



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Coming of age : treatment and outcomes in older patients with breast cancer

Derks, M.G.M.

Citation

Derks, M. G. M. (2018, June 20). *Coming of age : treatment and outcomes in older patients with breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/62859>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/62859>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/62859> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Derks, M.G.M.

Title: Coming of age : treatment and outcomes in older patients with breast cancer

Issue Date: 2018-06-20



APPENDICES

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Onderzoeksprojecten

Dit proefschrift had tot doel meer inzicht te verkrijgen in de benadering van behandeling van ouderen met borstkanker. Daarbij maakten we gebruik van data van twee grote onderzoeksprojecten. Het eerste onderzoeksproject is onderdeel van het internationaal multidisciplinair platform European Registration of Cancer Care (EURECCA) waarin klinici en epidemiologen tot doel hebben om data en kennis van observationele cohorten met elkaar te delen. Binnen het borstkanker project van EURECCA werd data verzameld van vier nationale en één regionale kankerregistratie in Europa (Nederland, België, Ierland, Engeland en een district in Polen). In totaal werden 236,015 patiënten ouder dan 70 jaar met niet-gemetastaseerde borstkanker geïnccludeerd. Van deze patiënten was informatie bekend over tumorkarakteristieken, stadium van ziekte, lokale behandeling (operatie van de borst en oksel, bestraling) en systemische behandeling (hormonale therapie en chemotherapie). Tevens was bekend of patiënten gedurende follow-up overleden waren. Daarnaast is in dit proefschrift gebruik gemaakt van data van de Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) studie. Dit is een internationale gerandomiseerde studie waarin postmenopauzale patiënten met niet-gemetastaseerde borstkanker werden geïnccludeerd tussen 2001 en 2006. De studiepopulatie met 10 jaar follow-up bedroeg 6,120 patiënten. Bij aanvang van de studie werd van deze patiënten informatie verzameld over tumorkarakteristieken, gezondheidsstatus, comorbiditeiten (het hebben van andere ziekten gelijktijdig met borstkanker) en gedurende follow-up werd informatie verzameld over terugkeer van ziekte, behandeling en oorzaak van overlijden.

Deel I: evaluatie van behandeling van ouderen met borstkanker

Hoofdstuk 2 presenteert de data van vijf Europese nationale of regionale kankerregistraties waarin alle oudere patiënten uit de betrokken landen die gediagnosticeerd zijn met borstkanker tussen 2000 en 2013 zijn beschreven. Deze gegevens bieden meer inzicht in de verschillen tussen behandelstrategieën en overlevingscijfers bij ouderen met borstkanker in de landen die vergeleken worden. De opzet van de studie gaf de mogelijkheid om patronen tussen behandelstrategieën en overlevingsuitkomsten nader te bestuderen. De keuze voor een bepaalde behandeling blijkt vaak vooral bepaald te worden door geografische verschillen, zoals verschillen in behandelrichtlijnen per land. Een van de meest opvallende verschillen was wel het verschil in het geven van hormonale therapie bij patiënten met stadium I borstkanker. In Nederland kregen weinig patiënten hormonale therapie, terwijl in alle andere landen verreweg de meeste patiënten wel hormonale therapie kregen. Dit verschil in behandeling wordt verklaard door verschillen in nationale richtlijnen. In de huidige Nederlandse richtlijn wordt hormonale therapie alleen gegeven bij patiënten met slechte prognostische kenmerken zoals lymfekliermetastasen, een hooggradige tumor of een tumor groter

dan 2 cm.¹ In alle andere landen krijgen alle patiënten met een hormoonreceptorgevoelige tumor hormonale therapie. Opmerkelijk genoeg werd er tussen de Nederlandse patiënten met stadium I borstkanker en de andere patiënten met stadium I borstkanker geen onderling verschil in relatieve overleving geobserveerd. Dit suggereert dat hormonale therapie in dit stadium van borstkanker mogelijk weinig toegevoegde waarde heeft en dat er sprake kan zijn van overbehandeling van deze patiënten wanneer zij wel hormonale therapie krijgen.

Ook zien we in dit hoofdstuk een grote variatie tussen de verschillende landen in het wel of niet opereren van de tumor bij ouderen met stadium III borstkanker. Dit verschil bleek het grootst tussen enerzijds Ierland en Engeland (weinig operaties) en anderzijds België (veel operaties). Opvallend genoeg was de relatieve overleving lager in landen waar er minder vaak geopereerd werd. Dit suggereert dat het weglaten van de operatie bij patiënten met stadium III borstkanker kan leiden tot onderbehandeling. Concluderend laat dit hoofdstuk zien dat er sprake is van grote verschillen in behandeling van ouderen met borstkanker tussen verschillende Europese landen. Deze bevindingen van deze internationaal-vergelijkende studie bevestigen het gebrek aan consensus dat er in de medische gemeenschap bestaat over het zo optimaal mogelijk behandelen van ouderen met borstkanker.

In hoofdstuk 3 worden de primaire uitkomsten van de lange termijn follow-up van de TEAM trial beschreven. Deze gerandomiseerde studie vergeleek gedurende vijf jaar de effectiviteit van twee adjuvante hormonale therapieën, exemestaan monotherapie en sequentiële therapie (tamoxifen gedurende twee en half jaar gevolgd door exemestaan gedurende twee en half jaar), bij 6120 postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor gevoelige borstkanker. Na tien jaar follow-up werd tussen de twee behandelarmen geen verschil in ziektevrije overleving geobserveerd. Dit was in lijn met de uitkomsten die werden beschreven na vijf jaar follow-up.² Bij het nader bestuderen van de oorzaak van overlijden werd vastgesteld dat de exemestaan monotherapie leidde tot een lagere borstkankergerelateerde mortaliteit in vergelijking met sequentiële therapie. Dit effect werd echter weer teniet gedaan door een hogere mortaliteit ten gevolge van andere oorzaken van overlijden dan borstkanker in de exemestaan monotherapie-arm. Dit resulteerde in een onderling nauwelijks verschillende algehele overleving tussen de twee behandelarmen. In de literatuur wordt beschreven dat tamoxifen mogelijk een cardiovasculair beschermend effect hebben en om deze reden bijdragen aan een lagere andere oorzaak van overlijden bij patiënten met borstkanker.³ Om deze reden zou tamoxifen mogelijk een waardevolle behandeling zijn bij patiënten met een laag risico borstkanker en een hoog cardiovasculair risico. Dit is een veel gevallen van toepassing op de oudere patiënt.

In hoofdstuk 4 wordt het fysiek herstel beschreven van postmenopauzale patiënten uit de TEAM-trial na het ondergaan van chirurgie en gedurende hormonale therapie waarbij

gebruik werd gemaakt van twee parameters van fysiek functioneren. In tegenstelling tot patiënten jonger dan 70 jaar, herstelden patiënten ouder dan 70 jaar niet meer tot hun fysieke niveau van voor de operatie. Een gevolg van fysieke achteruitgang bij ouderen kan zijn dat zij niet meer in staat zijn om zelfstandig te functioneren en dit kan invloed hebben op de kwaliteit van leven. Het is daarom van groot belang dat fysiek functioneren als uitkomst wordt beschreven in klinische studies teneinde oudere patiënten in de toekomst beter te informeren en een betere behandelkeuze te kunnen maken.

Deel II: Prognose van borstkanker in de aanwezigheid van andere oorzaken van overlijden

In het tweede deel van dit proefschrift kijken we verder naar de prognose van borstkanker wanneer ook andere oorzaken van overlijden een rol spelen. In hoofdstuk 5 wordt de invloed van leeftijd op borstkankergelateerde sterfte en andere sterfteoorzaken onderzocht tien jaar na de diagnose van borstkanker bij patiënten die deelnamen aan de TEAM trial. Hierbij werd gebruik gemaakt van de Fine and Gray regressieanalyse om de invloed van andere oorzaken van overlijden mee te nemen in de schatting van de prognose. Bij oudere patiënten was de borstkankerspecifieke mortaliteit hoger dan bij jongere patiënten, ondanks de tevens hogere mortaliteit aan andere oorzaken dan borstkanker. Hoofdstuk 6 geeft meer inzicht in de rol van comorbiditeiten op borstkankerspecifieke mortaliteit en mortaliteit ten gevolge van andere oorzaken dan borstkanker tien jaar na diagnose. Ondanks de toename van het aantal comorbiditeiten en toename van de leeftijd daalde de borstkankergelateerde sterfte niet. Bij patiënten ouder dan zeventig jaar zonder comorbiditeiten was de borstkankergelateerde sterfte zelfs hoger dan bij jonge patiënten zonder comorbiditeiten. Zowel hoofdstuk 5 als hoofdstuk 6 tonen aan dat het kiezen van de juiste behandeling voor de juiste patiënt een klinische uitdaging is, waarbij zowel onderbehandeling als overbehandeling belangrijke valkuilen zijn. In voorspellingsmodellen voor de behandeling van borstkanker is het derhalve van groot belang om bij de prognose van borstkankergelateerde sterfte tevens rekening te houden met andere oorzaken van sterfte.

Deel III: Van onderzoek naar de klinische praktijk: verbetering van methodologie in studies in oudere patiënten

In het derde gedeelte van dit proefschrift onderzochten we enkele innovatieve methoden waarmee we inzichten over ziekte en gezondheid bij oudere patiënten met borstkanker beter in kaart konden brengen. In hoofdstuk 7 werd licht geworpen op de definitie van succesvol ouder worden zoals deze in de academische wereld steeds meer gebruikt wordt. Hierbij werd gebruik gemaakt van een citation network analysis om de literatuur hierover verder in kaart te brengen. Aan de hand van deze analyse werden twee afzonderlijke citation networks gevonden die onderling heel verschillende definities van succesvol ouder worden blijken te hanteren. Het eerste netwerk richt zich met name op succesvol ouder worden vanuit

het perspectief van de oudere persoon zelf, terwijl het tweede netwerk zich meer richt op objectieve metingen van ouder worden zoals dat gedefinieerd wordt door onderzoekers. Deze bevindingen benadrukken dat het concept succesvol ouder worden erg afhankelijk is van het diegene die dit beoordeelt; de oudere patiënt vanuit het eigen perspectief als insider versus de onderzoeker vanuit het outsider perspectief.

In hoofdstuk 8 maakten we gebruik van het Aalen Additive Hazards model naast het traditionele Cox regressiemodel om de meerwaarde van absolute uitkomstmaten naast het gebruik van relatieve uitkomstmaten te onderzoeken. In dit hoofdstuk onderzochten we de invloed van leeftijd, tumorgrootte en lymfeklierstadium op borstkankerspecifieke overleving. De resultaten laten zien dat het effect van leeftijd op borstkankerspecifieke sterfte in subgroepen met verschillende prognostische kenmerken afhankelijk is van het additieve of relatieve model. Dit kan verklaard worden door het onderliggende baseline-risico op borstkankerspecifieke sterfte. Omdat ouderen een hoger risico hebben op sterfte dan jongere patiënten is het van belang ook het absolute risico van risicofactoren te rapporteren.

In hoofdstuk 9 introduceren we ten slotte een nieuw eindpunt voor de evaluatie van uitkomsten in klinische studies van ouderen. Het doel van artsen en patiënten is niet om alleen de lengte van leven maar ook om de kwaliteit van leven zo veel mogelijk te verbeteren. Huidige primaire eindpunten in kankerstudies richten zich met name op de lengte van leven. Vragenlijsten naar de kwaliteit van leven meten dit concept veelal als een optelsom van verschillende domeinen van functioneren die zijn vastgesteld door onderzoekers (zoals fysiek functioneren, cognitief functioneren en sociaal functioneren). Echter, de kwaliteit van leven zoals die ervaren wordt door het individu is evenzeer erg afhankelijk van iemands eigen gedachten, gevoelens en voorkeuren. De eindpunten die worden gepresenteerd in hoofdstuk 9 omvatten zowel de lengte van leven als de kwaliteit van leven en maken ook gebruik van het perspectief van de patiënt ten aanzien van de kwaliteit van leven. Dat gebeurt door een combinatie van het meten van de subjectieve geluksbeleving en de tevredenheid met het leven enerzijds en de objectieve meting van de overlevingskansen anderzijds. Deze twee maten worden vervolgens gecombineerd tot één eindpunt om aldus zo gebalanceerd mogelijk de voordelen en nadelen van een behandeling te kunnen vaststellen.

DISCUSSIE

ADVIEZEN VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

Balanceren tussen overbehandeling en onderbehandeling

De scheidslijn tussen onderbehandeling en overbehandeling bij ouderen met borstkanker is erg dun. Hoofdstuk 2 liet voorbeelden van beide situaties zien. Allereerst is er een groep

oudere patiënten die een laag risico heeft op het ontwikkelen van een (afstands-)recidief en het overlijden aan borstkanker. Daarnaast heeft deze groep op basis van haar leeftijd een hoger risico op het overlijden aan andere oorzaken dan borstkanker zelf. In deze groep patiënten zou de toegevoegde waarde van adjuvante hormonale therapie beperkt kunnen zijn. Dit wordt ook ondersteund door de bevindingen in hoofdstuk 2: ondanks de grote variatie in het voorschrijven van hormonale therapie tussen de verschillende landen was de relatieve overleving in al deze landen niettemin betrekkelijk gelijk en in alle gevallen hoger dan 95 procent. Helaas is er weinig direct bewijs beschikbaar dat deze bevinding kan ondersteunen. Een population-based studie in Denemarken identificeerde een subgroep van oudere patiënten met een laag risico op borstkanker die niet werd behandeld met adjuvante hormonale therapie maar tevens geen hoger risico bleek te hebben op sterfte in vergelijking met andere onderzochte groepen.⁴ Recent werd een Zweedse trial opnieuw geanalyseerd waarin het al dan niet toedienen van tamoxifen onderling vergeleken werd. In deze analyse konden de onderzoekers een groep definiëren met een uitzonderlijk laag risico op borstkanker, waarbij tamoxifen geen verbetering gaf in overlijden aan borstkanker gedurende twintig jaar follow-up.⁵ Terwijl de voordelige effecten van adjuvante hormonale therapie in deze groep worden overschat, worden de bijwerkingen veelal juist onderschat. Tamoxifen verhoogt het risico op trombo-emboliën en wordt tevens geassocieerd met verslechtering van de cognitieve functie en een verhoogd risico op depressie.^{2,6,7} Aromatase-inhibitors zijn geassocieerd met artralgiën en osteoporose. In een kwetsbare oudere populatie kunnen deze bijwerkingen zelfs versterkt aanwezig zijn en kan dit leiden tot een verlies van zelfstandigheid en een vermindering van de kwaliteit van leven. Bij oudere patiënten met een laag risico op borstkanker wegen de voordelige effecten van adjuvante hormonale therapie daarom wellicht niet op tegen de nadelige effecten.

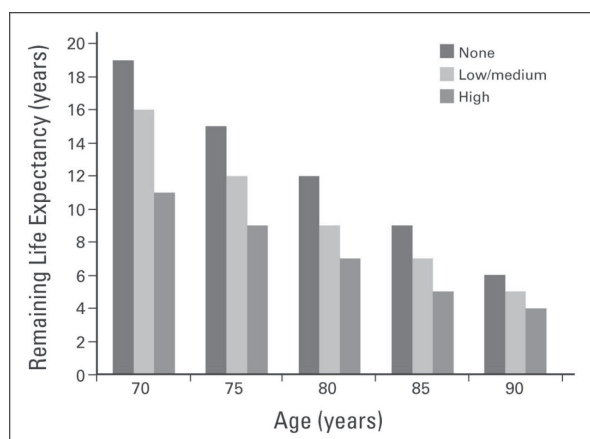
Daarnaast is er een groep oudere patiënten met slechte prognostische kenmerken die een hoog risico heeft op het ontwikkelen van een (afstands-)recidief en het overlijden aan borstkanker. In deze groep patiënten kan onderbehandeling een rol spelen. In hoofdstuk 2 beschrijven we patiënten met stadium III borstkanker waarbij in sommige landen een aanzienlijk deel van deze patiënten geen operatie krijgt en enkel behandeld wordt met primaire hormonale therapie. In deze landen wordt ook een lagere relatieve overleving geobserveerd. In toenemende mate komt er wetenschappelijk bewijs beschikbaar dat primaire hormonale therapie leidt tot slechte locoregionale controle van de tumor: een meta-analyse van gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde klinische studies laat zien dat het chirurgisch verwijderen van de tumor in vergelijking met het geven van primaire hormonale therapie leidt tot betere locoregionale controle van de ziekte en waarschijnlijk ook een betere overleving geeft bij patiënten met een levensverwachting van langer dan vijf jaar.⁸ Om die reden adviseert de internationale vereniging voor geriatrische oncologie (SIOG) dan ook om primaire hormonale therapie alleen toe te passen bij patiënten die om wat

voor reden ook geen operatie kunnen ondergaan of een zeer beperkte levensverwachting hebben.⁹ Vrouwen die de leeftijd van 75 jaar bereiken hebben intussen nog een gemiddelde levensverwachting van 13 jaar.¹⁰ Daarom is het aannemelijk dat in landen als Engeland en Ierland, waarbij tot 39 procent van de patiënten behandeld werd met primaire hormonale therapie, er sprake is van onderbehandeling. Daarnaast werd in hoofdstuk 2 ook duidelijk dat er geen internationale consensus bestaat over het al dan niet geven van chemotherapie bij ouderen met borstkanker. In Nederland wordt een bovenste leeftijdsgrens van 70 jaar aangehouden voor het geven van chemotherapie, waardoor in ons land aan deze groep veel minder chemotherapie gegeven wordt dan in andere landen.¹ Deze leeftijdsgrens zou weleens kunnen leiden tot onderbehandeling, omdat de levensverwachting van een deel van deze patiënten inmiddels zo hoog is dat zij wel degelijk voordeel kunnen hebben van chemotherapie. Zeker de gezonde oudere patiënt, zoals beschreven in hoofdstuk 5 en 6, zou hierdoor een lagere borstkankerspecifieke overleving kunnen hebben. Helaas is er weinig klinisch bewijs beschikbaar voor de effectiviteit, haalbaarheid en toxiciteit van chemotherapie bij ouderen met borstkanker. Slecht één gerandomiseerde klinische studie includeerde ook oudere patiënten met borstkanker (ouder dan 65 jaar, goede performance-scores en zonder orgaanfalen) en vergeleek standaard chemotherapie (cyclofosfamide, methotrexaat en fluorouracil (CMF) of cyclofosfamide en doxorubicine) met capecitabine. Deze studie toonde betere uitkomsten aan voor ziekterugkeer en -overleving in de standaardgroep. In beide behandelarmen ervoer een substantieel percentage van de patiënten bijwerkingen, was er noodzaak tot het verlagen van de doseringen of werd de chemotherapie voortijdig gestaakt.¹¹ Een recent ontwikkeld voorspellingsmodel voor het optreden van toxiciteit bij chemotherapie bij ouderen met kanker zou behulpzaam kunnen zijn bij het selecteren van patiënten die naar verwachting maar weinig bijwerkingen zullen ervaren.¹²

Een grotere rol voor levensverwachting

Om overbehandeling en onderbehandeling te verminderen zou behandeling zich meer moeten richten op de wensen en behoeften van oudere patiënten. Het doel van veel behandelingen is het voorkomen van terugkeer of metastasering van borstkanker in de toekomst. In klinische studies wordt de effectiviteit van behandeling van borstkanker wordt vaak gemeten over een periode van vijf jaar na het starten van behandeling. Daarom is het van groot belang om hierbij de levensverwachting in te schatten. Bij oudere patiënten is borstkanker vaak niet de enige ziekte die de levensverwachting bepaalt. Er is een grote mate van heterogeniteit in de gezondheid van ouderen, en kalenderleeftijd alleen levert geen goede voorspelling op van de levensverwachting. Dit wordt geïllustreerd in Figuur 1 waaruit blijkt dat de levensverwachting, naast de variabele leeftijd, ook deels bepaald wordt door het aantal comorbiditeiten.¹³ Er zijn verschillende online hulpmiddelen beschikbaar om een realistische inschatting van de levensverwachting te kunnen maken.¹⁴ Een overzicht van deze tools is te vinden op de website www.eprognosis.com. In deze tools worden

variabelen als comorbiditeit, kwetsbaarheid en subjectieve gezondheid meegenomen als voorspellers van de levensverwachting. De SIOG raadt aan om een geriatrisch assessment te verrichten bij alle ouderen met kanker.^{9,15} Op dit moment is er nog een te grote variatie in de verschillende vragenlijsten en metingen die onderdeel zijn van een geriatrisch assessment.¹⁵ Desalniettemin hebben verschillende studies aangetoond dat een geriatrisch assessment wel degelijk behulpzaam is in het voorspellen van toxiciteit, borstkanker specifieke overleving en levensverwachting.¹⁶ Er er ook literatuur die kritisch staat ten opzichte van het gebruik van modellen voor het voorspellen van de levensverwachting. Recent gepubliceerd werk door Kusumastuti en collega's laat zien dat de toegevoegde waarde van geriatrische indicatoren als toevoeging op de kalenderleeftijd om sterfte te voorspellen bij ouderen beperkter wordt naarmate de leeftijd hoger wordt.¹⁷ Blijkbaar leidt het proces van veroudering op hoge leeftijd tot een intrinsieke biologische kwetsbaarheid en is klinisch zichtbare aanwezigheid of afwezigheid van kwetsbaarheid of veroudering niet langer van invloed op de leeftijdsverwachting. Dit is ook zichtbaar in Figuur 1,¹³ waarin de variatie in levensverwachting op basis van aantal comorbiditeiten afneemt met het toenemen van de leeftijd. Dit is met name zichtbaar in de patiënten ouder dan 85 jaar. Wanneer we deze bevindingen extrapoleren naar de behandeling van borstkanker zouden we ons kunnen afvragen of er niet een bepaalde maximumleeftijd is waarop invasieve behandelingen zoals chemotherapie niet langer gegeven moeten worden, zelfs wanneer er geen sprake is van klinische tekenen van kwetsbaarheid of comorbiditeit.



Figuur 1. Geschatte levensverwachting op basis van leeftijd en niveau van comorbiditeit (geen, laag/gemiddeld, hoog). Aangepast van Muss et al.¹³

Houdt rekening met andere oorzaken van overlijden bij het schatten van de prognose van borstkanker

Om de keuze tot behandeling te maken zal naast het schatten van de levensverwachting ook een schatting van de borstkankerprognose gemaakt moeten worden. Predictiemedellen die nu beschikbaar zijn voor het schatten van prognose van borstkanker en het effect van behandeling, zoals Adjuvant!Online en PREDICT, zijn niet gevalideerd in de oudere populatie. Tevens worden daarin geen geriatrische parameters meegenomen. Drie validatiestudies met een Nederlandse population-based dataset met oudere patiënten met borstkanker hebben aangetoond dat beide predictiemedellen een overschatting gaven van borstkankerspecifieke sterfte en het effect van verschillende behandelingen op borstkankerspecifieke sterfte.¹⁸⁻²⁰ Een goede verklaring voor deze overschatting is het feit dat beide modellen geen rekening houden met mortaliteit ten gevolge van andere oorzaken dan borstkanker. Beide predictiemedellen zijn derhalve niet bruikbaar voor de oudere patiënt met borstkanker. Het is daarom van groot belang dat er een voorspellingsmodel wordt ontwikkeld dat gericht is op en gevalideerd wordt in bij oudere patiënten met borstkanker, waarbij tevens rekening wordt gehouden met andere oorzaken van overlijden en waarbij naast borstkankergerelateerde uitkomsten ook uitkomsten als het fysiek en cognitief functioneren worden meegenomen.

In het afgelopen decennium is er veel onderzoek gedaan naar de rol van genetisch profileren teneinde de prognose en waarde van adjuvante behandelingen beter te voorspellen. In 2016 zijn de onderzoeksresultaten van de Microarray in Node-Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy (MINDACT) trial gepubliceerd. Met behulp van het genetisch profileren van de tumor met de 70-gene signature test (Mammaprint) werd bij patiënten een hoog klinisch risico op het terugkeren van de ziekte maar een laag genetisch risico chemotherapie veilig achterwegen gelaten kon worden.²¹ Helaas includeerde de MINDACT trial geen patiënten ouder dan 70 jaar en daarom zijn deze uitkomsten niet eenvoudig te vertalen naar de oudere populatie met borstkanker. Dit genetisch profileren zou heel behulpzaam kunnen zijn in de afweging van het al dan niet geven van chemotherapie bij ouderen met borstkanker.

ADVIEZEN VOOR ONDERZOEK BIJ OUDEREN MET BORSTKANKER

Includeer patiënten in studies die representatief zijn voor de populatie die behandeld gaat worden

In de afgelopen jaren is steeds duidelijker geworden dat de effectiviteit van behandelingen zoals die beschreven wordt in klinische trials niet bereikt wordt in maar in beperkte mate van toepassing is op de alledaagse klinische praktijk.²² Trials gericht op kanker worden uitgevoerd in een zeer gecontroleerde, kunstmatige omgeving waarbij er sterke selectie is van overwegend jonge patiënten die naast deze ziekte weinig andere ziekten hebben.²³

Deze omstandigheden zijn niet representatief voor de klinische praktijk waarbij ouderen vaak een groot deel van de patiëntenpopulatie beslaan.²⁴ Daarom zouden klinische trials in de toekomst patiënten moeten selecteren die meer representatief zijn voor de populatie waarbij de behandeling gegeven gaat worden. Om deze reden heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration een richtlijn uitgebracht om klinische trials aan te moedigen om ook patiënten ouder dan 75 jaar te includeren in studies naar ziekten die veel voorkomen bij ouderen.²² Ondanks aanmoedigingen van overheidsinstellingen en internationale onderzoeksorganisaties blijkt het lastig te zijn om ouderen in klinische studies te includeren.⁹ Waarschijnlijk is het voor artsen ook niet altijd even vanzelfsprekend om kwetsbare oudere patiënten te includeren in studies naar nieuwe medicijnen waarvan de effectiviteit en toxiciteit nog niet geheel bekend zijn. Om deze redenen zal het 'level A' bewijs voor behandeling van ouderen met kanker schaars blijven.

Om het evidence based behandelen van ouderen met kanker te verbeteren verdient het aanbeveling om meer gebruik te maken van observationele studies. Observationele data zijn immers meer representatief voor de algemene, oudere populatie en de klinische praktijk. Om bias ten gevolge van confounding by indication te voorkomen bij het vergelijken van behandelstrategieën moeten adequate epidemiologische methoden toegepast worden.²⁵ Helaas hebben in het verleden veel observationele studies inadequate methoden gebruikt waarbij onjuiste conclusies zijn getrokken die op hun beurt hebben geleid tot een lagere geloofwaardigheid van dit soort studies.²⁶ Wanneer een studie voldoet aan bepaalde assumpties kan de instrumentele variabele-methode gebruikt worden in observationele studies om valide uitspraken te doen over de effectiviteit van behandeling.²⁵ Om deze methode toe te passen zijn grote datasets, zoals bijvoorbeeld data van de kankerregistraties, nodig met goede kwaliteit van data. Om data van verschillende kankerregistraties zinvol te kunnen vergelijken moet aan een aantal voorwaarden voldaan worden, zoals het gebruik van eenduidige definities voor de gebruikte variabelen en een beperkt percentage aan missende data. Daarnaast is het belangrijk om ook data te verzamelen over de algemene gezondheid van de patiënt, zoals bijvoorbeeld comorbiteiten en het gebruik van medicatie (polyfarmacie). Op deze manier kan een beter inzicht verkregen worden in de interactie tussen kanker en andere ziekten en aspecten van de gezondheid.

Gebruik maken van relevante eindpunten voor ouderen

In klinische trials in kankeronderzoek wordt gebruik gemaakt van tumorerelateerde eindpunten om de farmacologische of biologische effectiviteit van het nieuwe medicijn te meten. Deze aanpak heeft geresulteerd in eindpunten als progressievrije overleving, ziektevrije overleving en pathologische complete respons.²⁷ Klinische trials zouden zich echter niet enkel moeten richten op het behandelen van de tumor, maar ook de bredere aspecten van het effect van behandeling moeten meenemen. Voor patiënten zijn immers zowel de lengte

van leven als de kwaliteit van leven relevante aspecten van de behandeling. Met name bij jongere patiënten is lengte van leven mogelijk belangrijker dan kwaliteit van leven, maar met het toenemen van de leeftijd verschuift afweging meer en meer in de richting van de kwaliteit van leven.²⁸

In de evaluatie van de gezondheidszorg is er een toenemend besef dat medisch onderzoek resultaten uitkomsten moet opleveren die relevant zijn voor patiënten en de behandelaar. In een toonaangevende publicatie van Michael Porter in 2010 gaf hij aan dat ‘value should always be defined around the customer’.²⁹ Middels deze publicatie introduceerde hij het begrip ‘value based healthcare’ wat nu in toenemende mate in ziekenhuizen wereldwijd wordt toegepast. Er wordt nu meer nadruk gelegd op deze zogenoemde patient reported outcomes zoals fysiek functioneren, symptomen en kwaliteit van leven om de kwaliteit van zorg te meten.³⁰ Deze manier van het meten van uitkomsten moet ook zijn vertaalslag vinden naar klinisch onderzoek in de geriatrische oncologie.³¹ De waarde van behandeling moet niet alleen gedefinieerd worden door effectiviteit op de tumor maar zou ook de ervaring van patiënten die dit middel gebruiken moeten omvatten.

Uiteindelijk streven artsen en patiënten er naar om zowel lengte van leven als kwaliteit van leven te optimaliseren. In klinisch onderzoek naar ouderen met borstkanker zou deze beide aspecten als het eindpunt van de studie zichtbaar moeten zijn. Patiëntgerelateerde uitkomsten zoals functionele status, cognitieve status en symptomen kunnen hierin bijdragen. Onderzoekers en artsen moeten zich ervan bewust zijn dat functionele uitkomsten niet geïnterpreteerd moeten worden als adequate maat voor de kwaliteit van leven. Want, zoals beschreven in hoofdstuk 9, is kwaliteit van leven evenzeer afhankelijk van iemand individuele voorkeuren, verlangens en behoeften en dit is niet altijd rechtstreeks gerelateerd aan iemands mate van fysiek functioneren. In hoofdstuk 9 hebben we daarom een nieuw eindpunt voorgesteld dat zowel recht doet aan de lengte van leven als aan de kwaliteit van leven. Dit nieuwe eindpunt willen we graag zo snel mogelijk introduceren en valideren in één van de huidige of toekomstige studies over ouderen met kanker.

Ontwikkelen van een predictiemodel voor ouderen met kanker

De Climb Every Mountain Study is een observationele cohortstudie waarin patiënten ouder dan 70 jaar met niet gemetastaseerde borstkanker zijn geïnccludeerd. Daarnaast werd in 2014 de Prospective Registration of Issues in Metastatic Breast Cancer (PRIME) studie gestart, waarbij vrouwen ouder dan 70 jaar met gemetastaseerde borstkanker zijn geïnccludeerd. Beide studies hebben data verzameld over geriatrische parameters, tumor-karakteristieken en niveau van functioneren bij aanvang van de studie en gedurende de follow-up. In de komende jaren zullen de data van beide studies compleet worden en zal dit ons naar verwachting meer inzicht geven in het verloop in de behandeling en in verschil-

lende domeinen van het functioneren bij ouderen met borstkanker. Tevens is er een nieuw onderzoeksproject gestart waarbij data uit bovenstaande studies geïntegreerd worden met data van andere studies met het doel om een predictiemodel te creëren voor ouderen met borstkanker (Prediction of Outcome, Risk of Toxicity and quality of life in older patients TReaTed for breast cancer, PORTRET studie). In dit voorspellingsmodel zullen geriatrische indicatoren gecombineerd worden met reeds bekende prognostische factoren om uitkomsten met betrekking tot kanker, alsmede de kans op overleving en de kwaliteit van leven beter te kunnen voorspellen voor elke individuele patiënt.

Concluderend kunnen we stellen dat borstkanker, net als vele andere ziekten, een ziekte is die hoort bij het ouder worden. Dit zal in de nabije toekomst leiden tot een groei van het aantal ouderen met borstkanker voor wie nu nog geen optimale behandeling beschikbaar is. Het is daarom belangrijk dat zowel studies als predictiemodellen beter gaan aansluiten op de behoeften en wensen van oudere patiënten. Binnenkort zullen de data van enkele belangrijke studies klaar zijn voor analyse. Hiermee wordt de basis gelegd voor een nieuw predictiemodel dat specifiek gericht is op ouderen met borstkanker en dat eraan zal bijdragen dat de behandeling van deze groep patiënten sterk kan worden verbeterd.

REFERENTIES

1. NABON. Richtlijn Mammacarcinoom versie 2.0. 2012; www.oncoline.nl/mammacarcinoom. Accessed 10/4/2013, 2013.
2. van de Velde CJH, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;377(9762):321-331.
3. Khosrow-Khavar F, Fillion KB, Al-Qurashi S, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(3):487-496.
4. Christiansen P, Bjerre K, Ejlersen B, et al. Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(18):1363-1372.
5. 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 oncology*. 2017;3(11):1503-1510.
6. Boele FW, Schilder CM, de Roode ML, Deijen JB, Schagen SB. Cognitive functioning during long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(1):17-25.
7. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *JClinOncol*. 2010;28(8):1294-1300.
8. Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: cochrane review. *BrJCancer*. 2007;96(7):1025-1029.
9. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*. 2012;13(4):e148-e160.
10. Life expectancy at 75. 2017. data.gov.uk. Accessed 30-11-2017.
11. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *NEnglJMed*. 2009;360(20):2055-2065.
12. Hurria A, Mohile S, Gajra A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2366-2371.
13. Muss HB. Adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer: who and what? *JClinOncol*. 2014;32(19):1996-2000.
14. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW, Smith AK. Prognostic indices for older adults: a systematic review. *Jama*. 2012;307(2):182-192.
15. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *JClinOncol*. 2014;32(24):2595-2603.
16. Li D, de Glas NA, Hurria A. Cancer and Aging: General Principles, Biology, and Geriatric Assessment. *Clinics in geriatric medicine*. 2016;32(1):1-15.

17. Kusumastuti S, Gerds TA, Lund R, Mortensen EL, Westendorp RGJ. Discrimination ability of co-morbidity, frailty, and subjective health to predict mortality in community-dwelling older people: Population based prospective cohort study. *European journal of internal medicine*. 2017;42:29-38.
18. de Glas NA, van de Water W, Engelhardt EG, et al. Validity of Adjuvant! Online program in older patients with breast cancer: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):722-729.
19. de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *British journal of cancer*. 2016.
20. van Maaren MC, van Steenbeek CD, Pharoah PDP, et al. Validation of the online prediction tool PREDICT v. 2.0 in the Dutch breast cancer population. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;86:364-372.
21. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):717-729.
22. Herrera AP, Snipes SA, King DW, Torres-Vigil I, Goldberg DS, Weinberg AD. Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change. *American journal of public health*. 2010;100 Suppl 1:S105-112.
23. Singal AG, Higgins PD, Waljee AK. A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clinical and translational gastroenterology*. 2014;5:e45.
24. Dunn C, Wilson A, Sitas F. Older cancer patients in cancer clinical trials are underrepresented. Systematic literature review of almost 5000 meta- and pooled analyses of phase III randomized trials of survival from breast, prostate and lung cancer. *Cancer epidemiology*. 2017;51:113-117.
25. Vandembroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet*. 2004;363(9422):1728-1731.
26. de Glas NA, Kiderlen M, de Craen AJ, et al. Assessing treatment effects in older breast cancer patients: systematic review of observational research methods. *Cancer TreatRev*. 2015;41(3):254-261.
27. Wildiers H, Mauer M, Pallis A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer-alliance for clinical trials in oncology-international society of geriatric oncology position article. *JClinOncol*. 2013;31(29):3711-3718.
28. Meropol NJ, Egleston BL, Buzaglo JS, et al. Cancer patient preferences for quality and length of life. *Cancer*. 2008;113(12):3459-3466.
29. Porter ME. What is value in health care? *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2477-2481.
30. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making Patients and Doctors Happier - The Potential of Patient-Reported Outcomes. *The New England journal of medicine*. 2017;377(14):1309-1312.
31. Wildiers H, Mauer M, Pallis A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer--Alliance for Clinical Trials in Oncology--International Society Of Geriatric Oncology position article. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3711-3718.

