

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/26908> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Water, Willemien van de

Title: Management of elderly patients with breast cancer towards evidence based medicine

Issue Date: 2014-06-12

A p p e n d i c e s

Nederlandse samenvatting

Willemien van de Water

Introductie

Dit proefschrift maakt deel uit van het FOCUS-onderzoek (Female breast cancer in the elderly; Optimizing Clinical guidelines USING clinico-pathological & molecular data), wat gerealiseerd is middels een programmasubsidie van het Koningin Wilhelmina Fonds. Het doel van het FOCUS-onderzoek is om de behandeling en uitkomsten van oudere patiënten met borstkanker te verbeteren. Waarom onderzoek doen bij ouderen, en in het bijzonder bij oudere vrouwen met borstkanker? Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen en meer dan 40% van de borstkankerpatiënten is 65 jaar of ouder ten tijde van diagnose^{1,2}. Hoewel oudere borstkankerpatiënten in meerdere opzichten verschillen van jongere patiënten, zijn er geen leeftijdsspecifieke richtlijnen voor de behandeling van oudere patiënten. Omdat er tot voor kort nauwelijks onderzoek verricht werd in deze grote en groeiende groep patiënten, is het dus onduidelijk hoe deze patiënten behandeld moeten worden.

Doel van het proefschrift

Het doel van dit proefschrift is de zorg te verbeteren voor oudere patiënten met borstkanker, door het gebrek aan bewijs voor behandeling te kwantificeren, de borstkankeroverleving van oudere patiënten te onderzoeken en leeftijdsspecifieke effecten van verschillende behandelingen te evalueren.

Gebruikte cohorten

Voor dit proefschrift zijn verschillende observationele patiëntcohorten samengesteld. Ook is gebruik gemaakt van gegevens van patiënten die deelnamen aan een grote klinische trial.

FOCUS-cohort

Data uit het FOCUS-cohort zijn gebruikt in hoofdstuk 2, 3 en 7. Het FOCUS-cohort is een observationeel cohort van alle vrouwen in de regio West van het Integraal Kankercentrum Nederland, die tussen 1997 en 2004 gediagnosticeerd werden met borstkanker en 65 jaar of ouder waren ten tijde van de diagnose. In totaal werden 3.762 patiënten geïncludeerd. Middels statusonderzoek werden gedetailleerde gegevens verzameld over tumor-, patiënt- en behandelkarakteristieken, alsook follow-up en overleving.

Nederlandse Kankerregistratie cohort

Data van dit cohort zijn gebruikt in hoofdstuk 4. De Nederlandse Kankerregistratie verzamelt gegevens over de diagnose, staging en behandeling van alle patiënten met kanker in Nederland. In totaal werden 31.520 vrouwen geïncludeerd die tussen 2005 en 2008 gediagnosticeerd werden met vroeg stadium borstkanker, en ten tijde van diagnose jonger waren dan 65 jaar of ouder dan 75 jaar.

TEAM trial

Data van de TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) trial zijn gebruikt in hoofdstuk 3, 5, 6 en 9. De TEAM trial is een fase-3 studie in 9 landen, waarin tussen 2001 en 2006 9.766 borstkankerpatiënten gerandomiseerd werden voor twee verschillende vormen van endocriene therapie. Patiënten ontvingen 5 jaar exemestaan, of 2.5 jaar tamoxifen gevolgd door 2.5 jaar exemestaan. Postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve tumoren zonder afstandsmetastasen, die lokale therapie hadden afgerond, werden geïncludeerd.

Standaard zorg- en oncogeriatrische zorg cohort

Data van dit cohort zijn gebruikt in hoofdstuk 10. Voor het standaard zorg cohort werden gegevens gebruikt van alle vrouwen van 70 jaar en ouder die tussen 2008 en 2011 werden gediagnosticeerd met een primair gemetastaseerd mammacarcinoom in de regio West van het Integraal Kankercentrum Nederland (n=104). Vergelijkbare criteria werden toegepast voor inclusie in het oncogeriatrische zorg-cohort; vrouwen van 70 jaar en ouder die tussen 2003 en 2011 in het H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute in Tampa (Florida, Verenigde Staten) werden gediagnosticeerd met een primair gemetastaseerd mammacarcinoom, werden geïncludeerd (n=42). Middels statusonderzoek werden gedetailleerde gegevens verzameld over tumor-, patiënt- en behandelkarakteristieken, alsook follow-up en overleving.

Overzicht van het beschreven onderzoek

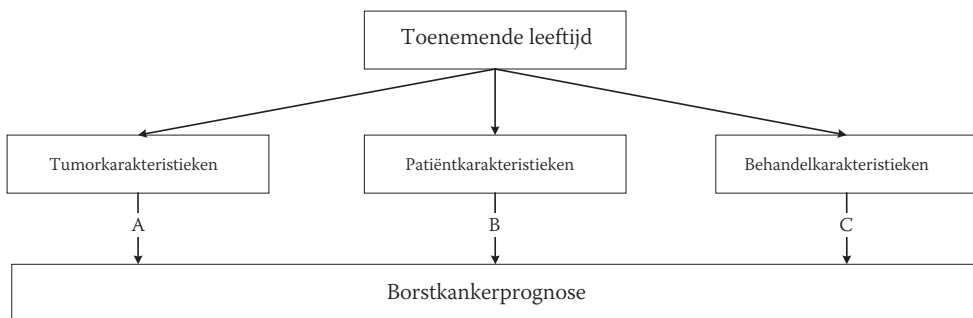
Beperkte bewijsvoering voor de behandeling van oudere borstkankerpatiënten

Dit proefschrift bestaat uit drie delen; in het eerste deel wordt aangetoond dat de behandeling van borstkanker bij ouderen non-evidence based is. In hoofdstuk 2 wordt beschreven dat de meeste ouderen worden uitgesloten van deelname aan klinische trials. Voor borstkankerpatiënten van 65-75 jaar hangt het af van hun patiëntkarakteristieken hoe vaak zij worden uitgesloten van klinische trials waarop behandelrichtlijnen zijn gebaseerd. Borstkankerpatiënten van 75 jaar of ouder daarentegen worden alleen op basis van kalenderleeftijd uitgesloten van deelname aan de meerderheid van de klinische trials. In hoofdstuk 3 wordt onderzocht in hoeverre oudere borstkankerpatiënten in een klinische trial geselecteerd zijn ten opzichte van oudere borstkankerpatiënten in de algemene bevolking. Met name patiënten van 75 jaar of ouder die geïncludeerd worden in een klinische trial, zijn gezonder en hebben derhalve een betere algemene overleving dan hun leeftijdsgenoten in de algemene bevolking. Trialresultaten die zijn gebaseerd op een selecte groep ouderen zijn dus mogelijk niet extrapoleerbaar naar oudere borstkankerpatiënten in de algemene bevolking. Dit wordt bevestigd in hoofdstuk 4, waarin aangetoond wordt dat het naleven van behandelrichtlijnen die grotendeels zijn gebaseerd op klinische trials, niet geassocieerd is met een betere overleving van oudere borstkankerpatiënten.

Oudere borstkankerpatiënten hebben een slechtere prognose

In het tweede deel van dit proefschrift wordt de prognose van oudere borstkankerpatiënten onderzocht. Het is een veel gehoorde opvatting dat borstkanker bij ouderen een minder grote bedreiging voor de gezondheid vormt in vergelijking met borstkanker bij jongere vrouwen. De prognose van oudere postmenopauzale borstkankerpatiënten blijkt echter slechter te zijn dan die van jongere patiënten. In hoofdstuk 5 worden de doodsoorzaken onderzocht van postmenopauzale patiënten die participeerden in de TEAM trial. Zoals verwacht neemt met het stijgen van de leeftijd de kans toe om te overlijden aan niet aan borstkanker gerelateerde oorzaken. Oudere patiënten hebben echter ook een grotere kans te overlijden aan borstkanker. In hoofdstuk 6 wordt de associatie tussen leeftijd en het optreden van een borstkankerrecidief onderzocht. De slechtere prognose van oudere patiënten wordt in deze studie bevestigd; het risico op afstandsmetastasen neemt toe met het stijgen van de leeftijd. Omdat in het eerste deel van dit proefschrift wordt gesteld dat resultaten uit een klinische trial niet altijd van toepassing zijn op oudere patiënten uit de algemene bevolking, wordt in hoofdstuk 7 de relatie tussen leeftijd en borstkankerprognose ook onderzocht in een cohort oudere borstkankerpatiënten uit de algemene bevolking. Wederom wordt aangetoond dat oudere borstkankerpatiënten een hoger risico hebben om aan borstkanker gerelateerde oorzaken te overlijden. In deze studie wordt dit echter niet ondersteund door een toename van het risico op afstandsmetastasen; dit is mogelijk het gevolg van onderdiagnose of onderregistratie.

Er zijn verschillende mogelijke verklaringen voor een hogere borstkankersterfte bij oudere borstkankerpatiënten, zoals weergegeven in Figuur 1. Zoals aangegeven met A, is een toenemende leeftijd geassocieerd met bepaalde tumorkarakteristieken. Hoewel oudere patiënten zich vaker presenteren met hormoonreceptorpositieve borsttumoren³, blijkt dit verschil het meest uitgesproken tussen pre- en postmenopauzale patiënten⁴. Het is ook mogelijk dat de tumor zich anders gedraagt omdat de omgeving van de tumor, oftewel de patiënt, verandert; een slechter werkend immuunsysteem op hogere leeftijd kan mogelijk het risico op tumorontwikkeling en -metastasering vergroten⁵. Zoals aangegeven met B, is toenemende leeftijd ook geassocieerd met bepaalde patiëntkarakteristieken. Borstkankerspecifieke uitkomsten kunnen beïnvloed



Figuur 1. Relatie tussen toenemende leeftijd en borstkankerprognose.

worden door ‘competing mortality’; het risico om aan andere, niet aan borstkanker gerelateerde oorzaken te overlijden alvorens men aan borstkanker zou overlijden. Dit risico neemt toe met het stijgen van de leeftijd en kan zo borstkankerspecifieke uitkomsten beïnvloeden⁶. Tenslotte kan een toenemende leeftijd invloed hebben op behandelkarakteristieken, zoals aangegeven met C. Het is bekend dat ouderen vaker minder uitgebreid worden behandeld; mogelijk worden zij in sommige gevallen onderbehandeld⁷. Daarnaast kunnen comorbide aandoeningen en het gelijktijdig gebruik van andere medicatie de werkzaamheid van antikankertherapie negatief beïnvloeden⁸.

Andere evaluatie van de effectiviteit van behandeling

In het derde deel van dit proefschrift wordt de werkzaamheid van verschillende therapieën en behandelstrategieën bij ouderen onderzocht. Een systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse naar de effectiviteit van radiotherapie na borstsparende chirurgie bij oudere borstkankerpatiënten toont aan dat ook bij ouderen het relatieve risico op een locoregionaal recidief wordt verlaagd door radiotherapie (hoofdstuk 8). De absolute risicoreductie is echter klein, en het aantal te behandelen mensen om één recidief te voorkomen neemt toe met het stijgen van de leeftijd. Daarnaast beïnvloedt radiotherapie niet het risico op afstandsmetastasen en borstkankersterfte. Het achterwege laten van radiotherapie lijkt dan ook een reële optie en dient met de patiënt besproken te worden. In hoofdstuk 9 wordt onderzocht wat de associatie is tussen het vroegtijdig stoppen met endocriene therapie en de algemene overleving en borstkankerspecifieke overleving. Postmenopauzale patiënten die jonger zijn dan 65 jaar en binnen een jaar stoppen met endocriene therapie, hebben na dit jaar een slechtere algemene en borstkankerspecifieke overleving. Bij oudere patiënten wordt echter geen relatie gevonden tussen het vroegtijdig stoppen met endocriene therapie en overleving. De opzet van deze studie is niet geschikt om conclusies te trekken over de effectiviteit van endocriene therapie bij ouderen, maar suggereert wel dat het zinvol is hier nader onderzoek naar te doen. Naast de effectiviteit van specifieke therapie is ook gekeken naar verschillende zorgstrategieën (hoofdstuk 10). Een internationale vergelijking tussen Nederlandse patiënten met primair gemetastaseerde borstkanker die standaard zorg ontvingen, en patiënten in de Verenigde Staten die behandeld werden in een oncogeriatrisch centrum, suggereert dat een oncogeriatrische benadering van oudere borstkankerpatiënten resulteert in betere uitkomsten. Vervolgonderzoek moet aantonen of dit gepaard gaat met een beter behoud van functioneren en kwaliteit van leven, en of deze relatie ook aantoonbaar is in patiënten met borstkanker in een vroeg stadium.

Reflectie

Patiënten in een trial versus patiënten in de algemene populatie

Eén van de bevindingen in dit proefschrift is dat oudere patiënten in een trial niet representatief zijn voor oudere borstkankerpatiënten in de algemene bevolking. Toch is een aantal van de

onderzoeken in dit proefschrift uitgevoerd bij oudere patiënten die participeerden in een klinische trial. Men kan zich afvragen of de in deze studies beschreven resultaten ook van toepassing zijn op oudere patiënten uit de algemene bevolking. Wat betreft de studies over de prognose van oudere borstkankerpatiënten, werd ook bij patiënten uit de algemene bevolking gevonden dat het risico op borstkankersterfte toeneemt met de leeftijd. Dat dit niet gepaard ging met een hoger risico op afstandsmetastasen is mogelijk het gevolg van leeftijdsspecifieke onderdiagnose en -rapportage in een observationeel cohort.

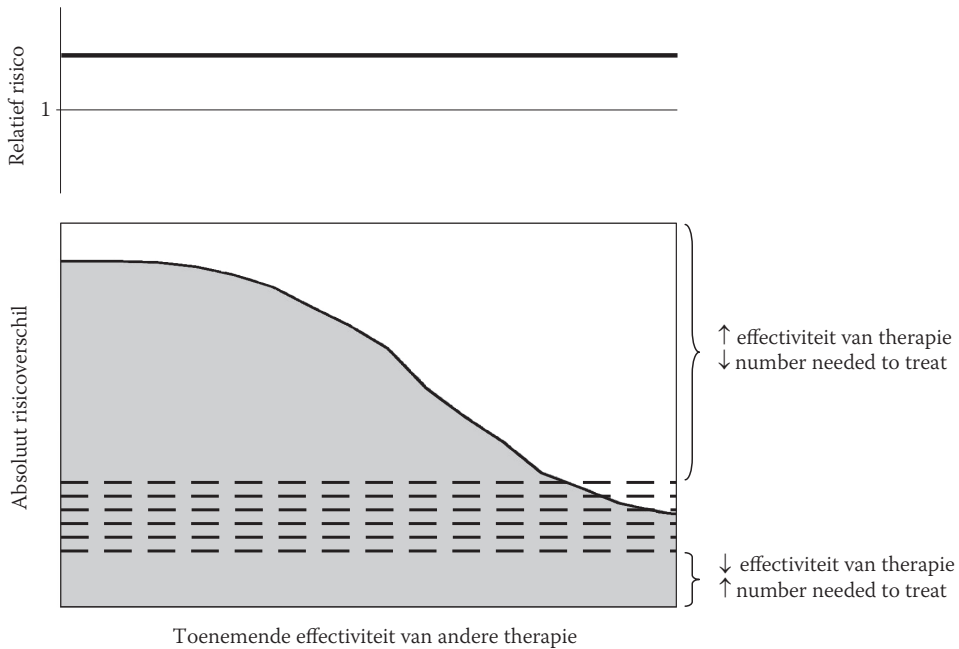
Kalenderleeftijd versus biologische leeftijd

In de geriatrische oncologie wordt geageerd tegen het gebruik van kalenderleeftijd als (enige) criterium voor het aanbevelen of onthouden van behandeling; de grote heterogeniteit binnen de ouderen vraagt om andere criteria, zoals biologische leeftijd of functionele status. De studies in dit proefschrift zijn echter allemaal verricht met kalenderleeftijd als variabele. Hoewel dit niet volledig overeenkomt met biologische leeftijd, is kalenderleeftijd wel sterk geassocieerd met comorbiditeit en resterende levensverwachting. Totdat er een eenduidige definitie van biologische leeftijd is ontwikkeld kan kalenderleeftijd, al dan niet in combinatie met andere factoren, gebruikt worden in onderzoek.

Uitkomstmaten

De in dit proefschrift gebruikte eindpunten zijn algemene overleving en borstkankerspecifieke eindpunten. Naast levensverlenging zijn er echter andere, wellicht relevantere uitkomstmaten voor oudere patiënten. Zo is bekend dat zij minder geneigd zijn kwaliteit van leven in te leveren voor een langere overleving⁹. Helaas waren andere uitkomsten zoals behoud van functioneren, zelfstandigheid of kwaliteit van leven niet voorhanden voor de in dit proefschrift gepresenteerde studies.

Naast de overweging welke uitkomstmaat relevant is voor oudere patiënten, is het ook belangrijk om onderscheid te maken in de weergave van de uitkomstmaat. Zoals geobserveerd voor radiotherapie na borstsparende therapie, kan met toenemende leeftijd het relatieve risico gelijk blijven, terwijl het absolute risicoverschil tussen wel of niet behandelen afneemt. Dit is weergegeven in Figuur 2. Hoe kleiner het absolute risicoverschil, hoe groter het aantal mensen dat behandeld moet worden om één uitkomst, bijvoorbeeld een borstkankerrecidief, te voorkomen. Het absolute risicoverschil, of de 'number needed to treat' is wellicht relevanter om in te schatten of een behandeling de moeite waard is. De stippellijn is het hypothetische afkappunt wanneer een bepaalde behandeling niet meer efficiënt geacht wordt. Dit afkappunt kan variëren per behandeling en per patiënt. Omdat elke behandeling bijwerkingen heeft, is het bovendien belangrijk dit absolute risicoverschil af te wegen tegen het risico op bijwerkingen en de mogelijke gevolgen hiervan. De voorkeur en afwegingen van de patiënt ten aanzien van het risico op een borstkankerrecidief, algemeen functioneren en behoud van kwaliteit van leven dienen meegenomen te worden in de besluitvorming rondom de behandeling. Het is daarom aan te raden om patiënten en hun naaste omgeving actief hierbij te betrekken.



Figuur 2. Effectiviteit van behandeling weergegeven als relatief risico en absoluut risicoverschil.

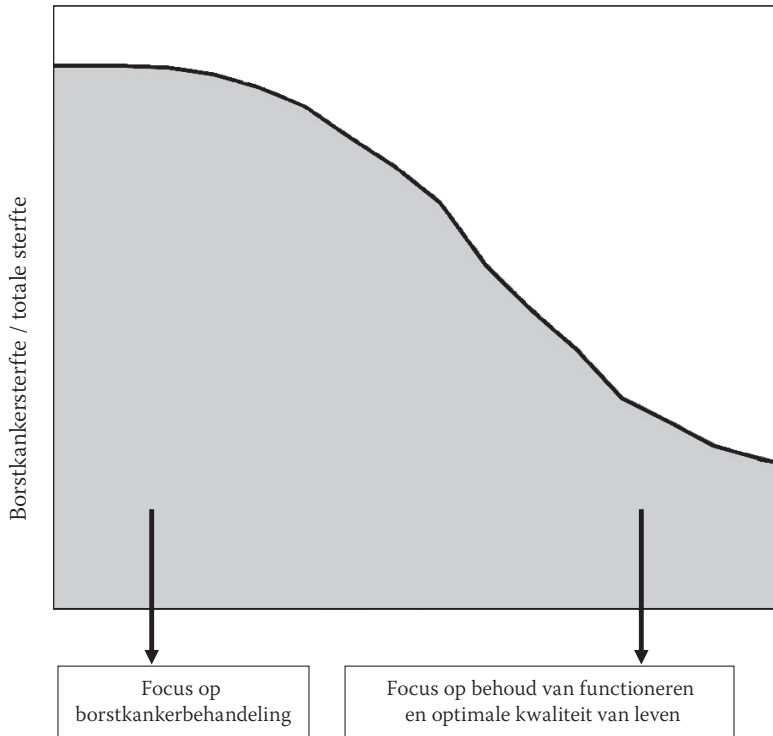
Toekomstige studies

Voorspellen van uitkomsten

De volgende stap in de geriatrische oncologie is gericht op geïndividualiseerde, op maat gesneden therapie. Gegeven de grote heterogeniteit binnen de ouderen is het moeilijk, zo niet onmogelijk, om algemene richtlijnen te formuleren over de behandeling van ouderen met borstkanker. Men dient datgene te behandelen waaraan men verwacht dat de patiënt het eerst zal overlijden. Wanneer voorspeld kan worden wie *aan* of juist *met* borstkanker overlijdt, kan de behandeling hier op aangepast worden (Figuur 3). Patiënten die op basis van tumor- en patiëntkarakteristieken een hoog risico hebben op terugkeer van de ziekte, hebben baat bij een adequate, uitgebreide borstkankerbehandeling. Patiënten die daarentegen een laag risico hebben op terugkeer van de ziekte, en een hoger risico hebben om aan andere, niet aan borstkanker gerelateerde oorzaken te overlijden, kunnen beter ondersteunend behandeld worden, met focus op het behoud van functioneren en adequate behandeling van eventuele andere comorbide aandoeningen. De ontwikkeling van een predictiemodel kan gebruikt worden als ondersteuning van de keuze om een bepaalde behandeling al dan niet in te zetten.

Behandeling

Vanwege het gebrek aan bewijs voor een adequate borstkankerbehandeling moet verder onderzoek gedaan worden naar de effectiviteit van de verschillende behandelopties, specifiek



Figuur 3. Behandeling op basis van uitkomstvoorspelling.

bij ouderen. Hiervoor kunnen verschillende studie-opzetten gebruikt worden, waaronder gerandomiseerde klinische trials en internationale vergelijkingen van behandelstrategieën. Naast antikankerbehandeling dient ook ondersteunende behandeling onderzocht te worden; recent is de 'Climb Every Mountain' studie opgezet, waarin gekeken wordt welke functies met name achteruitgaan na de diagnose en behandeling van ouderen, met als doel gericht te kunnen interveniëren. Aanvullend op het onderzoek naar de effectiviteit van behandeling wordt onderzoek verricht naar de voorkeur van oudere patiënten voor verschillende behandelopties ('Focus on Preferences').

Conclusies

De drie conclusies van dit proefschrift zijn dat er gebrekkige bewijsvoering is voor de behandeling van oudere patiënten met borstkanker; dat oudere patiënten met borstkanker een slechtere prognose hebben dan jongere patiënten; en dat het effect van therapie alsook de evaluatie van effectiviteit bij ouderen anders is dan bij jongeren.

Het onderzoek dat gepresenteerd is in dit proefschrift heeft ertoe geleid dat we beter weten wat we niet weten; zo weten we nu dat ouderen een slechtere borstkankerprognose hebben. We weten echter nog steeds niet waarom dat zo is. De vraag hoe de behandeling en uitkomsten van oudere borstkankerpatiënten geoptimaliseerd kunnen worden, is dus nog niet beantwoord. Hoe te handelen in onwetendheid? De volgende aanbevelingen kunnen bruikbaar zijn voor de dagelijkse praktijk:

Behandel als eerste datgene dat de meeste invloed op de gezondheid en overleving heeft. Patiënten die een hoog risico hebben op een borstkankerrecidief, hebben baat bij een adequate en uitgebreide borstkankerbehandeling. Patiënten met een laag risico op terugkeer van de ziekte en een hoger risico om aan andere oorzaken te overlijden, kunnen beter ondersteunend behandeld worden, met focus op behoud van functioneren en adequate behandeling van eventuele andere comorbide aandoeningen.

Oudere patiënten en hun naaste omgeving dienen actief betrokken te worden in de besluitvorming rondom de behandeling. Bij de evaluatie van het effect van therapie dient niet alleen gekeken te worden naar relatieve risicomaten, maar ook naar absolute risicoreductie en het aantal mensen dat behandeld moet worden om één borstkankereindpunt te voorkomen, alsook naar andere uitkomstmaten zoals kwaliteit van leven en behoud van functioneren.

Een oncogeriatrische benadering van ouderen met borstkanker kan de zorg en uitkomsten van oudere patiënten verbeteren.

Reference List

- (1) Surveillance Epidemiology End Results. 2011. 18-2-2011.
Ref Type: Online Source
- (2) Dutch Cancer Figures. 7-1-2013.
Ref Type: Internet Communication
- (3) Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:550-556.
- (4) Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2038-2045.
- (5) Fulop T, Kotb R, Fortin CF, Pawelec G, de AF, Larbi A. Potential role of immunosenescence in cancer development. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1197:158-165.
- (6) Mell LK, Jeong JH, Nichols MA, Polite BN, Weichselbaum RR, Chmura SJ. Predictors of competing mortality in early breast cancer. *Cancer* 2010;116:5365-5373.
- (7) Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in The Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:801-807.
- (8) Hurria A, Lichtman SM. Clinical pharmacology of cancer therapies in older adults. *Br J Cancer* 2008;98:517-522.
- (9) Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1766-1770.

