

University of Groningen

De behandeling van oudere vrouwen met borstkanker

Scholten, Astrid N; Schröder, Carolien P; Elias, Sjoerd G; Liefers, Gerrit Jan

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Scholten, A. N., Schröder, C. P., Elias, S. G., & Liefers, G. J. (2021). De behandeling van oudere vrouwen met borstkanker. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 165, [D5626]. <https://www.ntvg.nl/artikelen/de-behandeling-van-oudere-vrouwen-met-borstkanker>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

De behandeling van oudere vrouwen met borstkanker

De-escalatie in de oncologie

Astrid N. Scholten, Carolien P. Schröder, Sjoerd G. Elias en Gerrit Jan Liefers

Samenvatting

De prognose van borstkankerpatiënten is in de afgelopen decennia sterk verbeterd. Innovaties in beeldvormende technieken en pathologisch onderzoek, geoptimaliseerde chirurgische en radiotherapeutische technieken hebben daaraan bijgedragen. Een groot deel van de verbetering komt door de uitbreiding van het scala aan effectieve systemische middelen en de gestage uitbreiding van de indicatie hiervoor. Verruiming van de richtlijnen met betrekking tot aanvullende behandelingen maakt echter dat de absolute winst steeds kleiner wordt. De balans tussen effectiviteit en bijwerkingen kan hierdoor in het gedrang komen. Dat is een stimulans om te zoeken naar mogelijkheden om bepaalde aanvullende behandelingen achterwege te laten, ter preventie van de potentiële schade van die behandelingen, zonder het individuele risico op terugkeer van ziekte onnodig te vergroten. Een patiëntengroep bij wie dit momenteel onderzocht wordt in Nederland zijn oudere vrouwen met borstkanker.

Voor veel patiënten met borstkanker is de prognose de afgelopen decennia verbeterd. Beeldvormende technieken en pathologisch onderzoek zijn verbeterd. Chirurgische en radiotherapeutische technieken zijn verder geoptimaliseerd en zowel het scala aan effectieve systemische middelen als de indicatiestelling daarvoor zijn uitgebreid.¹ Naast het streven deze mooie resultaten te behouden, is het ook een stimulans de bijwerkingen van onze behandelingen te verminderen, en te zoeken naar subgroepen patiënten bij wie de behandeling beperkt kan worden om overbehandeling te voorkomen. Alle medici hebben immers gezworen of beloofd: 'Primum non nocere'.

Een patiëntengroep bij wie dit momenteel onderzocht wordt, zijn oudere vrouwen met borstkanker. Dit onderzoek wordt geïnitieerd en uitgevoerd door het TOP-consortium ('TOP' staat voor Tailored treatment of Older Patients), dat 5 jaar geleden in samenwerking met de borstkanker-onderzoeksgroep (BOOG) is opgericht en bestaat uit een multidisciplinaire groep borstkankerspecialisten uit heel Nederland.

Borstkanker bij ouderen

In Nederland krijgen jaarlijks bijna 15.000 vrouwen borstkanker. Bijna een derde daarvan is 70 jaar of ouder. Deze groep vrouwen is systematisch minder gerepresenteerd in wetenschappelijk onderzoek.² Voor de behandeling van deze oudere patiënten gelden echter dezelfde richtlijnen en protocollen als voor de behandeling van jongere borstkankerpatiënten, zonder rekening te houden met toenemende comorbiditeit en 'competing risk of mortality' (concurrerende sterfterisico's). Zo zijn de richtlijnen voor radiotherapie na een borstsparende operatie en voor adjuvante systeemtherapie in hoge mate gebaseerd op resultaten van onderzoek dat is uitgevoerd bij patiënten jonger dan 70 jaar. De validiteit van deze onderzoeksresultaten bij oudere patiënten is niet goed vastgesteld.³

Bij deze oudere patiënten hebben specifieke factoren als comorbiditeit en het optreden van andere doodsoorzaken dan de betreffende kanker echter een relatief grotere invloed op de uitkomst en het nut van de behandeling dan bij jongere patiënten. De studies die via het TOP-consortium uitgevoerd worden, richten zich op de adjuvante behandeling bij een specifieke groep oudere patiënten met een laagrisico-mammacarcinoom (cT1-2, kliernegatief en hormoonpositief). De absolute winst van de adjuvante therapie – in de vorm van radiotherapie, chemotherapie en/of hormoontherapie – is bij hen vaak beperkt. Daarom gaat uitgezocht worden wat het effect is van het weglaten van delen van deze adjuvante therapie op enerzijds het recidief risico, en anderzijds op de kans op bijwerkingen en de kwaliteit van leven. Dergelijke 'de-escalatie'-studies hebben als doel de zorg beter te maken door minder te behandelen.

De-escalatie

Sinds Halsted eind 19e eeuw de radicale mastectomie introduceerde, is de chirurgische behandeling van borstkanker steeds verder gede-escaléerd. Na de gemodificeerde radicale mastectomie en later de lumpectomie werd ook de okselklierbehandeling minder

invasief. De 'sentinel node'(SN)-procedure is al 20 jaar de vervanger van een standaard okselklierdissectie (OKD). Enkele grote internationale studies hebben aangetoond dat bij een positieve SN een OKD niet standaard nodig is.^{4,5} Bestraling van de oksel geeft vergelijkbare resultaten als een OKD, maar met minder morbiditeit.⁶ Daardoor wordt een OKD steeds minder uitgevoerd en hebben patiënten dus minder vaak last van de bijbehorende complicaties, zoals lymfoedeem, zonder in te leveren op de locoregionale controle.

In de jaren 90 werd partiële borstbestraling (PBI) geïntroduceerd. Vergeleken met totale borstbestraling kan met PBI vaak in een kortere behandelperiode (5-10 dagen) een biologisch equivalente bestralingsdosis gegeven worden. De rationale achter gedeeltelijke borstbestraling is gelegen in het feit dat de meeste lokale recidieven (70-80%) na totale borstbestraling optreden in of nabij het operatiegebied van de oorspronkelijke tumor.⁷ Goede patiëntselectie is hierbij essentieel. Wanneer geselecteerd wordt op basis van internationaal vastgestelde richtlijnen,^{8,9} is het lokaal-recidiefpercentage na PBI net zo laag als na totale borstbestraling.¹⁰ Aangezien het cosmetisch resultaat na PBI beter bleek dan na totale borstbestraling, is PBI in Nederland sinds 2017 de standaardbehandeling bij geselecteerde patiënten met laagrisico-mammacarcinoom.¹¹

Implementatie

In verschillende gerandomiseerde trials is onderzocht of radiotherapie veilig achterwege gelaten kon worden na lokale excisie bij oudere patiënten met een laagrisico-mammacarcinoom die adjuvant 5 jaar hormonale therapie (tamoxifen) kregen. De trend in deze trials was vergelijkbaar: toevoeging van radiotherapie leidde tot een reductie van het lokaal-recidiefpercentage met een factor 3. Het absolute risico op een lokaal recidief na excisie en alleen tamoxifen was echter al heel laag (< 1% per jaar); daarom was de absolute winst van aanvullende radiotherapie zeer beperkt. Daarnaast vertaalde deze winst in lokale controle zich niet in een overlevingsvoordeel.^{12,13}

Toch blijkt het in praktijk lastig om behandelingen achterwege te laten. In een rapport van de Algemene Rekenkamer werd het programma Zinnige Zorg doorgelicht.¹⁴ Hieruit blijkt dat initiatieven die moeten bijdragen aan een meer gepast gebruik van het basispakket, lastig te implementeren zijn. Daar is een aantal verklaringen voor. Zo is er door de volumeprikkel binnen de medisch-specialistische zorg weinig tijd om met de patiënt het uitgebreide gesprek te voeren dat voor de-escalatie noodzakelijk is. Ook is de concurrentie tussen ziekenhuizen weinig stimulerend om behandelingen weg te laten. Voorts lijkt de manier waarop richtlijnen worden geschreven weinig ruimte te bieden voor de-escalatie. Het kost een behandelaar meer moeite om af te wijken van de richtlijn dan deze aan te houden.

Daarmee lijken 'samen beslissen' en 'waardegedreven zorg' vooral conceptueel aantrekkelijk, zonder dat zij een brede vertaling krijgen naar de dagelijkse zorgpraktijk. Dit heeft binnen de borstkankerzorg in Nederland geleid tot de oprichting van het TOP-consortium. Bij dit landelijke consortium zijn bijna 50 ziekenhuizen aangesloten om de borstkankerzorg voor oudere patiënten te verbeteren.

Adjuvante behandeling achterwege laten

TOP-1: geen radiotherapie na mammasparende chirurgie

Binnen de TOP-1-studie wordt adjuvante radiotherapie na mammasparende chirurgie achterwege gelaten bij oudere patiënten met een zeer laag risico op een recidief. Om precies te zijn: patiënten van 70 jaar of ouder, met een tumor kleiner dan 1 cm-graad 1-2 of een tumor van 1-2 cm-graad 1, radicaal geopereerd, N0, ER-positief en HER2-negatief.

Volgens de huidige richtlijn komen vrouwen met deze kenmerken na een borstsparende operatie in aanmerking voor adjuvante radiotherapie. Cijfers van de Nederlandse Kanker Registratie laten zien dat 1,6% van hen (95%-BI: 1,1-2,3) na adjuvante radiotherapie (zonder hormonale therapie) binnen 5 jaar een lokaal recidief ontwikkelt. Aangezien adjuvante radiotherapie het risico op een lokaal recidief met ten hoogste een factor 3 vermindert, betekent dit dat het weglaten van de adjuvante radiotherapie bij deze patiënten zou leiden tot een recidiefpercentage van ongeveer 4,5% binnen 5 jaar.

Uit diezelfde cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie blijkt echter dat 4,1% van de vrouwen (95%-BI: 3,4-5,0) die adjuvante radiotherapie hebben ondergaan, binnen 5 jaar een contralaterale borsttumor ontwikkelt. Dat betekent dus dat het risico om een primaire tumor te ontwikkelen in de 'gezonde' borst bij hen even groot is als het risico om zonder adjuvante therapie opnieuw een tumor te ontwikkelen in de 'zieke' borst. Voor deze subgroep patiënten is de toegevoegde waarde van radiotherapie van de geopereerde borst dus zeer betrekkelijk; we bestralen de gezonde borst immers ook niet.

Alhoewel radiotherapie vaak goed verdragen wordt, heeft het bij een deel van de vrouwen vervelende bijwerkingen zoals vermoeidheid, blijvende ribklachten en fibrose in de borst die tot pijn en vervorming van de borst kan leiden. Dat alles heeft voor veel patiënten een negatieve invloed op de kwaliteit van leven. Die invloed dient afgewogen te worden tegen de verlaging van het

risico op een recidief: van bijna 5% naar ongeveer 1,5%. Of anders gezegd: de toename van de kans op 5 jaar recidiefvrije overleving van 95% naar ruim 98%.

Binnen TOP-1 wordt de radiotherapie bij alle patiënten achterwege gelaten. Naast het controleren van de veiligheid (lokaal recidiefrisico), ligt in deze studie de nadruk op de evaluatie van toxiciteit en kwaliteit van leven. Inmiddels zijn bijna alle 800 beoogde patiënten geïnccludeerd. De studie is opgesteld in nauwe samenwerking met Borstkanker Vereniging Nederland (BVN) en heeft een groot draagvlak in Nederland, met bijna 50 participerende ziekenhuizen. In 2019 werd ruim 60% van de oudere borstkankerpatiënten in Nederland die in aanmerking kwamen voor deelname aan de studie ook daadwerkelijk geïnccludeerd in TOP-1. Door het nationale karakter van de studie en de betrokkenheid van alle stakeholders zullen de bevindingen naar verwachting eenvoudig via de richtlijnen in de dagelijkse praktijk geïmplementeerd kunnen worden.

TOP-2: de-escalatie op geleide van genetisch risico

Ook bij oudere vrouwen met een iets groter klinisch risico (grotere of hooggradiger tumoren) wordt gezocht naar een methode om overbehandeling te voorkomen met behoud van goede resultaten. Volgens onze huidige richtlijn hebben deze patiënten een indicatie voor adjuvante radiotherapie en adjuvante systeemtherapie (hormonale therapie en eventueel chemotherapie). Op basis van een genexpressieprofiel (MammaPrint) blijkt binnen deze patiëntenpopulatie een groep met een 'zeer laag' risico te bestaan. Van deze vrouwen heeft na 10 jaar follow-up slechts 1-2% een recidief, zelfs zonder aanvullende therapie.^{15,16}

Voor deze patiëntencategorie wordt de TOP-2-studie voorbereid. Geïnccludeerde patiënten met een genetisch 'zeer laag' risico zal worden geadviseerd geen aanvullende behandeling te ondergaan (geen radiotherapie, geen hormonale therapie). Patiënten met een 'hoog risico' zal worden geadviseerd de huidige richtlijn te volgen (radiotherapie en systemische therapie) en patiënten met een 'laag' risico zal worden geadviseerd 5 jaar aanvullende hormonale therapie zonder radiotherapie te ondergaan.

Ook binnen deze studie wordt niet gerandomiseerd; patiënten kiezen zelf of zij het studieadvies opvolgen. Twee derde van deze groep vrouwen zal minder behandelingen krijgen, waardoor de potentiële bijwerkingen hun bespaard blijven (vermoeidheid, verlittekening en daardoor vervorming van de borst, ribpijn, botontkalking en hart- en vaatproblemen). Ook in TOP-2 zal naast het evalueren van de veiligheid (recidiefrisico), de nadruk liggen op de evaluatie van toxiciteit en kwaliteit van leven.

Conclusie

Technische innovaties en de ontwikkeling van effectieve aanvullende behandelingen hebben de prognose van veel patiënten met kanker verbeterd. De verruiming van de indicaties voor aanvullende behandelingen maakt echter dat de absolute winst vaak klein is. Zeker bij specifieke patiëntengroepen, zoals ouderen, werpt dat de vraag op of het middel niet erger wordt dan de kwaal.

Patiënten willen de acceptatie van een risico op terugkeer van ziekte afwegen tegen de bijwerkingen van de behandeling die dit risico verkleint. Artsen moeten deze afweging in alle gevallen samen met de patiënt maken. Strikte naleving van richtlijnen op basis van louter tumorkenmerken is dan ook ongewenst. Bij verschillende tumorsoorten wordt daarom gekeken naar mogelijkheden van de-escalatie om de morbiditeit die behandeling met zich meebrengt, zo veel mogelijk te beperken. Zo is er bij patiënten met een rectumcarcinoom of een oesofaguscarcinoom veel aandacht voor orgaansparende behandeling, waarbij wordt onderzocht of na bestraling of chemoradiatie een operatie veilig achterwege gelaten kan worden,^{17,18} en wordt bij mannen met prostaatkanker vaker gekozen voor 'watchfull waiting' dan voor onmiddellijke therapie.¹⁹

Bij oudere vrouwen met laagrisico-mammacarcinoom wordt vanuit het TOP-consortium onderzocht of adjuvante therapie veilig achterwege gelaten kan worden op basis van klinisch-pathologische en genetische risicofactoren, met het doel bijwerkingen te voorkomen en kwaliteit van leven te verbeteren. Uiteindelijk verbetert daardoor niet alleen de individuele zorg voor de oudere patiënt, maar wordt ook een maatschappelijke bijdrage geleverd aan kostenbesparing in de zorg.

- Online artikel en reageren op nvtg.nl/D5626
- NKI-AVL, afd. Radiotherapie, Amsterdam: dr. A.N. Scholten, radiotherapeut-oncoloog. UMCG, afd. Medische oncologie, Groningen: dr. C.P. Schröder, internist-oncoloog. UMCU, afd. Epidemiologie, Utrecht: dr. S.G. Elias, epidemioloog. LUMC, afd. Heelkunde, Leiden: dr. G.J. Liefers, chirurg-oncoloog.
- Contact: A. Scholten (a.scholten@nki.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: de TOP-1-studie worden financieel ondersteund door het KWF. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Het registratieteam van Integraal Kankercentrum Nederland verzamelde de gegevens voor de Nederlandse Kankerregistratie.

Aanvaard op 8 april 2021

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2021;165:D5626

Literatuur

1. Verschoor AMF, Kuijter A, Verloop J, et al. Adjuvant systemic therapy in early breast cancer: impact of guideline changes and clinicopathological factors associated with nonadherence at a nation-wide level. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159:357-65. [doi:10.1007/s10549-016-3940-7](https://doi.org/10.1007/s10549-016-3940-7). [Medline](#)
2. Freedman RA, Foster JC, Seisler DK, et al. Accrual of older patients with breast cancer to alliance systemic therapy trials over time: Protocol A151527. *J Clin Oncol.* 2017;35:421-31. [doi:10.1200/JCO.2016.69.4182](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4182). [Medline](#)
3. van de Water W, Kiderlen M, Bastiaannet E, et al. External validity of a trial comprised of elderly patients with hormone receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:dju051. [doi:10.1093/jnci/dju051](https://doi.org/10.1093/jnci/dju051). [Medline](#)
4. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569-75. [doi:10.1001/jama.2011.90](https://doi.org/10.1001/jama.2011.90). [Medline](#)
5. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:297-305. [doi:10.1016/S1470-2045\(13\)70035-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70035-4). [Medline](#)
6. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1303-10. [doi:10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7). [Medline](#)
7. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:3259-65. [doi:10.1200/JCO.2007.11.4991](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.4991). [Medline](#)
8. Marta GN, Macedo CR, Carvalho HA, Hanna SA, da Silva JL, Riera R. Accelerated partial irradiation for breast cancer: systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. *Radiother Oncol.* 2015;114:42-9. [doi:10.1016/j.radonc.2014.11.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.014). [Medline](#)
9. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al; GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010;94:264-73. [doi:10.1016/j.radonc.2010.01.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.014). [Medline](#)
10. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7:73-9. [doi:10.1016/j.prro.2016.09.007](https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.09.007). [Medline](#)
11. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:806-13. [doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.014](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.08.014). [Medline](#)
12. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al; IMPORT Trialists. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390:1048-60. [doi:10.1016/S0140-6736\(17\)31145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31145-5). [Medline](#)
13. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31:2382-7. [doi:10.1200/JCO.2012.45.2615](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2615). [Medline](#)
14. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:266-73. [doi:10.1016/S1470-2045\(14\)71221-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71221-5). [Medline](#)
15. [Verzekerd van Zinnige Zorg: de bijdrage van het programma Zinnige Zorg aan gepast gebruik van het basispakket 2014-2019](#). Den Haag: Algemene Rekenkamer; 13 oktober 2020.
16. Esserman LJ, Yau C, Thompson CK, et al. Use of Molecular Tools to Identify Patients With Indolent Breast Cancers With Ultralow Risk Over 2 Decades. *JAMA Oncol.* 2017;3:1503-10. [doi:10.1001/jamaoncol.2017.1261](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1261). [Medline](#)
17. Noordhoek I, Bastiaannet E, Lujinovic E, et al. The 70-gene signature (MammaPrint) accurately predicts distant breast cancer recurrence risk in patients aged ≥ 70 years from the population-based observational FOCUS cohort (abstract). *Cancer Res.* 2021;81(4 suppl):PS6-06. [doi:10.1158/1538-7445.SABCS20-PS6-06](https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PS6-06)
18. Van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al; IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry

- study. Lancet. 2018;391:2537-45. [doi:10.1016/S0140-6736\(18\)31078-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31078-X). [Medline](#)
19. Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Lagarde SM, et al; SANO-study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial. BMC Cancer. 2018;18:142. [doi:10.1186/s12885-018-4034-1](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4034-1). [Medline](#)
 20. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2016;375:1415-24. [doi:10.1056/NEJMoa1606220](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220). [Medline](#)