

COMMENTAAR

Ná de operatie of dankzij de operatie?

VRAAGTEKENS BIJ CONCLUSIES UIT OBSERVATIONEEL RETROSPECTIEF ONDERZOEK

Gerrit-Jan Liefers en Esther Bastiaannet

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneesk. 2016;160:A9800

In december van het afgelopen jaar werden patiënten met borstkanker en hun behandelaars opgeschrikt door verontrustende berichten in de krant en op tv. Patiënten die een borstamputatie hadden ondergaan zouden hierdoor vaker overlijden dan patiënten die een borstsparende therapie – sparende chirurgie en radiotherapie – hadden ondergaan. Goedemorgen zeg, die bevinding hadden we niet zien aankomen!

Kennelijk zijn we jarenlang in slaap gesust door meerdere klinische vergelijkende onderzoeken die aangaven dat er geen verschil in overleving zou zijn tussen de 2 behandelingen. Kennelijk hebben wij jarenlang patiënten ten onrechte de keus gelaten. En kennelijk zijn er jarenlang patiënten geweest die zichzelf in gevaar brachten door af te willen zien van bestraling of gedoe rond borstfoto's in de follow-up. De onrust was groot, verklaringen werden gezocht en richtlijncommissies zonnen op spoedberaad. Maar waar komt dit nieuwe inzicht vandaan?

OBSERVATIONEEL RETROSPECTIEF ONDERZOEK

Het bericht is gebaseerd op de resultaten van een observationeel retrospectief onderzoek naar de verschillen op lange termijn tussen borstsparende chirurgie aangevuld met radiotherapie en borstamputatie. Dit onderzoek werd gepresenteerd in december 2015 op het San Antonio Borstkanker Symposium (SABCS) en werd uitgevoerd met gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR).

De NKR is een belangrijk instrument met robuuste en waardevolle gegevens over alle patiënten die in Nederland met kanker worden gediagnosticeerd. Deze gegevens zijn zeer bruikbaar voor onder andere het bestuderen van tijdtrends in behandelingen, behandelverschillen in Nederland en trends in overleving. De onderzoekers die de studie op het SABCS presenteerden hadden echter 2 behandelingen vergeleken met als uitkomstmaten de

ziektevrije en algemene overleving van patiënten.

Een vergelijkbare conclusie wordt getrokken in een artikel dat in dit nummer van het *NTvG* verschijnt.¹ Wederom met gegevens van de NKR trekken de auteurs van dit artikel onder meer de conclusie dat 'borstsparende behandeling gunstiger lijkt dan ablatio'. De auteurs beschrijven dat ze in hun multivariabele analyse corrigeren voor confounders.

CONFOUNDERS

En hier gaat het mis. Er wordt ten onrechte vanuit gegaan dat correctie voldoende is om de overgebleven associatie tussen behandeling en uitkomst als causaal te beschrijven. Een bekende verstoring die veelvuldig optreedt bij het vergelijken van behandelingen in observationeel onderzoek is 'confounding by indication'.² In een gerandomiseerde trial bepaalt het toeval de behandeling van de patiënten; dit maakt de groepen vergelijkbaar voor gemeten en niet-gemeten kenmerken die risicofactoren voor de uitkomst kunnen zijn. Confounding is daarmee uitgesloten in deze studieopzet, en causale verbanden kunnen worden bestudeerd.

In observationele studies hebben de patiënten echter een bepaalde behandeling ondergaan om een specifieke klinische reden. Patiënten die de ene behandeling hebben gekregen zijn per definitie niet vergelijkbaar met patiënten die de andere behandeling hebben gekregen. De toewijzing van een behandeling is het resultaat van meerdere specifieke redenen. Met andere woorden: er zijn veel versturende factoren waar de onderzoeker rekening mee moet houden om te kunnen beoordelen of de determinant de oorzaak is van de uitkomst. Kun je voor die confounders corrigeren in de analyse?

CORRECTIE VOOR CONFOUNDERS IS NIET ZALIGMAKEND

Voor gemeten confounders kan worden gecorrigeerd in een multivariabele analyse. Er spelen echter zo veel factoren mee in de beslissing om een bepaalde behandeling te kiezen, dat nooit volledig gecorrigeerd kan worden voor alle factoren, zeker niet voor de niet-gemeten confounders. Veelvuldig speelt comorbiditeit en de klinische blik van de behandelend specialist een belangrijke rol. Dat soort variabelen is niet opgenomen in de NKR-database.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Heelkunde, Leiden.

Dr. G.J. Liefers, oncologisch chirurg;

dr. E. Bastiaannet, epidemioloog.

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

De auteurs van het artikel elders in dit tijdschrift (www.ntvg.nl/A9800) erkennen dit schuchter. In de beschouwing schrijven zij dat een verschil in uitkomst tussen borstamputatie en borstsparende behandeling mogelijk verklaard wordt door een hogere comorbiditeit van patiënten in de amputatie-groep. Maar op zoek naar een meer in het oog springende en aansprekende conclusie werd naar aanleiding van het SABCS een persbericht verstuurd met de pakkende titel *'Borstsparende therapie bij vroege borstkanker leidt tot betere overleving'*.³

We moeten stoppen met het vergelijken van behandelingen in observationeel retrospectief onderzoek op deze wijze in de gebruikelijke survivalanalyses. Dit type onderzoek dient voorbehouden te blijven voor vraagstellingen waarbij de determinant volkomen losstaat van de uitkomst.⁴ Uit observationele gegevens de eenvoudige conclusie trekken 'dit gebeurt ná dat, dus dit gebeurt dóór dat' ('post hoc ergo propter hoc') is een drogreden die vermeden dient te worden.

Voor de overleving na verschillende borstoperaties is er overtuigend bewijs uit meerdere gerandomiseerde studies dat beide behandelopties vergelijkbare uitkomsten bieden.⁵ Voor vraagstellingen waar geen gerandomiseerd onderzoek naar gedaan is zijn er diverse ontwikkelingen in het epidemiologische veld, zoals de instrumentele-

variabele-analyse, die bij benadering uitkomsten van verschillende behandelingen kunnen schatten. Maar het gebruik van instrumentele variabelen is gebonden aan strikte aannames.⁶

CONCLUSIE

Tegenwoordig worden onderzoekers niet alleen afgerekend op hun wetenschappelijke bijdragen. Naast de druk om te publiceren wordt het hebben van een 'publieke impact' steeds belangrijker. Artikelen in kranten of aandacht op tv helpen daarbij en daar streven onderzoekers dus ook naar. Maar juist in het publieke domein, waar patiënten het leeuwendeel van hun informatie halen, dienen wij zeer zorgvuldig te zijn in het formuleren van heldere conclusies die gedragen worden door de kracht van de gegevens.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 24 februari 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D205

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D205**

LITERATUUR

- 1 Saadatmand S, Bretveld R, Tilanus-Linthorst MMA, Siesling S. De invloed van tumorstadium op de overleving van borstkanker nu in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:A9800.
- 2 Groenwold RH. Verstoring in observationeel onderzoek: 'confounding'. Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4221.
- 3 Borstsparende therapie bij vroege borstkanker leidt tot betere overleving. IKNL, 10 december 2015. <http://iknl.nl/onderzoek/nieuws/nieuws-detail/2015/12/10/borstsparende-therapie-bij-vroege-borstkanker-leidt-tot-betere-overleving>, geraadpleegd op 5 april 2016.
- 4 Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomized trials? Lancet. 2004;363:1728-31.
- 5 Fisher B, Anderson S, Bryant J. 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. N Engl J Med. 2002;347:1233-41.
- 6 Boef AG, le Cessie S, Dekkers OM. Instrumentele-variabele-analyse. Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:A5481.