

**In 2019 is de module ‘Directe borstreconstructie en adjuvante RT na ablatie’ op de Richtlijndatabase gepubliceerd, die onder andere de huidige uitgangsvraag (module 2023) omvatte. In deze bijlage wordt een samenvatting weergegeven van de literatuur die destijds werd geïncorporeerd.**

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstelling:

- Wat is het effect van een directe autologe reconstructie gevolgd door radiotherapie op het locoregionaal recidief, postoperatieve complicaties, esthetisch resultaat of patiënttevredenheid in vergelijking tot een directe implantaat reconstructie gevolgd door radiotherapie?

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is gezocht naar directe reconstructies. De zoekverantwoording is weergegeven aan het einde van deze module. De literatuurzoekactie leverde 136 treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur: origineel onderzoek; vergelijkend onderzoek, systematische review van vergelijkend onderzoek; en met minimaal een van de volgende uitkomstmaten: locoregionaal recidief, postoperatieve complicaties, esthetisch resultaat of patiënttevredenheid.

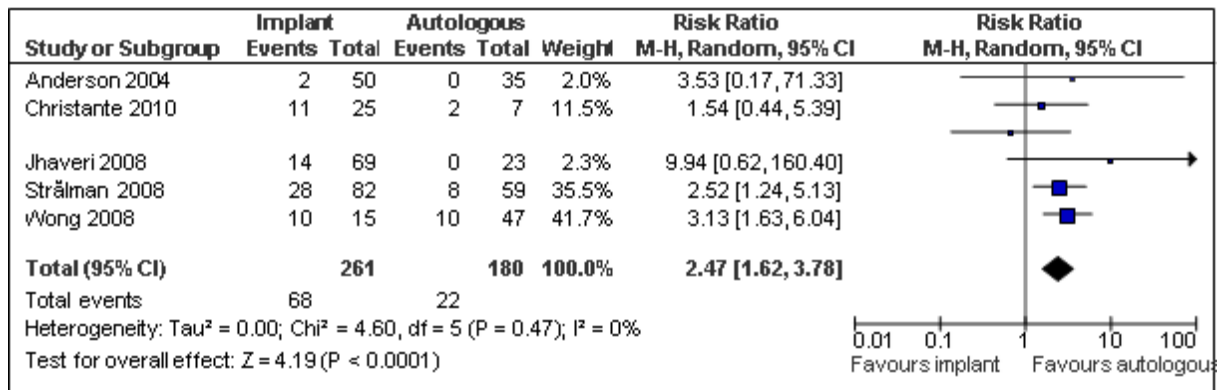
Uit de 136 referenties voldeden drie artikelen aan de selectiecriteria die zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Barry et al, 2011; Nava et al, 2011; Christante et al, 2010), waaronder een systematische review (Barry et al, 2011). De evidencetabellen hiervan kunt u aan het einde van deze module vinden.

### Literatuursamenvatting

Een systematische review (Barry et al, 2011) van vier vergelijkende retrospectieve studies vergelijkt patiënten met een directe autologe reconstructie met een directe implantaat reconstructie beide gevolgd door radiotherapie (Anderson et al, 2004; Jhaveri et al, 2008; Wong et al, 2008; Strålman et al, 2008). Na de searchdatum van de review van Barry is nog één onderzoek (Christante et al, 2010;) gepubliceerd en opgenomen in de literatuuranalyse. De follow-up varieerde van 10 maanden (Wong et al, 2008) tot 34 maanden (Strålman et al, 2008).

#### *Heroperatie*

Het gepoolde resultaat (N=441) laat zien dat de kans op *heroperatie* meer dan twee keer hoger is wanneer een directe implantaat reconstructie wordt verricht, statistisch significant (zie figuur 7).



In de implantaat groep +RT is het aantal heroperaties 261/1000, in de autologe groep +RT 122/1000.

### Infectie

Twee studies hebben de uitkomstmaat infectie onderzocht (Anderson et al, 2004; Wong et al, 2008). Wong keek alleen naar de ernstige infecties die een heringreep nodig hadden en vond 13,3% (2/15) in de implantaat groep versus 8,5% (4/47) in de autologe groep. In de studie van Anderson kreeg 4% (2/50) van de patiënten met een implantaat reconstructie een infectie en 0% (0/35) in de groep die een autologe reconstructie kreeg.

### Esthetisch resultaat

Twee studies hebben esthetisch resultaat meegenomen als uitkomstmaat (Anderson et al, 2004; Jhaveri et al, 2008). Esthetisch resultaat werd op verschillende manieren gemeten. In de studie van Anderson rapporteert 82% (41/50) van de patiënten met een implantaat reconstructie het resultaat 'excellent/good', in de autologe groep was dit 90% (31.5/35). In de studie van Jhaveri et al rapporteert 51% (35/69) van de patiënten met een implantaat reconstructie het resultaat 'acceptable', in de autologe groep was dit 83% (19/23). Samenvattend vonden de twee studies een beter esthetisch resultaat wanneer in geval van postoperatieve radiotherapie een directe autologe reconstructie wordt verricht.

### Patiënttevredenheid

De uitkomstmaat patiënttevredenheid was geen onderzochte uitkomstmaat.

### Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten locoregionaal recidief, postoperatieve complicaties (heroperatie, infectie, fibrose en vetnecrose) en esthetisch resultaat is zeer laag aangezien het niet gerandomiseerde onderzoeken betreft (zeer ernstige beperkingen in onderzoekopzet) en het aantal patiënten en complicaties laag is (imprecisie). Tevens is er statistische heterogeniteit (I<sup>2</sup>=88%) voor de uitkomstmaat kapselcontractuur.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten patiënttevredenheid en locoregionaal recidief zijn niet te beoordelen, omdat deze niet onderzocht zijn.

### Conclusies

<b>Zeer laag (GRADE)</b>	<p><i>Postoperatieve complicaties – heroperatie</i></p> <p>Het risico op heroperatie lijkt hoger wanneer een directe implantaat reconstructie wordt verricht gevolgd door radiotherapie in plaats van een directe autologe reconstructie gevolgd door radiotherapie.</p>
--------------------------	--

	<i>Bronnen (Anderson et al, 2004; Christante et al, 2010; Jhaveri et al, 2008; Strålman et al, 2008; Wong et al, 2008)</i>
<b>Zeer laag (GRADE)</b>	<p><i>Postoperatieve complicaties – infectie</i></p> <p>Patiënten die een directe implantaat reconstructie gevolgd door radiotherapie ondergaan lijken een grotere kans op infectie te hebben dan patiënten die een directe autologe reconstructie gevolgd door radiotherapie ondergaan.</p> <p><i>Bronnen (Anderson et al, 2004; Wong et al, 2008)</i></p>
<b>Zeer laag (GRADE)</b>	<p><i>Esthetisch resultaat</i></p> <p>Er lijkt een beter esthetisch resultaat te zijn met een directe autologe reconstructie gevolgd door radiotherapie in vergelijking met een directe implantaat reconstructie gevolgd door radiotherapie.</p> <p><i>Bronnen ( Anderson et al, 2004; Jhaveri et al, 2008)</i></p>
-	<p><i>Patiënttevredenheid, Locoregionaal recidief</i></p> <p>Er is geen vergelijkend onderzoek voor het effect van een directe autologe reconstructie gevolgd door radiotherapie versus een directe implantaat reconstructie gevolgd door radiotherapie op patiënttevredenheid.</p>

## **Referenties**

Anderson PR, Hanlon AL, McNeeley SW, et al. Low complication rates are achievable after postmastectomy breast reconstruction and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:1080-7.

Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127:15-22.

Christante D, Pommier SJ, Diggs BS, et al. Using complications associated with postmastectomy radiation and immediate breast reconstruction to improve surgical decision making. *Arch Surg.* 2010;145:873-8.

Jhaveri JD, Rush SC, Kostroff K, et al. Clinical outcomes of postmastectomy radiation therapy after immediate breast reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:859-65.

Strålman K, Mollerup CL, Kristoffersen US, et al. Long-term outcome after mastectomy with immediate breast reconstruction. *Acta Oncol.* 2008;47:704-8.

Wong JS, Ho AY, Kaelin CM, et al. Incidence of major corrective surgery after post-mastectomy breast reconstruction and radiation therapy. *Breast J.* 2008;14:49-54.

## Evidence tabellen

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Study	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup>	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup>	Description of included and excluded studies? <sup>3</sup>	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup>	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup>	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup>	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup>	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup>	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup>
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Barry, 2011	Yes	Yes	No	No	No	No	Unclear  Note: heterogeneity not reported	Unclear	No

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup>	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup>	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? <sup>3</sup>	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup>
	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)		(unlikely/likely/unclear)

(first author, year of publication)			(unlikely/likely/unclear)	
Autologous RT versus implant RT				
Christante, 2010	Unlikely	Likely:	Unclear	Unlikely
	Note: appropriate eligibility criteria	Note: follow-up varied between 1 - 101 months	Note: outcome measures were not defined	Note: prognostic factors were adequately measured and adjusted

**Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Barry, 2011	SR and meta-analysis of RCTs or retrospective or prospective cohort	<u>Inclusion criteria</u> SR: randomized or non – randomized prospective or retrospective trials that examined effects of post mastectomy radiotherapy on immediate or delayed breast reconstruction using prosthesis or autologous tissue	<b>A – D:</b> Immediate breast reconstruction with expander/implant <u>with</u> post mastectomy radiotherapy  <b>E –H:</b> Immediate <u>autologous</u> breast reconstruction with post mastectomy radiotherapy	<b>A –D:</b> Immediate breast reconstruction with expander/implant <u>without</u> post mastectomy radiotherapy  <b>E –H:</b> Immediate <u>implant</u> breast reconstruction with post mastectomy radiotherapy	<u>End-point of follow-up (median):</u> <b>A:</b> 25 months <b>B:</b> 31 months <b>C:</b> 34 months <b>D:</b> 51 months <b>E:</b> 28 months <b>F:</b> 38 months <b>G:</b> <b>I:</b> 10 months (range: 4–57)	<b>Loco regional recurrence</b>  Not reported  <b>Complications:</b>  <b>Capsular contracture (%):</b> <b>A:</b> I: 9/55 (16) <b>C:</b> 0/22 (0) <b>B:</b> I: 5/19 (26) <b>C:</b> 6/62 (10)	-Outcome measures not defined.  -Variation in RT treatments used in terms of both dose and use of a boost  Authors conclusion: Post –mastectomy radiotherapy increases the incidence of postoperative complications and in this setting, an autologous flap offers more favourable outcome in terms of morbidity than implant reconstruction.
Individual study characteristics deduced from Barry, 2011 and from the individual studies	<i>Literature search up to January 2010</i>  <b>A:</b> Tallet, 2003  <b>B:</b> Krueger, 2001  <b>C:</b> Cordeiro, 2004						

<p><b>D:</b> Whitfield, 2009</p> <p><b>E:</b> Anderson, 2004</p> <p><b>F:</b> Jhaveri, 2008</p> <p><b>G:</b> Wong, 2008</p> <p><b>H:</b> Stralman, 2008</p> <p><u>Setting and Country:</u> University Hospital, Ireland</p> <p><u>Source of funding:</u> Not reported</p>	<p><u>Exclusion criteria</u> SR: - case series or reports</p> <p>-data could not be accurately extracted</p> <p>Important patient characteristics at baseline:</p> <p><u>N:</u></p> <p><b>A:</b> I: 55</p> <p>C: 22</p> <p><b>B:</b> I: 19</p> <p>C: 62</p> <p><b>C:</b> I: 81</p> <p>C: 75</p> <p><b>D:</b> I: 41</p>			<p><b>C:</b> 13 months (range: 2–58)</p> <p><b>H:</b> 34 months (range 3-130)</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u></p> <p>Not reported</p>	<p><b>C:</b> I: 46/68 (68)</p> <p><b>C:</b> 30/75 (40)</p> <p><b>D:</b> I: 8/41 (19.5)</p> <p><b>C:</b> 0/69 (0)</p> <p><b>E:</b> I: 0/35 (0)</p> <p><b>C:</b> 2/50 (4)</p> <p><b>F:</b> NR</p> <p><b>G*:</b> I: 0/47 (0)</p> <p><b>C:</b> 6/15 (40)</p> <p>*only patients who need a reoperation because of capsular contracture</p> <p><b>H:</b> I: 0/59 (0)</p> <p><b>C:</b> 14/82 (17)</p> <p><b>Infection (%):</b></p> <p><b>A:</b> I: 3/55 (5)</p>	<p>Only follow –up, complications and esthetical result deduced from the individual studies.</p>
---	--	--	--	--	--	--

		<p>C: 69</p> <p>E: I: 35</p> <p>C: 50</p> <p>F: I: 23</p> <p>C: 69</p> <p>G: I: 47</p> <p>C: 15</p> <p>H: I: 59</p> <p>C: 82</p> <p>Groups comparable at baseline?</p> <p>Unclear</p>				<p>C: 1/22 (5)</p> <p>B: I: 7/19 (37)</p> <p>C: 12/62 (19)</p> <p>C: I: 3/81 (3.7)</p> <p>5/542 (0.9)</p> <p>Different follow-up and only patients who need a reoperation because of infection</p> <p>D: NR</p> <p>E: I: 0/35 (0)</p> <p>C: 2/50 (4)</p> <p>F: NR</p> <p>G*: I: 4/47 (8.5)</p> <p>C: 2/15 (13.3)</p> <p>*only patients who need a reoperation</p> <p>H: NR</p>	
--	--	---	--	--	--	--	--

						<p><b>Fibrosis (%):</b></p> <p><b>A-D:</b> NR</p> <p><b>E:</b> I: 2/35 (5.7)</p> <p><b>C:</b> 0/50 (0)</p> <p><b>F:</b> NR</p> <p><b>G:</b> NR</p> <p><b>H:</b> NR</p> <p><b>Necrosis (%):</b></p> <p><b>A:</b> I: 4/55 (7)</p> <p><b>C:</b> 0/22 (0)</p> <p><b>B:</b> NR</p> <p><b>C:</b> NR</p> <p><b>D:</b> NR</p> <p><b>Fat necrosis (%):</b></p>	
--	--	--	--	--	--	---	--



						<p><b>E: I: 6/35 (17.2)</b></p> <p><b>C: 0/50 (0)</b></p> <p><b>F: NR</b></p> <p><b>G: NR</b></p> <p><b>H: I: 0/59 (0)</b></p> <p><b>C: 0/82 (0)</b></p> <p><b>Reoperation (%):</b></p> <p><b>A: I: 13/55 (24)</b></p> <p><b>C: 2/22 (9)</b></p> <p><b>B: I: 7/19 (37)</b></p> <p><b>C: 5/62 (8)</b></p> <p><b>C: I: 9/81 (11)</b></p> <p><b>C:33/542 (6.1)</b></p> <p><b>D: NR</b></p> <p><b>E: I: 0/35 (0)</b></p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>C: 2/50 (4)</p> <p>F: I: 0/23 (0)</p> <p>C: 14/69 (20.3)</p> <p>G: I: 10/47 (21.3)</p> <p>C: 10/15 (66.6)</p> <p>H: I: 8/59 (13.5)</p> <p>C: 28/82 (34.1)</p> <p><b>Aesthetic result:</b></p> <p>A: I: good 43%, fair 18%, poor 11%, failure 28%</p> <p>C: good 80%, fair 0%, poor 11%, failure 9%</p> <p>B: I: 4/14 (29%) satisfied</p> <p>C: 10/43 (23%) satisfied</p> <p>C: I: Excellent 25/66 (38%), good 28/66 (42%), poor to fair 13/66 (20%)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>C: Excellent 52/75 (69%), good 14/75 (19%), poor to fair 9/75 (12%)</p> <p><b>D: NR</b></p> <p>E: I: excellent/good 31.5/35 (90%), fair/poor 3.5/35 (10%)</p> <p>C: excellent/good 41/50 (82%), fair/poor 9/50 (18%)</p> <p>F: I: acceptable 19/23 (83%)</p> <p>Unacceptable 4/23 (17%)</p> <p>C: acceptable 35/69 (51%)</p> <p>Unacceptable 34/69 (49%)</p> <p><b>G: NR</b></p> <p><b>H: NR</b></p> <p><b>Patient satisfaction:</b></p> <p>Not reported</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

**Evidence table for intervention studies**

**This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Autologous RT versus implant RT							
Christante, 2010  Study extracted from reference list of Durkan, 2012	<u>Type of study:</u> Retrospective review  <u>Setting:</u> University hospital  <u>Country:</u> USA  <u>Source of funding:</u> No	<u>Inclusion criteria:</u> Mastectomy patients with stage I to III breast cancer treated in 2000 to 2008.  Type of breast reconstruction was categorized as autologous tissue transfer, 2-staged reconstruction with tissue expander, or a concurrent combination of both tissue	Immediate autologous tissue transfer reconstruction with postmastectomy radiation therapy (PMRT)	Immediate tissue expander/implant breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy (PMRT)	<u>Length of follow-up:</u> Median: 31 months (range 1 -101 months)  <u>Loss-to-follow-up:</u> Not available for 32 patients (26 underwent PMRT)	<b>Loco regional recurrence:</b> Not reported  <b>Complications:</b> Complication rates of tissue expander reconstruction include all complications that required return to operating room, including expander or implant loss:  Autologous RT versus implant RT:  I: 2/7 (29%)  C: 11/25 (44%)	

	<p>and implant reconstruction.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>Bilateral breast cancer</p> <p><u>N total at baseline:</u></p> <p>Intervention and control: 131</p> <p><u>Important characteristics:</u></p> <p>Unclear</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u></p> <p>Unclear</p>				<p>P = 0.67</p> <p><b>Aesthetic result:</b></p> <p>Not reported</p> <p><b>Patient satisfaction:</b></p> <p>Not reported</p>	
--	---	--	--	--	---	--

## **Verantwoording**

### **Autorisatiedatum en geldigheid**

Laatst beoordeeld : 08-04-2019

Laatst geautoriseerd : 08-04-2019

Uiterlijk in 2018 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

### **Initiatief en autorisatie**

Initiatief:

- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland
- Borstkankervereniging Nederland

### **Algemene gegevens**

*In 2017 tot 2018*

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door J.J.A. de Beer, zelfstandig richtlijnmethodoloog en B. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

*In 2011 tot 2013*

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.)/epidemioloog, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

### **Doel**

Ontwikkelen van een multidisciplinaire kwaliteitsrichtlijn voor borstreconstructies bij vrouwen na borstsparende therapie of ablatio vanwege borstkanker of na een profylactische ablatio.

### **Doelgroep**

De richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan plastisch chirurgen en de leden van het multidisciplinair mammateam (oncologisch chirurg, internist-oncoloog, radiotherapeut-oncoloog,

radioloog, patholoog, psycholoog, verpleegkundig specialist mammacare-verpleegkundige). Tevens is er een versie voor patiënten ontwikkeld welke zal worden aangepast met de herzieningen in 2018.

### **Samenstelling werkgroep**

Voor het ontwikkelen van de module borstreconstructie en systemische therapie is in 2017 een werkgroep ingesteld, bestaand uit vertegenwoordigers van die specialismen die inhoudelijk direct gerelateerd zijn aan het betreffend onderwerp (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in oktober 2011 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een borstreconstructie (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 2 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

#### Voor de module borstreconstructie en systemische therapie (2017-2018):

##### Werkgroep

- Dr. M.A.M. Mureau (voorzitter), plastisch chirurg, Erasmus MC Kanker Instituut, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Prof. Dr. R. van der Hulst, plastisch chirurg, Maastricht Universitair Medisch Centrum/Orbis Medisch Centrum/Viecuri Medisch Centrum, Maastricht
- Dr. C.H. Smorenburg, internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- Mw. C. Willems, Borstkankervereniging Nederland, Utrecht
- Mevr. D. Ligtenberg, Borstkankervereniging Nederland, Utrecht

##### Meelezers:

- Dr. M.B.E. Menke-Pluijmers, oncologisch chirurg, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht
- Dr. N.S. Russell, radiotherapeut-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- Mw. D. van der Zee, V&VN Verpleegkundig Specialist, Diaconessenhuis, Utrecht/Zeist.

##### Met ondersteuning van:

- Mw. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (niet praktiserend), zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer
- Dr. ir. J.J.A. de Beer, zelfstandig richtlijnmethodoloog, Utrecht

#### Voor alle andere teksten (2011-2013):

- Dr. M.A.M. Mureau (voorzitter), plastisch chirurg, Erasmus MC Kanker Instituut, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- Prof. Dr. R. van der Hulst, plastisch chirurg, Maastricht Universitair Medisch Centrum/Orbis Medisch Centrum/Viecuri Medisch Centrum, Maastricht
- Dr. L. A.E. Woerdeman, plastisch chirurg, Antoni van Leeuwenhoek / Nederlands Kanker instituut, Amsterdam
- Drs. A.A.W.M Turnhout, plastisch chirurg, Tergooi Ziekenhuis, locatie Hilversum

- Drs. N.A.S. Posch, plastisch chirurg, Haga-ziekenhuis, Den Haag
- Dr. M.B.E. Menke-Pluijmers, oncologisch chirurg, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht
- Dr. E.J.T. Luiten, oncologisch chirurg, Amphia Ziekenhuis, Breda
- Drs. A.H. Westenberg, radiotherapeut-oncoloog, Arnhems Radiotherapeutisch Instituut, Arnhem
- Dr. J.P. Gopie, psycholoog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. H.M. Zonderland, radioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Drs. M. Westerhof, Borstkankervereniging Nederland, Utrecht
- Mw. E.M.M.Krol-Warmerdam MA, V&VN Verpleegkundig Specialisten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Met ondersteuning van

- Drs. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (n.p.)/epidemioloog, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

### Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Een overzicht hiervan kunt u bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch specialisten (KiMS) opvragen en voor de revisie in 2017 bij de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie. Een overzicht van de belangenverklaringen van de werkgroepleden in 2017 vindt u hieronder:

<b>Werkgroep</b>	<b>Functie</b>	<b>Nevenfuncties</b>	<b>Persoonlijke financiële belangen</b>	<b>Persoonlijke relaties</b>	<b>Reputatie-management</b>	<b>Extern gefinancierd onderzoek</b>	<b>Kennisvalorisatie</b>	<b>Overige belangen</b>
<b>Mureau</b>	Plastisch en reconstructief chirurg	Voorzitter NVPC; voorzitter commissie kwaliteit; wetenschappelijk commissielid DBIR; lid Clinical Audit Board NBCA.  Behoudens vacatiegeld en km vergoeding zijn deze functies onbetaald.	geen	geen	Voorzitter NVPC	geen	geen	geen



<b>van der Hulst</b>	Plastisch chirurg	Werkzaam in de mooi kliniek	Aandelen in microsure , ontwikkeling robot voor microchirurgie nvty	geen	geen	Hoofdonderzoeker verschillende BREAST trial, gerandomiseerde studie naar effectiviteit en veiligheid lipofilling voor volledige borstreconstructie	geen	geen
<b>Smorenburg</b>	Internist-oncoloog	Voorzitter richtlijn Borstkanker	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Willems</b>	Namens BVN							
<b>Ligtenberg</b>	Namens BVN							
<b>Hans de Beer</b>	zelfstandig adviseur richtlijnontwikkeling /richtlijnmethodoloog	onderzoeker als fellow (onbetaald)	geen	geen	geen	geen	geen	In 2015 en 2016 heb ik workshops over de GRADE-methode gegeven bij enkele farmaceuten. Deze activiteiten hebben geen consequenties voor de opdrachtgever of voor het onderhavige project.
Barbara Niël-Weise	zelfstandig adviseur richtlijnontwikkeling /richtlijnmethodoloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen

**Inbreng patiëntenperspectief**

In 2013 en 2017:

Borstkankervereniging Nederland (BVN) heeft schriftelijk input geleverd tijdens de knelpuntanalyse en in de commentaarfase. Patiënten werden tevens in de werkgroep vertegenwoordigd door een afgevaardigde van Borstkankervereniging Nederland.

## **Methode ontwikkeling**

Evidence based

## **Implementatie**

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

## **Werkwijze**

### **AGREE**

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) ([www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is en op 'richtlijnen voor richtlijn' voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.

### **Knelpuntenanalyse**

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep, de werkgroepleden en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door vertegenwoordigers van Borstkankervereniging Nederland (BVN), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), College voor Zorgverzekeringen (CvZ) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg IGZ via een invitational conference in 2013 en schriftelijk in 2017. Een verslag van de invitational conference kunt u vinden in de bijlage van deze module.

### **Uitgangsvragen en uitkomstmaten**

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken.

### **Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur**

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen [<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>; [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)] en naar systematische reviews [Cochrane Library; Medline]. Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module van desbetreffende uitgangsvraag.

### Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

### Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

### Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kwaliteit van bewijs ('quality of evidence') werd beoordeeld met behulp van GRADE (Guyatt et al., 2008). GRADE is een methode die per uitkomstmaat van een interventie, of voor een risico- of prognostische factor, een gradering aan de kwaliteit van bewijs toekent op basis van de mate van vertrouwen in de schatting van de effectgrootte (tabel 1 en 2).

**Tabel 1 Indeling van de kwaliteit van bewijs volgens GRADE**

Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van het geschatte effect.
Matig	Er is matig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar er is een mogelijkheid dat het hiervan substantieel afwijkt.
Laag	Er is beperkt vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect.
Zeer laag	Er is weinig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van het geschatte effect.

**Tabel 2 De kwaliteit van bewijs wordt bepaald op basis van de volgende criteria**

Type bewijs	<i>Voor studies over interventies:</i> RCT start in de categorie 'hoog'. Observatieve studie start in de categorie 'laag'. Alle overige studietypen starten in de categorie 'zeer laag'.  <i>Voor studies over een risico- of prognostische factor:</i> Prospectieve of retrospectieve cohortstudie start in de categorie 'hoog'. Voor andere studieontwerpen wordt afgewaardeerd via 'risk of bias'.	
Afwaarderen	'Risk of bias'	- 1 Ernstig - 2 Zeer ernstig
	Inconsistentie	- 1 Ernstig - 2 Zeer ernstig
	Indirect bewijs	- 1 Ernstig - 2 Zeer ernstig
	Onnauwkeurigheid	- 1 Ernstig - 2 Zeer ernstig

	Publicatiebias	- 1 Waarschijnlijk - 2 Zeer waarschijnlijk
<b>Opwaarderen</b>	Groot effect	+ 1 Groot + 2 Zeer groot
	Dosis-respons relatie	+ 1 Bewijs voor gradiënt
	Alle plausibele 'confounding'	+ 1 zou een effect kunnen reduceren + 1 zou een tegengesteld effect kunnen suggereren terwijl de resultaten geen effect laten zien.

### Formuleren van de conclusies

Een conclusie verwijst niet naar één of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence).

### Overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn naast de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs over de gewenste en ongewenste effecten van een interventie, of over de effectgrootte van een risico- of prognostische factor, vaak ook nog andere factoren van belang (Alonso-Coello et al., 2016).

Genoemd kunnen worden:

- kosten,
- waarden, voorkeuren en ervaringen van patiënten en behandelaars met betrekking tot interventies en uitkomsten van zorg,
- balans van gewenste en ongewenste effecten van interventies ten opzichte van geen of andere interventies,
- aanvaardbaarheid van interventies,
- haalbaarheid van een aanbeveling.

Bij voorkeur wordt ook voor deze aspecten naar wetenschappelijk bewijs gezocht. De werkgroep die deze richtlijn heeft opgesteld, heeft hiervan afgezien omdat de hiervoor benodigde tijd in geen enkele verhouding zou staan tot de verwachte opbrengst. De werkgroep heeft, daar waar dit noodzakelijk werd geacht, op basis van eigen ervaring en expertise de hiervoor genoemde aspecten geïnventariseerd.

Deze aspecten worden besproken na de 'conclusie' onder het kopje 'overwegingen'.

### Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beste beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. Dit is afhankelijk van

het gewicht dat wordt toegekend aan kosten, gewenste of ongewenste effecten en andere onder de overwegingen genoemde factoren.

### **Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)**

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module 'Organisatie van nazorg en nacontrole'.

### **Indicatorontwikkeling**

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden er interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de methodiek zoals beschreven in Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren: 6. Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien (2009).

### **Kennislacunes**

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat in de Kennislacunes.

### **Commentaar- en autorisatiefase**

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. Tevens werd de richtlijn voorgelegd aan de volgende organisaties ter becommentariëring: Borstkankervereniging Nederland (BVN), Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse zorgautoriteit (NZA), College voor Zorgverzekeringen (CvZ), Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), Achmea, CZ, Menzis en VGZ. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

### **Literatuurlijst**

Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089.

Guyatt et al., 2008 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 336: 924-6.

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren: 6. Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien (2009).

### **Zoekverantwoording**

Zoekacties zijn opvraagbaar. Neem hiervoor contact op met de [Richtlijndatabase](#).