) is goed voor de werkgelegenheid van (dure) zorgmedewerkers en de farmaceutische industrie. Gevraagd: ‘doorbraken’ die overall survival en quality of life echt verbeteren, en koerswijziging richting biopsychosociale zorg. Een nieuw spook grijnst echter om de hoek: ‘oligometastasen’ (Buiting et al., 2024). Micrometastasen vereisen direct na of enige tijd na agressieve tumorbehandelingen medische aandacht. Buiting et al. schetsen een toekomstperspectief waarin patiënten met kanker worden tot chronische patiënten, met implicaties voor psychosociale zorg. Tijd voor doorbraken van een andere soort: goed psychosociaal onderzoek over goede psychosociale zorg.

Voor de referenties zie: <https://nvpo.nl/tijdschrift-rubrieken/overige-artikelen/>