

# Chirurgische complicaties bij ouderen met borstkanker

Nienke A. de Glas, Mandy Kiderlen, Esther Bastiaannet, Anton J.M. de Craen, Johanneke E.A. Portielje en Gerrit-Jan Liefers

**Hoge leeftijd is sterk geassocieerd met comorbiditeit en verminderd functioneren, wat de besluitvorming rond de behandeling van borstkanker bij oudere patiënten bemoeilijkt.**

**In de afgelopen jaren is het percentage oudere borstkankerpatiënten dat niet geopereerd wordt sterk toegenomen.**

**Een hogere leeftijd en meerdere comorbiditeiten geven een verhoogd risico op postoperatieve complicaties**

**De sterfte van patiënten met een complicatie is hoger dan van patiënten zonder complicaties. Deze sterfte is echter niet het gevolg van de complicaties, maar hangt samen met andere factoren die deze patiëntengroep kwetsbaar maken, zoals comorbiditeit en slecht functionele status.**

**Hormonale therapie kan een alternatief zijn voor het opereren van kwetsbare oudere borstkankerpatiënten, maar goede studies hiernaar ontbreken.**

**Het weglaten van chirurgie uit angst voor behandelingsgerelateerde mortaliteit bij oudere borstkankerpatiënten is niet gerechtvaardigd, maar er is nog te weinig bekend over de gevolgen van borstkankerchirurgie op uitkomstmaten als kwaliteit van leven en functioneren om sterke aanbevelingen te doen over het opereren van ouderen met borstkanker.**

**B**ijna 40% van de borstkankerpatiënten is 65 jaar of ouder ten tijde van de diagnose.<sup>1</sup> Oudere borstkankerpatiënten vormen een heterogene populatie die een grote diversiteit kent in comorbiditeit en vitaliteit,<sup>2</sup> wat besluitvorming rond de behandeling van borstkanker in deze patiëntengroep bemoeilijkt. Dit resulteert in grote verschillen tussen de behandelstrategieën van Nederlandse ziekenhuizen.<sup>3</sup>

Chirurgie is in alle richtlijnen de primaire behandelvorm voor patiënten met borstkanker. Ook de recentste richtlijn voor de behandeling van borstkanker bij ouderen van de International Society of Geriatric Oncology (SIOG) en de European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) adviseert om alle patiënten te opereren.<sup>4</sup> Borstkankerchirurgie wordt beschouwd als chirurgie met een lage morbiditeit en mortaliteit,<sup>5</sup> maar juist bij ouderen kunnen complicaties ernstige gevolgen hebben. Hoe bepalen we welke patiënten geopereerd moeten worden, en bij wie kan een operatie beter achterwege gelaten worden?

In dit artikel bespreken we de resultaten van onze studie naar het optreden van postoperatieve complicaties en de gevolgen daarvan bij oudere borstkankerpatiënten. We vergelijken deze resultaten met die van andere studies in een systematisch literatuuronderzoek, bespreken alternatieven voor operatieve behandeling en geven aan welke

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Afd. Heelkunde: drs. N.A. de Glas, arts-onderzoeker; drs. M. Kiderlen, arts-onderzoeker (tevens: afd. Ouderengeneeskunde); dr. E. Bastiaannet, epidemioloog (tevens: afd. Ouderengeneeskunde); dr. G.J. Liefers, oncologisch chirurg.

Afd. Ouderengeneeskunde: dr. A.J.M. de Craen, epidemioloog. Haga Ziekenhuis, afd. Interne geneeskunde, Den Haag.

Dr. J.E.A. Portielje, internist-oncoloog.

Contactpersoon: dr. G.J. Liefers (g.j.liefers@lumc.nl).

onderzoeksmethode kan worden gebruikt om deze populatie in de toekomst beter te onderzoeken.

## RETROSPECTIEVE STUDIES

Recent onderzochten wij welke factoren geassocieerd zijn met het optreden van postoperatieve complicaties bij ouderen met borstkanker, en wat de gevolgen van postoperatieve complicaties zijn voor de overleving van deze groep.<sup>6</sup> Hiervoor maakten we gebruik van het FOCUS-cohort (FOCUS staat voor 'Female breast cancer in the elderly; optimizing clinical guidelines using cli-

nico-pathological and molecular data'). Dit is een retrospectief cohort met gedetailleerde gegevens over patiënten, tumorkenmerken en behandeling van ruim 3500 oudere borstkankerpatiënten uit de Integraal Kankercentrum Nederland-regio Leiden.

Van alle geopereerde patiënten in onze studie (n = 3179) kreeg in totaal 19% een complicatie. De meest voorkomende complicaties waren wondinfecties (4,8%), bloedingen (4,9%) en seroomvorming (4,0%). Verder werden delier, cardiovasculaire complicaties, systemische infecties en 'overige' postoperatieve complicaties geregistreerd.

**TABEL 1** Multivariabele logistische regressieanalyse naar associaties tussen patiëntkenmerken en het optreden van postoperatieve complicaties<sup>6</sup>

patiëntkenmerk	patiënten; N	patiënten met postoperatieve complicatie; n (%)	OR*	(95%-BI)
<b>leeftijd; jaren†</b>				
65-69	836	128 (15,3)	ref	
70-74	803	150 (18,7)	1,19	(0,91-1,55)
75-79	651	136 (20,9)	1,22	(0,92-1,61)
80-84	514	110 (21,4)	1,18	(0,87-1,59)
≥ 85	375	94 (25,1)	<b>1,58</b>	<b>(1,14-2,16)</b>
<b>comorbiditeit; n‡</b>				
0	798	120 (15,0)	ref	
1	750	142 (18,9)	1,29	(0,98-1,68)
2	632	120 (19,0)	1,24	(0,96-1,65)
3	404	98 (24,3)	<b>1,72</b>	<b>(1,27-2,32)</b>
≥ 4	595	138 (23,2)	<b>1,86</b>	<b>(1,20-2,09)</b>
<b>polyfarmacie‡</b>				
nee	2751	495 (18,0)	ref	
ja	428	123 (28,7)	<b>1,76</b>	<b>(1,39-2,23)</b>
<b>specifieke comorbiditeit§</b>				
cardiovasculaire ziekten	1636	347 (21,2)	1,12	(0,93-1,36)
respiratoire ziekten	342	68 (19,9)	1,01	(0,76-1,34)
gastro-intestinale ziekten	422	98 (23,2)	1,24	(0,97-1,60)
spier-, gewrichts- en bindweefselziekten	765	173 (22,6)	<b>1,06</b>	<b>(1,01-1,12)</b>
ziekten van het zenuwstelsel	346	89 (25,7)	1,28	(0,97-1,69)
endocriene ziekten	881	192 (21,8)	<b>1,08</b>	<b>(1,02-1,14)</b>
psychiatrische ziekten	285	69 (24,2)	1,24	(0,92-1,66)
overig	269	53 (19,7)	0,94	(0,68-1,30)

OR = oddsratio; ref = referentiewaarde.

\* Statistisch significante waarden zijn in rood weergegeven.

† Gecorrigeerd voor tumorstadium, type operatie, type okseloperatie, neoadjuvante behandeling en aantal comorbiditeiten.

‡ Gecorrigeerd voor leeftijd (als continue variabele), tumorstadium, type operatie, type okseloperatie en neoadjuvante behandeling.

§ Gecorrigeerd voor leeftijd (als continue variabele), tumorstadium, type operatie, type okseloperatie, neoadjuvante behandeling en aantal comorbiditeiten buiten de geassocieerde comorbiditeit.

De belangrijkste bevindingen waren dat de kans op een postoperatieve complicatie sterk toenam met de leeftijd, met het aantal comorbiditeiten en met het hebben van polyfarmacie (tabel 1).<sup>6</sup> Patiënten van 85 jaar en ouder hadden 58% meer kans op het krijgen van een complicatie dan patiënten van 65-69 jaar, onafhankelijk van comorbiditeit en tumor- en behandelkenmerken. De kans op een complicatie was zelfs 86% hoger bij patiënten met 4 of meer comorbiditeiten vergeleken met patiënten zonder comorbiditeit. Met name endocriene comorbiditeit, zoals diabetes mellitus, was gerelateerd aan het krijgen van een complicatie na de borstoperatie, onafhankelijk van leeftijd, tumorkenmerken, type operatie en neoadjuvante behandeling.

### GEVOLGEN VAN POSTOPERATIEVE COMPLICATIES

Uit onze studie blijkt dat de totale sterfte, de sterfte binnen 1 jaar en de relatieve sterfte (een maat die gebruikt kan worden als borstkankersterfte)<sup>7</sup> hoger waren bij patiënten met een complicatie.<sup>6</sup> Dit suggereert dat complicaties van borstkankerchirurgie leiden tot oversterfte bij ouderen. Maar wanneer we de patiënten opdeelden in groepen op basis van het aantal comorbiditeiten dat zij hadden, bleef het overlevingsnadeel voor patiënten met een complicatie alleen bestaan voor de patiënten zonder comorbiditeit (tabel 2). De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat bij patiënten met comorbiditeit meer factoren aanwezig waren die een rol speelden bij zowel het ontwikkelen van postoperatieve complicaties als bij het hogere risico op sterfte.

We zagen dan ook dat de sterfte bij patiënten met veel comorbiditeiten hoger was dan bij patiënten met weinig comorbiditeiten, waarbij er geen verschil bestond tussen patiënten met of zonder complicaties (zie tabel 2). Comorbiditeit kan dus beschouwd worden als een belangrijke confounder en als belangrijkste oorzaak voor de geobserveerde sterfte. Alleen bij patiënten zonder comorbiditeit (25,1% van de totale populatie) waren complicaties wel gerelateerd aan een hogere sterfte.

### LITERATUURONDERZOEK

Hoe staan deze conclusies in verhouding tot de literatuur over dit onderwerp? Om deze vraag te beantwoorden verrichtten wij een uitgebreide zoekactie in PubMed, de Cochrane Library en Web of Science in de periode 1 januari 1990-15 juni 2013 met de zoektermen die vermeld staan in tabel 3. We selecteerden 257 artikelen (figuur). Tevens zochten wij via de referenties van belangrijke overzichtsartikelen aanvullende artikelen die gemist werden in onze zoekstrategie. Hiermee vonden we 3 observationele studies die het ontwikkelen van postoperatieve complicaties bij oudere borstkankerpatiënten beschreven,<sup>8-10</sup> naast onze eigen studie.<sup>6</sup>

Een Duitse studie onderzocht het optreden van perioperatieve complicaties van borstkankerchirurgie bij patiënten van 80 jaar en ouder, en includeerde 140 patiënten.<sup>8</sup> De onderzoekers concludeerden dat hoewel de incidentie van complicaties hoog is (37,1%), deze meestal niet ernstig zijn. Slechts bij 5,7% van de patiënten die een complicatie kregen betrof het een ernstige complicatie, zoals ernstige bloedingen of cardiovasculaire complicaties. Wij beschikten in onze studie niet over gegevens over de ernst van de complicaties en kunnen daarom deze studieresultaten niet vergelijken met de onze.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van een complica-

**TABEL 2** Multivariabele Cox-regressieanalyse van de totale overleving, gestratificeerd voor comorbiditeit<sup>6</sup>

comorbiditeit; n*	overleden patiënten; n	5-jaarsoverleving; %	HR†	95%-BI
0	314	74		
geen postoperatieve complicaties	253	75	ref	
postoperatieve complicaties	61	65	<b>1,41</b>	<b>(1,05-1,89)</b>
1	325	69		
geen postoperatieve complicaties	248	70	ref	
postoperatieve complicaties	77	61	1,20	(0,92-1,58)
2	343	62		
geen postoperatieve complicaties	268	63	ref	
postoperatieve complicaties	75	57	1,22	(0,93-1,59)
3	209	61		
geen postoperatieve complicaties	159	64	ref	
postoperatieve complicaties	50	64	1,06	(0,76-1,48)
≥ 4	395	54		
geen postoperatieve complicaties	297	53	ref	
postoperatieve complicaties	98	48	1,23	(0,97-1,56)

HR = hazardratio.

\* Gecorrigeerd voor leeftijd, tumorstadium en -graad, aanwezigheid van oestrogeen- of progesteronreceptoren, radiotherapie, hormonale therapie, chemotherapie, type operatie en type okseloperatie.

† Statistisch significante waarden zijn in rood weergegeven.

**TABEL 3** Zoektermen waarmee werd gezocht in PubMed, de Cochrane Library en Web of Science naar artikelen over studies naar postoperatieve complicaties bij oudere borstkankerpatiënten

("Breast Neoplasms"[majr] OR "breast cancer"[ti] OR "Breast Neoplasm"[ti] OR "Breast Tumors"[ti] OR "Breast Tumor"[ti] OR "Breast Tumours"[ti] OR "Breast Tumour"[ti] OR "Breast Carcinoma"[ti] OR "Breast Carcinomas"[ti] OR "Cancer of the Breast"[ti] OR "Cancer of Breast"[ti]) AND ("treatment" OR "surgery"[Mesh] OR "surgical treatment") AND ("complication" OR "adverse event" OR "postoperative complication") AND (survival OR surviv\* OR "Survival"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "mortality"[Subheading] OR "Survival Rate"[Mesh] OR "Survival Analysis"[Mesh]) AND ("Aged"[mesh] OR Elderly OR aged OR Adult OR Adults OR "Adult"[mesh] OR woman[tiab] OR women[tiab]) AND (eng[la])

tie bij ouderen met borstkanker werden ook onderzocht in 2 Nederlandse studies met gegevens uit de regio Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ).<sup>9,10</sup> De bevindingen van deze studies zijn deels in tegenspraak met onze resultaten. In de 1e studie werd de impact van comorbiditeit onderzocht op het optreden van complicaties en overleving van patiënten met borstkanker; er was geen relatie tussen comorbiditeit of leeftijd en het optreden van complicaties.<sup>9</sup> De onderzoekers includeerden echter slechts 154 patiënten van 70 jaar en ouder en evalueerden risicofactoren voor het optreden van complicaties van

alle soorten behandelingen, wat mogelijk leidde tot een te lage power om verschillen aan te tonen.

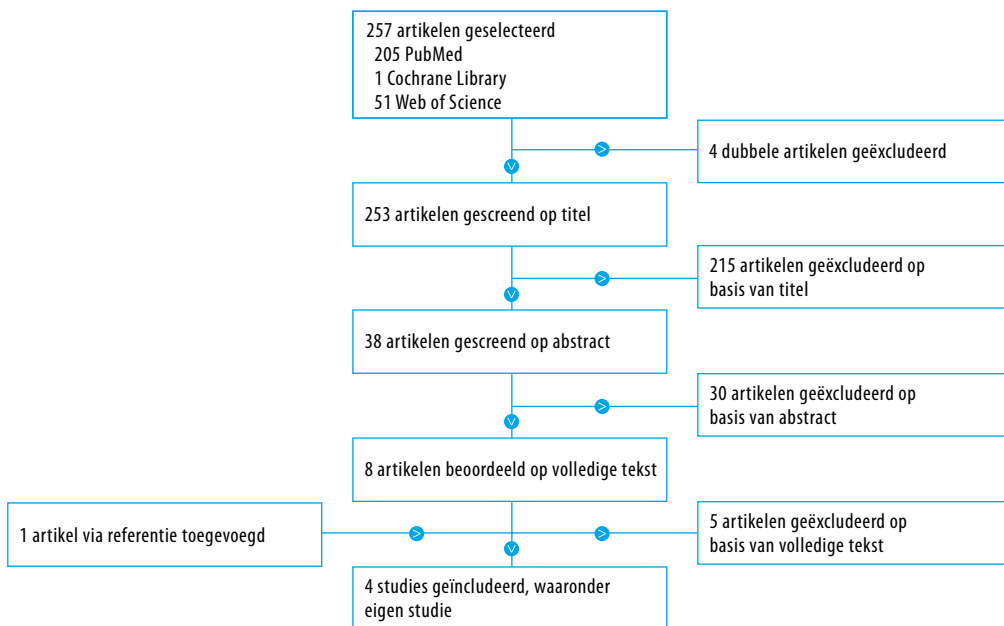
De 2e studie onderzocht risicofactoren voor complicaties bij verschillende typen kanker.<sup>10</sup> Ook in deze studie werd geen associatie gevonden tussen comorbiditeit en het optreden van postoperatieve complicaties bij borstkanker. Maar ook hier werden slechts 192 patiënten van 65 jaar en ouder met borstkanker geïncludeerd, terwijl onze studie ruim 3000 borstkankerpatiënten van 65 jaar en ouder bevatte.

### CONSEQUENTIES VOOR DE PRAKTIJK

Samenvattend blijkt vooral uit ons eigen onderzoek dat het aantal comorbiditeiten en een hogere leeftijd de belangrijkste risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van postoperatieve complicaties bij mammachirurgie bij ouderen. De geobserveerde oversterfte wordt niet zozeer veroorzaakt door de complicaties, maar is waarschijnlijk vooral te wijten aan andere factoren die deze patiëntengroep kwetsbaar maken. Wat heeft dit voor consequenties voor de praktijk?

### GEVOLGEN VAN MAMMACHIRURGIE

Natuurlijk speelt bij de keuze om wel of niet te opereren niet alleen de kans op oversterfte een rol. Ook langdurige klachten die kunnen optreden na de operatie moet meegewogen worden in de beslissing om al dan niet te



**FIGUUR** Stroomschema van zoekstrategie naar artikelen over studies naar postoperatieve complicaties bij oudere borstkankerpatiënten.

opereren. Met name een okselklierdissectie kan de oorzaak zijn van ernstige morbiditeit zoals veroorzaakt door lymfoedeem of seroomvorming.<sup>5</sup> Bovendien kunnen bijvoorbeeld wondinfecties leiden tot het uitstellen van postoperatieve adjuvante therapie.<sup>5</sup> Er zijn echter nog te weinig studies gedaan bij ouderen om een uitspraak te doen over de effecten van complicaties op dergelijke klachten bij deze kwetsbare groep.

#### ALTERNATIEVE BEHANDELINGEN

In de afgelopen jaren is het percentage oudere borstkankerpatiënten dat niet geopereerd wordt sterk toegenomen.<sup>11</sup> Zo werd in 1995 nog 75% van de patiënten van 85-89 jaar geopereerd, terwijl dit in 2005 was afgenomen tot 70% ( $p < 0,001$ ). Een vergelijkbare afname werd geobserveerd bij patiënten ouder dan 90 jaar. De frequentste reden om niet te opereren was een verzoek van de patiënt. Andere redenen om niet te opereren waren een hoge leeftijd, comorbiditeit en een 'slechte gezondheidsstatus'.

Wanneer ervoor wordt gekozen oudere borstkankerpatiënten niet te opereren, krijgen zij vaak wel hormonale therapie voorgeschreven.<sup>11</sup> Een grote meta-analyse uit 2007 laat zien dat tamoxifen als monotherapie bij oudere borstkankerpatiënten leidt tot een slechtere progressievrije overleving dan operatie (met of zonder tamoxifen), terwijl de algemene overleving niet verschilde tussen de 2 groepen.<sup>12</sup> Op basis hiervan kan men dus zeggen dat het achterwege laten van chirurgie misschien wel gerechtvaardigd is.

Bovendien zijn de aromataseremmers de afgelopen jaren steeds meer in zwang geraakt. Het is aangetoond dat deze middelen effectiever zijn dan tamoxifen in de neoadjuvante setting,<sup>13,14</sup> en mogelijk zijn ze dus ook effectiever dan tamoxifen als monotherapie bij patiënten die helemaal niet geopereerd worden. Daarom is getracht een trial te starten in Groot-Brittannië, waarin patiënten van 70 jaar en ouder gerandomiseerd werden tussen een operatie en anastrozol.<sup>15</sup> Deze ESTEEM-studie (ESTEEM staat voor 'Endocrine +/- surgical therapy for elderly women with mammary cancer') werd echter recent gesloten doordat te weinig patiënten geïncludeerd konden worden.<sup>16</sup> Hormonale therapie bestaande uit aromataseremmers en/of tamoxifen is dus mogelijk een goed alternatief voor operatie bij kwetsbare ouderen met borstkanker, maar opnieuw ontbreekt het wetenschappelijk bewijs.

Een ander alternatief voor het opereren van ouderen met borstkanker kan het gebruik van radiotherapie zijn. Dit wordt echter zeer weinig toegepast bij patiënten zonder metastasen. In het eerder genoemde FOCUS-cohort ontvingen slechts 21 van de niet-geopereerde patiënten met stadium 0-III-borstkanker (8,9%) radio-

therapie (data niet gepubliceerd). Wij hebben geen studies kunnen vinden die de rol van radiotherapie onderzochten bij patiënten die niet geopereerd werden.

#### KENNISLACUNES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Zoals gezegd ontbreekt nog goed wetenschappelijk bewijs voor veel zaken rondom de behandeling van ouderen met borstkanker.<sup>17</sup> Sterke aanbevelingen doen over het opereren van oudere borstkankerpatiënten is dan ook niet mogelijk. Dit heeft een aantal oorzaken.<sup>17</sup>

Ten eerste worden ouderen vaak niet geïncludeerd in klinische trials door restricties die gebaseerd zijn op leeftijd, comorbiditeit en functionele status.<sup>18</sup> Bovendien bestaat er in de trials waarin ouderen wel geïncludeerd worden een sterke selectiebias van de 'fitste' ouderen, en zijn de studies die bij ouderen gedaan worden doorgaans klein. De overleving van ouderen met borstkanker is in de afgelopen jaren dan ook niet verbeterd, terwijl de overleving van borstkankerpatiënten jonger dan 65 jaar wel significant toenam.<sup>19</sup> Recent is aangetoond dat patiënten van 75 jaar en ouder maar liefst 60% meer kans hebben om te overlijden aan borstkanker dan patiënten jonger dan 65 jaar.<sup>20</sup>

Daarnaast richtten de studies die tot nu toe gedaan zijn, zich veelal op 'harde' uitkomstmaten als locoregionale controle en overleving. Maar wellicht moet bij deze patiëntengroep gekeken worden naar andere uitkomstmaten dan overleving en progressievrije overleving. Ouderen geven zelf aan dat zij het belangrijker vinden dat hun functionele status en kwaliteit van leven gehandhaafd blijven dan dat er absolute overlevingswinst wordt geboekt.<sup>21</sup> Maar ook op dit gebied ontbreken studies bij oudere borstkankerpatiënten. Wij pleiten daarom voor meer aandacht voor deze specifieke groep patiënten.

**Observationeel onderzoek** De eerder genoemde Britse ESTEEM-trial laat zien hoe moeilijk het is om ouderen te includeren in gerandomiseerde studies. Het is dan ook niet haalbaar om alle klinische trials naar de behandeling van borstkanker te herhalen bij ouderen,<sup>3</sup> en het is bovendien niet aannemelijk dat hiermee het tekort aan kennis opgevuld zal worden. Daarom zijn observationele onderzoeken juist voor deze populatie van groot belang. Observationeel onderzoek leent zich goed voor het bestuderen van heterogene populaties en van de effectiviteit en bijwerkingen van behandelingen in de dagelijkse praktijk.<sup>22</sup> Observationele cohortstudies kunnen dan ook gebruikt worden om na te gaan of oudere patiënten of patiënten met comorbiditeit daadwerkelijk baat hebben bij gangbare behandelingen waarvan de werkzaamheid vooralsnog alleen is aangetoond in een sterk geselecteerde, vaak jonge en vitale populatie.

Recent is onze onderzoeksgroep gestart met de obser-

## LEERPUNTEN

- **Steeds meer oudere borstkankerpatiënten worden niet geopereerd.**
- **Bij oudere borstkankerpatiënten blijken met name een hogere leeftijd en meerdere comorbiditeiten het risico op postoperatieve complicaties te verhogen; meestal zijn dit echter niet-ernstige complicaties.**
- **Hoewel meer patiënten met een complicatie overlijden dan patiënten zonder complicatie, is deze oversterfte niet zozeer te wijten aan de complicaties zelf, maar aan andere factoren die deze patiëntengroep kwetsbaar maken.**
- **Het is niet gerechtvaardigd oudere borstkankerpatiënten niet te opereren uit angst voor behandelingsgerelateerde mortaliteit.**
- **Er is nog te weinig bekend over de gevolgen van borstkankerchirurgie bij ouderen op uitkomstmaten als kwaliteit van leven en functioneren om sterke aanbevelingen te doen over het wel of niet opereren van deze groep.**

vationele 'Climb every mountain'-studie, waarin bij alle oudere borstkankerpatiënten vóór de behandeling een geriatrisch assessment wordt afgenomen. Vervolgens wordt gedurende 2 jaar het functioneren op fysiek, cognitief, psychisch en sociaal vlak, en de kwaliteit van leven gevolgd. Ook wordt geregistreerd of patiënten behandelcomplicaties ontwikkelen. Wij hopen hiermee een risicoprofiel voor bepaalde complicaties te ontwikkelen onder andere op basis van het geriatrisch assessment, en ook de gevolgen van deze complicaties op het functioneren en de kwaliteit van leven te evalueren. Zo kunnen we in de

toekomst elke oudere borstkankerpatiënt een behandeling op maat bieden.

## CONCLUSIE

Postoperatieve complicaties komen vaker voor bij borstkankerpatiënten naarmate ze ouder worden, maar meestal zijn deze niet ernstig. Bij oudere borstkankerpatiënten leiden postoperatieve complicaties op zich niet tot oversterfte. Het achterwege laten van chirurgie uit angst voor behandelingsgerelateerde mortaliteit bij oudere borstkankerpatiënten is dus niet gerechtvaardigd. Er is echter nog te weinig bekend over de gevolgen van borstkankerchirurgie bij ouderen op uitkomstmaten als kwaliteit van leven en functioneren om sterke aanbevelingen te doen over het wel of niet opereren. Hormonale therapie kan een goed alternatief vormen voor het opereren van kwetsbare ouderen met borstkanker, maar ook hiervoor ontbreken goede studies. Prospectieve observationele studies zijn daarom hard nodig om een behandeling op maat voor de oudere borstkankerpatiënt te ontwikkelen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning voor dit artikel: het in dit artikel vermelde eigen onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door een subsidie van KWF Kankerbestrijding (nr. 2007-3968).

Aanvaard op 4 september 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6525

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK](http://WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK)**

## LITERATUUR

- 1 DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:408-18.
- 2 Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol.* 1996;6:376-80.
- 3 Van de Water W, Bastiaannet E, Dekkers OM, et al. Adherence to treatment guidelines and survival in patients with early-stage breast cancer by age at diagnosis. *Br J Surg.* 2012;99:813-20.
- 4 Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2007;8:1101-5.
- 5 Vitug AF, Newman LA. Complications in breast surgery. *Surg Clin North Am.* 2007;87:431-51.
- 6 De Glas NA, Kiderlen M, Bastiaannet E, et al. Postoperative complications and survival of elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138:561-9.
- 7 Dignam JJ, Huang L, Ries L, Reichman M, Mariotto A, Feuer E. Estimating breast cancer-specific and other-cause mortality in clinical trial and population-based cancer registry cohorts. *Cancer.* 2009;115:5272-83.
- 8 Chatzidaki P, Mellos C, Briese V, Mylonas I. Perioperative Complications of Breast Cancer Surgery in Elderly Women (>= 80 Years). *Ann Surg Oncol.* 2011;18:923-31.
- 9 Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD, et al. Comorbidity has negligible impact on treatment and complications but influences survival in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2004;90:2332-7.
- 10 Janssen-Heijnen ML, Maas HA, Houterman S, Lemmens VE, Rutten HJ, Coebergh JW. Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. *Eur J Cancer.* 2007;43:2179-93.
- 11 Hamaker ME, Bastiaannet E, Evers D, et al. Omission of surgery in elderly patients with early stage breast cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49:545-52.

- 12 Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: Cochrane review. *Br J Cancer*. 2007;96:1025-9.
- 13 Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative 'Arimidex' Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006;106:2095-2103.
- 14 Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001;12:1527-32.
- 15 Reed MW, Wyld L, Ellis P, Bliss J, Leonard R. Breast cancer in older women: trials and tribulations. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009;21:99-102.
- 16 Cancer research UK. A trial looking at anastrozole with or without surgery for older women with breast cancer (ESTeM). [www.cancerresearchuk.org/cancer-help/trials/a-trial-looking-at-anastrozole-with-or-without-surgery-for-older-women-with-breast-cancer](http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/trials/a-trial-looking-at-anastrozole-with-or-without-surgery-for-older-women-with-breast-cancer), geraadpleegd op 25 september 2013.
- 17 Van de Water W, Bastiaannet E, Liefers GJ. Ouderen met borstkanker niet evidencebased behandeld. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2011;155:A3359.
- 18 Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2011;26:783-90.
- 19 Bastiaannet E, Portielje JE, van de Velde CJ, de Craen AJ, van der Velde S, Kuppen PJ, et al. Lack of survival gain for elderly women with breast cancer. *Oncologist*. 2011;16:415-23.
- 20 Van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA*. 2012;307:590-7.
- 21 Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1766-70.
- 22 Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet*. 2004;363:1728-31.