



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Patterns of care and prognosis of older women with breast cancer

Kiderlen, M.

Citation

Kiderlen, M. (2018, February 14). *Patterns of care and prognosis of older women with breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/60913>

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/1887/60913>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/60913> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Kiderlen, M.

Title: Patterns of care and prognosis of older women with breast cancer

Issue Date: 2018-02-14

Appendices

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De drie belangrijkste conclusies van dit proefschrift zijn:

1. Er zijn grote internationale verschillen in de behandelstrategie van oudere vrouwen met borstkanker. Deze verschillen zijn echter niet geassocieerd met een verschil in prognose.
2. De aanwezigheid van comorbiditeit heeft een belangrijke invloed op de algemene prognose van oudere vrouwen met borstkanker. We hebben geen significante associatie aangetoond tussen specifieke comorbiditeiten óf van het gebruik van comedicatie en de borstkanker-specifieke prognose.
3. Bij onderzoek naar oudere vrouwen met borstkanker, zijn er verschillende belangrijke methodologische zaken die in acht zouden moeten worden genomen. Ten eerste het vermijden van selectieve inclusie, wat kan leiden tot “selection bias”. Ten tweede moet een adequate methodologie gebruikt worden om de kans om rekening te houden met de kans om te overlijden door een andere oorzaak dan borstkanker: “competing risk of mortality”.

DE FOCUS STUDIE

Een groot deel van dit proefschrift is tot stand gekomen met data uit de FOCUS studie: “Female breast cancer in the elderly: Optimizing Clinical guidelines Using clinico-pathological and molecular data”. Deze studie werd in 2007 opgezet, met initieel als doel om specifieke richtlijnen te formuleren voor de behandeling van oudere vrouwen met borstkanker. De FOCUS database is de grootste en meest gedetailleerde population-based database van oudere vrouwen met borstkanker. Wereldwijd bestaat er geen andere database van deze grootte die alleen oudere vrouwen met borstkanker bevat, of die zodanig gedetailleerde data verzamelde over de patiënten, tumor karakteristieken, behandeling en follow-up. Bovendien zijn in de FOCUS database de klinische data aangevuld met data van een groot deel van de tumorweefsels van de patiënten, welke ook werden verzameld en geanalyseerd. De database bestaat uit 3672 opeenvolgende vrouwen met borstkanker, met de leeftijd van 65 jaar of ouder ten tijde van de diagnose, gediagnosticeerd tussen 1997 en 2004 in de Zuid-West Nederland (Integraal Kanker Centrum Nederland (IKNL), regio Leiden). In aanvulling op de standaard data uit de kankerregistratie, werd gedetailleerde informatie verzameld over de behandeling en het optreden van een recidief tijdens de follow-up. Bovendien werden patient-gerelateerde variabelen toegevoegd, inclusief comorbiditeit en sociaal economische status.

Binnen het FOCUS project werden ook grote datasets van nationale en internationale kankerregistraties gedeeld voor onderzoeksprojecten. Daarnaast werden data van de Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multination (TEAM) trial gebruikt. De TEAM studie was een grote multicentre fase 3 trial naar endocriene therapie bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker. Dit is één van de weinige borstkanker trials zonder een leeftijdsgrens. Dit resulteert in een relatief groot aantal oudere deelnemers.

BEHANDELING VAN OUDERE VROUWEN MET BORSTKANKER

De FOCUS studiegroep heeft een aantal ruim aantal studies verricht met beschikbare observationele data en waar nodig werd de relevante literatuur gereviewd. Belangrijk om op te merken is dat door de observationele aard van de data die werden gebruikt, het onmogelijk was om causale verbanden te leggen tussen de geobserveerde behandelstrategieën in de cohorten en de uitkomsten in termen van overleving. Dit komt door de grote kans op het introduceren van een bias door ‘confounding by indication’. In observationele studies is de toewijzing van behandeling ongecontroleerd (anders dan in gerandomiseerd onderzoek). Daarom kunnen er verschillende factoren aanwezig zijn die gerelateerd zijn aan de toewijzing van een bepaalde behandeling, die interfereren met de prognose van de patiënt. Dit is een van de belangrijkste redenen waarom de uitkomsten van observationele studies voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd, in het bijzonder als er sprake is van een prognostische vraagstelling. Eén van de gesuggereerde methodologieën om te gebruiken wanneer men het effect van een behandeling wil onderzoeken in observationele data, is een ‘Instrumentele Variabele’.¹ Dit is een variabele die niet direct gerelateerd is aan de uitkomst, maar welke wel gerelateerd is aan de ‘determinant’ van interesse. In dit proefschrift zijn twee studies opgenomen die een land als instrumentele variabele gebruiken.

In **Hoofdstuk 2** is een grote observationele, “population-based” studie beschreven. In deze studie werd gebruik gemaakt van data van kankerregistraties uit vijf verschillende Europese landen en de Verenigde Staten (SEER database). Dit onderzoek vergelijkt lokale behandeling van borstkanker bij oudere vrouwen tussen de landen. Er werden grote internationale verschillen geobserveerd, met name in het wel of niet toepassen van chirurgie, maar ook in het type chirurgie (borstsparend of ablatief), en radiotherapie na borstsparende chirurgie. Ondanks deze grote verschillen in behandeling, leverde een grove vergelijking van overlevingsdata geen grote internationale verschillen in overleving op.

Hoofdstuk 3 beschrijft een vervolgstudie, waarin alle modaliteiten van de behandeling werden beschreven en vergeleken tussen oudere vrouwen met borstkanker in Ierland en Nederland. Deze studie liet eveneens grote internationale verschillen zien, waarbij terughoudendheid op het gebied van lokale therapie werd gecompenseerd door meer systemische (endocriene) therapie. Ook in deze studie leken grote verschillen in behandelstrategie geen effect op de overleving van de patiënten te hebben.

Bovengenoemde studies, waarin behandelstrategieën internationaal werden vergeleken, zullen worden opgevolgd door grotere studies door de EURECCA groep (EUropean REGistry of Cancer CAre). Deze grote observationele, ‘population-based’ studies kunnen volgens ons een grote hoeveelheid aan kennis verschaffen. In het bijzonder voor oudere patiënten met kanker is er een grote lacune in de literatuur, wat resulteert in een gebrek aan bewijs, ‘evidence’, voor behandeling. Meest waarschijnlijk zullen de antwoorden van openstaande vraagstukken voor oudere vrouwen met borstkanker niet komen vanuit gerandomiseerd onderzoek, maar mogelijk wel uit observationele onderzoeken, gebruik makend van de juiste methodologie.

In **Hoofdstuk 4** wordt aangetoond dat onder Europese vrouwen met borstkanker, het naleven van behandelrichtlijnen afneemt met het toenemen van de leeftijd. Voor deze studie heeft The European Society of Breast cancer specialists (EUSOMA) hun database gedeeld. Deze database bestond uit data uit 27 ‘breast cancer units’ verspreid door Europa, welke gelieerd zijn aan de society. Het doel van deze studie was het evalueren van het naleven van kwaliteitsindicatoren, die gedefinieerd zijn door EUSOMA. De EUSOMA database bevatte data van 41.871 vrouwen met borstkanker in Europa. Aangetoond werd dat bij de oudste patiënten, 75 jaar en ouder, naleving van de indicatoren proportioneel het laagst was. Er werd onder de oudste patiënten een neiging tot *onder*-behandeling geobserveerd. Interessant genoeg, werd ook aangetoond dat in de jongste patiënten categorie, jonger dan 40 jaar, een lage proportie aan naleving van de indicatoren werd geobserveerd. In deze leeftijdscategorie was echter sprake van een neiging tot *over*-behandeling.

COMORBIDITEIT EN COMEDICATIE

Een belangrijke bevinding uit een van de eerste FOCUS studies is dat de kankerspecifieke prognose van vrouwen met borstkanker afneemt met toenemende leeftijd, onafhankelijk van tumorkarakteristieken en behandeling. Dit is onderzocht in zowel de nationale kankerregistratie, als in het FOCUS cohort en de TEAM trial.²⁻⁵ Eén van de mogelijke verklaringen voor de slechtere prognose van oudere

vrouwen met borstkanker is de invloed van ander ziekten op de prognose, óf de interactie van andere ziekten (comorbiditeit) met de behandeling van borstkanker. Daarom werd in **Hoofdstuk 5** van dit proefschrift in het FOCUS cohort onderzocht of de aanwezigheid van comorbiditeit ten tijde van de diagnose, geassocieerd was met de borstkankerspecifieke prognose. Aangetoond werd dat het aantal comorbiditeiten, maar ook een aantal specifieke ziekten waren geassocieerd met de borstkankerspecifieke prognose. Dit resultaat werd beschouwd als een verwachte uitkomst. Een interessanter bevinding was dat meer comorbiditeit geassocieerd was met een hogere kans op een recidief onder jongere ouderen (<75 jaar), maar met een *lagere* kans op een recidief onder de oudste ouderen (75 jaar en ouder). Bovendien was de aanwezigheid van een psychiatrische ziekte (waarschijnlijk dementie) geassocieerd met een *lagere* kans op een recidief. Nieuwe inzichten, welke beschreven worden in **Hoofdstuk 9**, suggereren dat dit is een geval van *competing mortality*: deze vrouwen zijn waarschijnlijk overladen door een andere oorzaak dan kanker, voordat zij überhaupt blootgesteld konden worden aan een recidief borstkanker.

In **Hoofdstuk 6** werd de associatie tussen de aanwezigheid van diabetes ten tijde van de diagnose en borstkankerspecifieke prognose onderzocht onder oudere vrouwen met borstkanker, eveneens in het FOCUS cohort. In deze studie werd een iets betere kankerspecifieke prognose geobserveerd voor vrouwen met borstkanker mét diabetes, dit was het meest uitgesproken onder de oudste vrouwen. Deze bevindingen worden nog niet volledig begrepen, maar zouden eveneens verklaard kunnen worden door het concept van *competing mortality*: patiënten met meer of ernstiger comorbiditeit hebben een hoger risico om te sterven door een andere oorzaak dan kanker, voordat zij een borstkankerrecidief kunnen krijgen. Een andere mogelijke verklaring voor de bevinding dat vrouwen met borstkanker en daarnaast diabetes een betere prognose hadden is het potentiële anti-kanker effect van metformine.⁶ Deze hypothese is eerder onderzocht in observationele studies, en ook loopt er een gerandomiseerde trial om de associatie tussen het gebruik van metformine en de borstkankerspecifieke prognose te onderzoeken.⁷ De resultaten van deze trial worden niet voor 2023 verwacht.

In **Hoofdstuk 7** wordt een onderzoek beschreven dat kijkt naar de associatie tussen drie verschillende types comedicaatie (metformine, statines en bètablokkers) en de borstkankerspecifieke prognose. De analyses werden gedaan in data van de TEAM studie, waar in alleen postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor positieve borstkanker in een vroeg stadium geïncludeerd zijn. De analyses toonden absoluut minder afstandsmetastasen onder gebruiksters van metformine, statines en bètablokkers, echter dit was niet statistisch significant. Er werd wel een statisch

significante associatie gevonden tussen het gebruik van statines en bètablokkers en een betere borstkankerspecifieke overleving. Dit resultaat is wel moeilijk te verklaren gezien het ontbreken van een verband tussen het medicatiegebruik en het optreden van metastasen. Dit onderzoek is belangrijk voor oudere patiënten in het bijzonder. De conventionele systemische adjuvante behandelingen zijn geassocieerd met meer bijwerkingen en toxiciteit bij ouderen. Echter in onze analyses werden geen verschillen geobserveerd tussen leeftijdscategorieën. Deze studie geeft onvoldoende aanleiding om de onderzochte medicamenten in te zetten als een nieuwe behandelingsoptie voor borstkanker, ook niet bij ouderen.

PROGNOSE

Eén van de problemen waarmee men geconfronteerd wordt bij het gebrek aan bewijs (evidence) voor de behandeling van oudere vrouwen met borstkanker, is de *onder-representatie* van ouderen in klinische trials.^{8,9} Bovendien, wordt in **Hoofdstuk 8** van dit proefschrift een onderzoek beschreven dat aantoonde dat oudere patiënten die wel geïncludeerd zijn in een grote borstkanker trial, niet representatief zijn voor de patiënten uit de algemene bevolking. In deze studie werden de patiënten uit het population-based FOCUS cohort, die voldeden aan de inclusiecriteria voor de TEAM studie, vergeleken met de deelnemers van de TEAM studie, die 65 jaar en ouder waren. Dit onderzoek toonde, bij het vergelijken van patiëntkarakteristieken, dat de vrouwen uit de trial minder comorbiditeit hadden en een hogere sociaal economische status. Verder, ondanks dezelfde inclusiecriteria, waren de tumoren van de vrouwen in de trial toch kleiner dan in het FOCUS cohort. Tot slot werd aangetoond dat de oudste vrouwen uit de trial (75 jaar of ouder) een lagere mortaliteit (dus betere overleving) dan de vrouwen uit het FOCUS cohort. De resultaten van dit onderzoek impliceren dat de resultaten van een klinische trial niet altijd geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten in de algemene bevolking. De vraag is of het huidige gebrek aan evidence voor de behandeling van borstkanker bij ouderen aangevuld kan worden met data van gerandomiseerde klinische trials. Mits adequate studie methodiek wordt gebruikt, kunnen data uit observationele studies wellicht van gelijkwaardige waarde zijn als resultaten van gerandomiseerd onderzoek.¹ Mogelijk, gezien de heterogeniteit van oudere patiënten, wat een onoplosbaar probleem is in klinische trials, zijn observationele studies misschien zelfs waardevoller in deze populatie.

In **Hoofdstuk 9** wordt een belangrijke kwestie aangehaald waar rekening mee gehouden moet worden bij prognostisch onderzoek met observationele data. Bij onderzoek naar ouderen met kanker zijn er meer doelen te bereiken dan alleen het

genezen van kanker. Een voorbeeld is het behouden van het functioneel vermogen. Bovendien, bij oudere patienten is het risico van het sterven ten gevolge van een andere oorzaak dan borstkanker, “competing mortality”, zeer belangrijk om rekening mee te houden. Dit risico zou in acht moeten worden genomen op het moment dat een behandelplan gemaakt wordt, maar ook bij het doen van wetenschappelijk onderzoek. In dit hoofdstuk wordt een voorbeeldstudie beschreven, waarin gebruik gemaakt werd van data uit het FOCUS cohort. Hiermee wordt aangetoond dat gebruik van het *onjuiste* model bij het voorspellen van risico’s in een populatie met een hoog risico op ‘competing mortality’, kan resulteren in een overschatting van het echte risico op kanker-specifieke events. Daarom, bij analyses met als doel het voorspellen van de prognose in een populatie met een hoog risico op ‘competing mortality’, wordt geadviseerd om gebruik te maken van specifieke modellen die rekening houden met dit risico, om zo een adequatere voorspelling te maken van het risico (bijvoorbeeld risico op recidief) waarin men daadwerkelijk geïnteresseerd is.

Het risico op ‘competing mortality’ zou ook altijd in acht moeten worden genomen bij het maken van beslissingen over behandeling in de kliniek. In de praktijk is dit een proces dat plaatsvindt in de spreekkamer, of in het multidisciplinair overleg, waar het behandelplan wordt besproken. In de huidige situatie wordt van artsen verwacht om dit risico te bepalen op basis van een gevoel, om daarmee te bepalen hoe agressief, of juist terughoudend, de patiënte die voor hen zit behandeld zou moeten worden.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Uit recent onderzoek van onze groep blijkt dat het meest gebruikte en aangeraden hulpprogramma in het voorspellen van prognose van vrouwen met borstkanker, ‘Adjuvant! Online’, niet in staat is om een accurate voorspelling van de prognose te geven van vrouwen met borstkanker die 65 jaar of ouder zijn. Met data uit het FOCUS cohort werd de werkelijke prognose van patienten vergeleken met de prognose zoals voorspeld door het programma ‘Adjuvant! Online’. Het programma maakte een overschatting van de algemene overleving van 9.8%. Deze overschatting was zelfs groter onder nog oudere patiënten (75-79 jaar en 80-84 jaar). Daarnaast nam de mate van overschatting ook toe met een toenemend aantal comorbiditeiten. Deze bevindingen kunnen waarschijnlijk worden verklaard door het feit dat ‘Adjuvant! Online’ is gecreëerd op basis van een cohort waar oudere patiënten werden geëxcludeerd: er was een leeftijdsgrens van maximaal 69 jaar.¹⁰ Deze studie toont aan dat resultaten van studies onder jongere (en waarschijnlijk

gezondere) patiënten, niet zo maar kan worden geëxtrapoleerd naar een populatie van oudere patiënten met dezelfde ziekte.

Een ander hulpprogramma dat de prognose van patiënten met borstkanker voorspelt is PREDICT. Dit programma werd eveneens gevalideerd in het FOCUS cohort. Uit deze studie blijkt dat PREDICT beter in staat is om de prognose van oudere patiënten te bepalen, in vergelijking met 'Adjuvant! Online'.¹¹ De meest waarschijnlijke verklaring voor het de meer accurate voorspelling is dat het PREDICT programma ontwikkeld werd in een cohort waar een relatief groot aantal ouderen in zat. Daarnaast heeft PREDICT twee extra markers toegevoegd aan het model: HER-2 en Ki-67.

De nu beschikbare digitale hulpprogramma's hebben één ding gemeen: ze voorspellen de prognose in termen van recidief vrije overleving of overleving. De FOCUS groep is op dit moment bezig met nieuwe studies onder oudere vrouwen met borstkanker. Het doel van deze nieuwe studies is om een predictiemodel te creëren met data van alleen oudere vrouwen (het FOCUS cohort). In dit model worden meer voorspellende factoren onderzocht, met name patiënt-gerelateerde factoren zoals comorbiditeit. Ook zullen andere eindpunten worden onderzocht zoals bijvoorbeeld: toxiciteit van behandeling, kwaliteit van leven en functionele capaciteit.

De onderzoeken zoals beschreven in dit proefschrift, samen met de andere studies die verricht zijn door de FOCUS studiegroep, hebben het belang van een nieuw type onderzoek aangetoond. Dit onderzoek moet een model creëren dat kan helpen om een geïndividualiseerde behandelstrategie voor oudere vrouwen met borstkanker. Dit model zal rekening houden met zowel de patiënt- als de tumorkarakteristieken, maar ook met de eindpunten die belangrijk zijn voor iedere individuele patiënte.

REFERENCES

1. Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet*. 2004;363(9422):1728-1731.
2. 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(3):801-807.
3. Kiderlen M, van de Water W, Bastiaannet E, et al. Survival and relapse free period of 2926 unselected older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(1):42-47.
4. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA*. 2012;307(6):590-597.
5. van de Water W, Seynaeve C, Bastiaannet E, et al. Elderly postmenopausal patients with breast cancer are at increased risk for distant recurrence: a tamoxifen exemestane adjuvant multinational study analysis. *Oncologist*. 2013;18(1):8-13.
6. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2369-2380.
7. Goodwin P. ClinicalTrials.gov - A Phase III Randomized Trial of Metformin vs Placebo in Early Stage Breast Cancer - NCT 01101438. 2013.
8. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999;341(27):2061-2067.
9. Hurria A, Dale W, Mooney M, et al. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2587-2594.
10. 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.
11. 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. *Br J Cancer*. 2016;114(4):395-400.