

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32965> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Hezewijk, Marjan van

**Title:** Tailoring follow-up in early-stage breast cancer

**Issue Date:** 2015-05-13

# Nederlandse samenvatting

## INTRODUCTIE

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen in Europa, verantwoordelijk voor 30% van alle nieuwe kankergevallen in 2012. Dankzij de vroege opsporing en betere beschikbare behandelingen, zijn de sterftcijfers in Europa de afgelopen decennia gedaald, met een geschatte daling van 20% tussen 1989 en 2006 en nog eens 7% tussen 2009 en 2013. De toegenomen incidentie van en de verminderde sterfte door borstkanker hebben geleid tot een groeiend aantal overlevenden in de nacontrole.

In tegenstelling tot de geïndividualiseerde keuze van behandeling op grond van tumor- en patiëntkenmerken, zijn nacontroleschema's voor borstkankerpatiënten vrij uniform en meer historisch ontstaan dan gebaseerd op wetenschappelijk bewijs. In veel landen bestaat de huidige nacontrole na behandeling uit frequente ziekenhuisbezoeken en jaarlijkse mammografie. In de afgelopen decennia werden verschillende nacontrolestrategieën onderzocht, maar hoewel enige vorm van nacontrole in het algemeen nodig wordt geacht, is er geen consensus bereikt over vorm, duur of frequentie. De toegenomen aandacht voor kosteneffectiviteit van behandelingen en de groeiende belasting van de gezondheidszorg in de afgelopen jaren, geven aanleiding om de routinematige frequente nacontroles in het ziekenhuis te heroverwegen bij gebrek aan bewijs voor hun toegevoegde waarde.

Het doel van dit proefschrift was de haalbaarheid van nacontrole-op-maat, gebaseerd op het risico op locoregionaal recidief, te evalueren voor vroeg-stadium borstkankerpatiënten na curatieve behandeling.

## LOCOREGIONAAL RECIDIEF

Na behandeling van borstkanker is het detecteren van een mogelijk te genezen locoregionaal recidief één van de belangrijkste doelstellingen van nacontrole, naast het monitoren van fysieke en psychosociale bijwerkingen van de behandeling. Om de noodzaak voor nacontrole in te kunnen schatten, hebben we in **Hoofdstuk 2** het huidige risico op een locoregionaal recidief geëvalueerd in een grote populatie van postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelige borstkanker. Deze patiënten werden tussen 2001 en 2006 adequaat behandeld met adjuvante hormonale therapie in het kader van de 'Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational' (TEAM) trial. Deze trial onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van adjuvante hormonale therapie bestaande uit exemestane of de combinatie van tamoxifen gevolgd door exemestane in deze populatie. De TEAM trial populatie vertegenwoordigt de meerderheid van de huidige borstkankerpatiënten, gezien het feit dat 93% van alle borstkankerpatiënten ouder is dan 45 jaar, 58% ouder dan 60 jaar en 75% hormoon receptor positief. We hebben geëvalueerd of de lokale therapie (borstsparende chirurgie met radiotherapie, mastectomie zonder radiotherapie, of mastectomie met radiotherapie) voorspellend was voor het risico op locoregionaal recidief, aangezien dit consequenties zou kunnen hebben voor de nacontrole-op-maat, zeker wanneer deze gebaseerd is op locoregionaal recidief-risico na behandeling.

Het belangrijkste resultaat van de studie was dat met de huidige behandeling, het risico op locoregionaal recidief in het algemeen zeer laag is in deze populatie, met een 5-jaars locoregionaal recidief-risico van 1,9%-4,2%. In tegenstelling tot eerdere studies, werd een significant hoger locoregionaal recidief-risico gevonden bij patiënten die behandeld waren met mastectomie zonder radiotherapie vergeleken met patiënten behandeld met borstsparende chirurgie met radiotherapie, terwijl geen significant verschil in locoregionaal recidief-risico werd gevonden tussen mastectomie met radiotherapie en borstsparende chirurgie met radiotherapie. Dit suggereert een gunstig effect van radiotherapie na mastectomie. Hoewel onze bevindingen worden ondersteund door multivariate analyses en een grote populatie, moeten ze als hypothese-genererend worden beschouwd, omdat de patiënten niet gerandomiseerd zijn tussen verschillende lokale behandelingen. Echter, het feit dat het locoregionaal recidief-risico in deze populatie mogelijk lager is na borstsparende chirurgie met radiotherapie dan na mastectomie alleen, zelfs als ze werden behan-

deld met optimale hormonale therapie, moet worden overwogen bij de keuze van de behandelopties en nacontrolestrategieën.

## PATIËNTEN

In **Hoofdstuk 3** wordt de mening van borstkankerpatiënten over de organisatie van de nacontrole en hun informatiebehoefte geëvalueerd op twee tijdstippen na de behandeling, door middel van een vragenlijstonderzoek bij 189 patiënten in twee groepen. Groep A (n=89) bestond uit patiënten behandeld vóór, en groep B (n=100) ná de invoering van een gespecialiseerde mammapolikliniek met een centrale rol voor de nurse practitioner. De respons was 72% in groep A en 84% in groep B. De mediane tijd sinds diagnose was 69 (54-86) en 33 (0-57) maanden respectievelijk in groep A en B. Aspecten die zeer gewaardeerd werden door patiënten in beide groepen waren levenslange nacontrole, aanvullend onderzoek en informatie over prognose en leefgewoonten. Belangrijke gespreksonderwerpen waren vermoeidheid, pijn, genetische factoren, preventie en armfunctie/lymfe-oedeem. Minder gewaardeerde onderwerpen waren informatie over borstreconstructie, patiëntenverenigingen, gesprekken met psychologen of maatschappelijk werkers en acceptatie door familieleden. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden in informatiebehoeften en voorkeuren tussen beide groepen. In groep B werd de communicatie met de zorgverlener meer gewaardeerd en meer patiënten gaven aan dat de zorgverlener voldoende tijd nam. Meer patiënten in groep B gaven aan dat ze een voorkeur hadden voor nacontrole door de nurse practitioner (58% tegenover 32% ( $p=0.003$ )). Langere tijd sinds de behandeling was gecorreleerd met een afname van de gewenste frequentie van nacontrole, maar correleerde niet met informatiebehoeften tijdens de nacontrole; de enige factor gecorreleerd aan de toename van deze informatiebehoeften was jonge leeftijd. Concluderend kan vastgesteld worden dat patiënten na introductie van een specialiseerde mammapoli tevreden waren met de nacontrole in het algemeen. Daarbij werd de rol van de nurse practitioner zeer gewaardeerd, met name door de patiënten waarbij de nurse practitioner vanaf het begin van hun behandeling betrokken was.

## PROFESSIONALS

In **Hoofdstuk 4** wordt inzicht gegeven in de mening van betrokken professionals over nacontrole na borstkanker. Het onderzoek concentreerde zich op de huidige praktijk, het doel en veronderstelde effecten van nacontrole. Tevens werd de voorkeur van professionals voor frequentie en duur van de nacontrole onderzocht. Deze informatie kan worden gebruikt bij het implementeren van nieuwe nacontrolestrategieën. In 2009 werd een vragenlijst verstuurd aan 633 Nederlandse professionals met een respons van 31%. De destijds geldende nationale richtlijn werd gevolgd door 81% van de respondenten. Alle verschillende specialisten (chirurgen, medisch oncologen en radiotherapeuten) gaven aan zelf betrokken te zijn bij de nacontrole en bij 69% van de respondenten waren ook nurse practitioners betrokken, hetgeen hun groeiende rol in de oncologie onderstreept. Gevraagd naar nacontrole-op-maat, gaven professionals meer factoren aan om frequenter nacontroles te doen dan de richtlijn adviseerde (leeftijd <40 jaar, pT3-4 tumor, pN2-3, behandeling gerelateerde morbiditeit en psychosociale ondersteuning), dan om minder frequent te controleren (leeftijd >70 jaar en DCIS histologie). Van deze factoren waren leeftijd <40 jaar en pN3 status ook redenen voor de respondenten om patiënten langer te volgen dan de 5 jaar die de nationale richtlijn aanbeveelt. Alleen leeftijd >70 jaar en DCIS histologie werden gezien als redenen voor kortere nacontrole. Alternatieve vormen van nacontrole (per telefoon of via de huisarts) werden door >90% van de respondenten niet ondersteund. Detectie van een nieuwe primaire tumor van de borst werd beschouwd als het belangrijkste doel van nacontrole, waarbij 98% van de respondenten dit noemde als een doel, terwijl het opsporen van metastasen door 57% werd vermeld. Concluderend kan worden gesteld dat professionals een voorkeur hadden voor langere en meer intensieve nacontrole dan de geldende richtlijn voor een grote groep patiënten. De beperkingen en nieuwe vormen van nacontrole moeten onder de aandacht van deze professionals worden gebracht om de implementatie van alternatieve nacontrolestrategieën mogelijk te maken. Ook de aanbeveling uit het Gezondheidsraad rapport 'Nacontrole in de oncologie' uit 2007 om alle patiënten een schriftelijk nazorgplan te geven moet opnieuw breed worden uitgedragen, aangezien bij dit onderzoek in 2009 slechts 21% van de respondenten aangaf hun patiënten 'af en toe' een schriftelijk nacontrole plan te geven en in slechts 10% van de praktijken een schriftelijk plan standaard was voor alle patiënten.

## KOSTEN VAN NACONTROLE

In **Hoofdstuk 5** wordt een overzicht gegeven van de beschikbare literatuur over de kosteneffectiviteit van nacontrole bij patiënten met vroeg-stadium borstkanker. Uit de beperkte beschikbare gegevens uit gerandomiseerde onderzoeken kan worden geconcludeerd dat nacontrole vaker dan elke 6 maanden niet kosteneffectief is. Daarnaast zijn aanvullende onderzoeken op aanvraag rendabeler dan standaard intensief aanvullend onderzoek. In vergelijking met standaard nacontrole door een arts, bleek structureel telefonisch contact met een nurse practitioner even effectief, maar als gevolg van de kosten van de opleiding tot nurse practitioner en de duur en het aantal contacten kan deze methode van nacontrole leiden tot hogere kosten. In een meer integrale analyse zouden deze meerkosten heel goed gecompenseerd kunnen worden door lagere reiskosten en minder verzuim voor de patiënten en hun begeleiders. Nader onderzoek waarbij rekening gehouden wordt met patiëntgebonden kosten is daarom nodig. Verschillende andere vormen van nacontrole werden geëvalueerd en lijken veelbelovend; alleen nacontrole naar behoefte door een nurse practitioner op initiatief van de patiënt is haalbaar en leidt tot minder bezoeken en lagere kosten. Telefonische nacontrole door de nurse practitioner in combinatie met een educatief groepsprogramma was kosteneffectiever dan nacontrole in het ziekenhuis met of zonder het educatieve groepsprogramma. Tot slot is nacontrole door een huisarts veilig en leidt tot een afname van de kosten. Het is hoog tijd de routinecontroles in het ziekenhuis te heroverwegen, gezien het feit dat door de groeiende groep overlevenden de kosten van nacontrole toenemen. Uit retrospectieve data blijkt namelijk dat slechts een zeer beperkt deel van de curabele recidieven na behandeling van stadium I-II borstkanker wordt ontdekt door standaard klinische nacontrolebezoeken, terwijl alternatieve methoden even effectief zijn, met lagere kosten.

## NACONTROLE-OP-MAAT

In **Hoofdstuk 6** worden de resultaten van de eerste pilotstudie over de implementatie van nacontrole-op-maat gepresenteerd. In het geïmplementeerde nacontroleschema werd het voorgestelde aantal bezoeken per risicogroep bepaald op basis van een

prognostische index voor locoregionaal recidief. Tussen 2007 en 2010 werden 180 borstkankerpatiënten (pT1-2No-2cMo) geïncludeerd. In het tweede en derde jaar van de nacontrole, werd een daling gevonden van 22% in het aantal bezoeken per patiënt in de laag-risico groep in vergelijking met de intermediair-risico groep (2.8 versus 3.6). Het aantal bezoeken in beide groepen was echter aanzienlijk hoger dan het aantal geplande bezoeken in deze periode (1 en 3 respectievelijk). In de laag-risico groep bleek een aanzienlijk hoger percentage intervalbezoeken voor te komen in vergelijking met de intermediair-risicogroep (65% ten opzichte van 40%  $p < 0.001$ ). De meerderheid van de intervalbezoeken in beide groepen werd geïnitieerd door de professional. Het percentage van de intervalbezoeken dat geïnitieerd werd door de professional was in de laag-risico groep aanzienlijk hoger in vergelijking met de intermediair-risicogroep; 82% tegenover 65%. De meerderheid van alle nacontrolebezoeken werd gedaan door de nurse practitioner in zowel de laag- als de intermediair-risico groep in het eerste jaar (respectievelijk 59% en 51%) en de tweede/derde jaar (75% en 57% respectievelijk voor laag- en intermediair-risico). Dit bevestigt hun belangrijke rol in de borstkanker nacontrole. De verhouding tussen geplande en intervalbezoeken verschilde niet significant tussen de verschillende soorten professionals. Ook werden geen significante verschillen gevonden in de houding ten aanzien van nacontrole, patiënttevredenheid, angst en depressie, het aantal gevonden locoregionale recidieven of het gebruik van andere vormen van gezondheidszorg tussen de risicogroepen na één en twee jaar. De scores waren vergelijkbaar met eerder gevonden scores bij borstkankerpatiënten, hetgeen aangeeft dat het noch bewustzijn van hun risicogroep noch het verminderde aantal geplande nacontrolebezoeken in deze studie bij patiënten angst of veranderingen in patiënttevredenheid en de houding ten aanzien van nacontrole veroorzaakte. Uit deze studie kan worden geconcludeerd dat implementatie van een nacontrole-op-maat programma met een verminderd aantal bezoeken voor laag-risicomateriaal patiënten haalbaar en aanvaardbaar voor patiënten is. Gezien het feit dat de meeste intervalbezoeken zijn geïnitieerd door een professional, kan een verdere reductie van nacontrole bezoeken waarschijnlijk worden bereikt als de nacontroles wordt uitgevoerd door één enkele professional. Tevens moeten professionals zich meer bewust worden van het beperkte effect op ziekte-uitkomst en kwaliteit van leven van deze routine ziekenhuisbezoeken.

## CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

In **Hoofdstuk 7** worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken en aanbevelingen gedaan voor de klinische praktijk en verder onderzoek. Eén van de belangrijkste conclusies is dat patiënten minder intensieve nacontroleschema's accepteren, zolang ze bij aanvang goed geïnformeerd worden over het doel, de risico's en beperkingen van nacontrole. In het algemeen lijkt implementatie van geminimaliseerde nacontrole-op-maat haalbaar, maar moet dit nauwlettend gevolgd worden, aangezien professionals de neiging hebben tot meer frequente nacontrole. Aanpassingen van het schema zouden niet alleen moeten worden gedaan op basis van locoregionaal recidief-risico, maar individueel, gebaseerd op de aanwezigheid van fysieke of psychosociale bijwerkingen van behandeling. Als patiënten niet veel bijwerkingen hebben, volstaat jaarlijkse geplande mammografie en telefonisch contact, gecoördineerd door één enkele professional, bij voorkeur een gespecialiseerde verpleegkundige of eventueel in de toekomst een goed opgeleide huisarts. In het eerste jaar na behandeling kan een optioneel educatief groepsprogramma gecombineerd met telefonische nacontrole door een nurse practitioner worden geïmplementeerd.

Specifieke scholing voor professionals over het beperkte effect van klinische bezoeken op psychosociale ondersteuning en de beperkte waarde van vroegtijdige opsporing van metastasen is nodig voor het verlagen van het aantal intervalbezoeken. Verder kan implementatie van een 'online prediction tool' meer inzicht geven in de werkelijke locoregionaal recidief-risico's en patiënten en zorgverleners overtuigen van de veiligheid van verlaagde nacontrolefrequentie. Ter verbetering van de coördinatie van de nacontrole en de naleving van alle schema's door professionals, zou een op maat gemaakt nacontroleschema moeten worden bepaald aan het einde van de behandeling, gebaseerd op lokale protocollen. Dit schema moet dan worden ingevoerd in de status, zichtbaar voor alle betrokken professionals, maar ook op papier en online worden verstrekt aan de patiënt en haar huisarts als onderdeel van het persoonlijke nazorg plan. Verder zou schriftelijke informatie over de nacontrole, risico's op en tekenen van recidief ziekte, mogelijke bijwerkingen en hun behandelopties, met inbegrip van contactinformatie moeten worden verstrekt aan alle patiënten, op papier, online of in een mobiele-telefoonapplicatie. De aanwezigheid van deze nazorgplannen moet in Nederland worden geëvalueerd in de NABON Breast Cancer Audit.



Voor opleidingsdoeleinden zouden assistenten mee kunnen lopen met de nurse practitioner of gespecialiseerde verpleegkundige bij de nacontrole om te zien wat de late toxiciteit van de behandeling is. Als alternatief kan een speciale polikliniek voor late effecten worden geopend in opleidingsziekenhuizen.

Patiënten die in klinische studies zijn geïnccludeerd, moeten voldoen aan de nacontroleschema's zoals omschreven in de protocollen, maar de noodzaak voor frequente nacontroleschema's in nieuwe studies moet steeds kritisch worden beoordeeld, afhankelijk van de specifieke eindpunten. Tot slot zou, bij het ontbreken van internationale gerandomiseerde studies, meer adequaat modelleringsonderzoek met gestandaardiseerde uitkomstmaten zoals de incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and quality adjusted life years (QALY), een goed alternatief zijn voor meer inzicht in de kosten-batenverhouding van de verschillende nacontrolestrategieën.