

## Reactie op commentaar ‘Na de operatie of dankzij de operatie?’

*Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D205*

Op 28 april 2016 verscheen er een reactie op het artikel van Saadatmand et al. (Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:A9800). Dit artikel heeft als hoofdboodschap dat ook in de huidige tijd van geavanceerde therapieën het stadium van borstkanker bij diagnose een belangrijke rol speelt in de overleving. Tevens wordt in dit artikel de bevinding beschreven dat borstsparende therapie gunstiger lijkt dan borstampuatie, waarbij de limitaties van observationale studies duidelijk worden genoemd. De reactie van Liefers en Bastiaannet richt zich verrassend genoeg vooral op een andere studie: Borstsparende therapie versus mastectomie (van Maaren et al.) die tijdens het San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) in december 2015 werd gepresenteerd. De NTVG-lezer kan dit commentaar op dit moment niet volledig in perspectief plaatsen, omdat deze studie nog niet is gepubliceerd. Vooruitlopend op de publicatie in Lancet Oncology geven de auteurs daarom een inhoudelijke reactie om duidelijkheid te creëren.

### Beperkingen van observationeel onderzoek

Wij zijn het eens met de kritische noten die geplaatst worden ten aanzien van de beperkingen van observationeel onderzoek. Desalniettemin zijn studies zoals dit, mits kanttekeningen worden benoemd en de resultaten juist worden geïnterpreteerd, van belang om inzicht te krijgen in de dagelijkse praktijk. Tijdens de presentatie op het SABCS werden de beperkingen duidelijk benoemd. Wij zijn ons bewust van het feit dat confounding by severity een rol speelt en voor een deel de gevonden resultaten zou kunnen verklaren. In het commentaar worden ook belangrijke factoren als comorbiditeit en de klinische blik van de behandelend specialist genoemd. Wij vullen graag aan dat de wens van de patiënt hierin ook een belangrijke rol speelt. De klinische trials, die een gelijke overleving laten zien voor borstsparende therapie en mastectomie, zijn allemaal gestart in de jaren tachtig(1-4) van de vorige eeuw. Nu zullen deze trials niet meer worden uitgevoerd. Aangezien chirurgie, maar ook adjuvante behandelingen en radiotherapie sterk zijn verbeterd in de afgelopen jaren, is het waarschijnlijk dat de uitkomsten in de loop van de tijd veranderd zijn. Daarnaast omvat dit soort klinische trials vaak een selecte populatie waarbij ouderen en patiënten met comorbiditeiten worden geëxcludeerd(5). Juist omdat in Nederland een toenemend aantal oudere borstkankerpatiënten zijn, kunnen observationele studies zelfs een beter beeld geven van de dagelijkse praktijk.

### Correctie voor confounders

Liefers en Bastiaannet geven in hun commentaar aan dat er ten onrechte vanuit wordt gegaan dat correctie voor confounders voldoende is om de overgebleven associatie tussen behandeling en uitkomst als causaal te beschrijven. Dit is een volkomen onterechte bewering aangezien wij het met hen eens zijn dat deze correctie onvoldoende is. We rapporteren daarom ook een **associatie** tussen behandeling en uitkomst (hier: 10-jaars overall survival en metastasevrije overleving), en uitdrukkelijk **niet** een causaal verband. Daarnaast hebben we ook **niet** aangegeven dat de verschillen tussen beide behandelgroepen volledig verdwijnen door correctie voor confounders. Wat we wel hebben vermeld is dat zo goed mogelijk werd gecorrigeerd voor confounders. Met een observationeel onderzoek zoals dit kan nooit volledig worden gecorrigeerd voor confounding om de simpele reden dat ongemeten confounders ook een rol kunnen spelen (zoals co-morbiditeit). Dit laatste is ook duidelijk in het artikel van Saadatmand *et al.* genoemd. Er zijn inderdaad verschillende methoden beschikbaar voor het omgaan met confounding. Instrumentele variabele analyse hebben wij overwogen, echter zoals ook aangegeven is deze methode gebonden aan strikte aannames welke wij niet plausibel achten voor deze studie.

### Onrust verminderen

Het is vervelend dat veel patiënten, naast en zorgverleners verontrust waren door de ongenueanceerde berichtgeving in de media. In de reactie in het NTVG wordt geïnsinueerd dat 'publieke impact' ons belang zou zijn, omdat we hier als wetenschappers anders op afgerekend zouden worden. Deze aantijging is volkomen onjuist. De media-aandacht heeft ook ons overvallen. Middels een bericht op de IKNL-website<sup>®</sup> en meerdere bijeenkomsten met onder andere chirurgen en patiënten hebben wij ons uiterste best gedaan om de onrust te verminderen en onze boodschap duidelijker over te brengen: *borstsparende therapie is minstens even veilig als mastectomie*. Met deze informatie hopen wij dat, wanneer beide behandelingen mogelijk zijn, patiënten niet uit angst voor een

mastectomie kiezen. Natuurlijk blijft de keuze tussen borstsparende therapie en een mastectomie afhankelijk van zowel patiënt- als tumorkarakteristieken, en van de specifieke wensen van de patiënt.

Marissa van Maaren, Linda de Munck, Truuske de Bock, Jan Jobsen, Thijs van Dalen, Philip Poortmans, Luc Strobbe en Sabine Siesling

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1233-41.
2. 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. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1227-32.
3. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(14):1143-50.
4. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(4):412-9.
5. Hershman DL, Wright JD. Comparative effectiveness research in oncology methodology: observational data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(34):4215-22.
6. Toelichting op berichtgeving over onderzoek naar borstkankeroperaties. IKNL, 15 december 2015. <https://iknl.nl/over-iknl/nieuws/nieuws-detail/2015/12/17/toelichting-op-berichtgeving-over-onderzoek-naar-borstkankeroperaties>, geraadpleegd op 2 mei 2016.