

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32765> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Glas, Nini Aafke de (Nienke)

**Title:** Treatment of older patients with breast cancer : improving the evidence

**Issue Date:** 2015-04-15

# Appendices

## Nederlandstalige samenvatting

Dutch Summary

Nienke A de Glas

Leiden, June 2014



## Nederlandstalige samenvatting

Bijna 40% van de borstkankerpatiënten is 65 jaar of ouder ten tijde van diagnose<sup>1</sup>, en deze groep zal nog verder in omvang toenemen in de komende decennia door de vergrijzing van Westerse populaties. Oudere borstkankerpatiënten vormen een heterogene populatie die een grote diversiteit kent in comorbiditeit en vitaliteit<sup>2,3</sup>, hetgeen besluitvorming rond de behandeling van borstkanker in deze patiëntengroep bemoeilijkt. Huidige richtlijnen voor de behandeling van borstkanker zijn grotendeels gebaseerd op onderzoek dat verricht werd in relatief jonge patiënten<sup>4</sup>. Bovendien zijn oudere patiënten die wel geïnccludeerd worden in klinische trials waarop richtlijnen gebaseerd zijn, niet representatief voor de gehele oudere borstkankerpopulatie door grote onderlinge verschillen in comorbiditeit en functionele status<sup>5</sup>. De huidige richtlijnen met betrekking tot de behandeling van ouderen met borstkanker zijn dus nauwelijks evidence-based te noemen. Dit resulteert in grote verschillen in behandelstrategieën tussen Nederlandse ziekenhuizen<sup>6</sup>.

Het doel van dit proefschrift was drieledig. In *Deel I* werden verschillende onderdelen van de besluitvorming rond de oudere borstkankerpatiënt onderzocht. In *Deel II* werd de behandeling van borstkanker bij ouderen onderzocht in de context van aanvullende comorbiditeit. Tot slot werden in *Deel III* verschillende methodologische onderwerpen onderzocht met betrekking tot het verrichten van onderzoek in ouderen met borstkanker.

### Deel I: De juiste behandeling voor de juiste patiënt

In **hoofdstuk 2** werd de implementatie van borstkankerscreening bij vrouwen van 70-75 jaar in Nederland onderzocht. Ondanks dat er al vele jaren een discussie gaande is over het nut van borstkankerscreening, werd de maximum leeftijd voor borstkankerscreening in Nederland verhoogd van 69 naar 75 jaar in 1998<sup>7</sup>. Als een screeningprogramma effectief is, zal het aantal gevallen van laat stadium borstkanker afnemen, terwijl de incidentie van het vroeg stadium tumoren zal stijgen<sup>8</sup>. Er werd echter aangetoond dat de implementatie van borstkankerscreening bij vrouwen van 70-75 jaar in Nederland slechts geleid heeft tot een zeer beperkte afname van het aantal laat stadium tumoren, terwijl de incidentie van vroeg stadium tumoren flink is toegenomen. Voor elke laat stadium tumor die werd voorkomen, werden 20 “extra” patiënten met een vroeg stadium tumor gediagnostiseerd. Dit kan leiden tot onnodige overbehandeling, met mogelijk schadelijke gevolgen voor deze oudere patiënten. Zo werd in **hoofdstuk 3** aangetoond dat het risico op postoperatieve complicaties sterk toeneemt met de leeftijd en het aantal comorbiditeiten. Ondanks het oplopende risico op complicaties, leidde het optreden van complicaties niet tot een hoger risico op sterfte na de operatie. Toch kan het risico op postoperatieve complicaties een reden zijn om oudere patiënten niet te opereren, zeker ook omdat 80% van de oudere patiënten hormoon-gevoelige tumoren heeft en primaire

hormonale therapie een alternatieve behandeloptie vormt<sup>9</sup>. In **hoofdstuk 4** bleek dat het percentage patiënten dat geopereerd wordt flink is afgenomen in de afgelopen 15 jaar, terwijl een toenemend aantal patiënt behandeld wordt met primaire endocriene therapie. Deze verandering heeft echter niet geleid tot een verandering in sterfte en relatieve sterfte (een maat voor borstkankersterfte). Dit zou kunnen betekenen dat primaire endocriene therapie een goed alternatief kan zijn voor operatieve behandeling. Hierbij moet echter niet vergeten worden dat eerdere gerandomiseerde trials, waarin primaire hormonale therapie met tamoxifen werden vergeleken met operatieve behandeling van oudere borstkankerpatiënten, een flink slechtere lokale controle aantonden<sup>10</sup>. Dit zou nadelige gevolgen kunnen hebben voor het functioneren en kwaliteit van leven van oudere borstkankerpatiënten, maar er zijn nog geen studies beschikbaar die deze eindpunten hebben onderzocht.

In **hoofdstuk 5** werden de behandelstrategieën in de afgelopen 15 jaar van patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom onderzocht in drie leeftijdsgroepen (<65, 65-75 en >75). Het bleek dat met name het percentage patiënten dat chemotherapie ontving sterk is toegenomen in alle drie de leeftijdsgroepen. Terwijl deze verandering bij jonge patiënten geleid heeft tot een sterk verbeterde overleving, bleef de overleving van oudere borstkankerpatiënten gelijk. Het uitblijven van overlevingswinst in oudere patiënten kan wellicht gewijd worden aan een slechte selectie van patiënten voor specifieke behandelingen. Dit kan leiden tot zowel onder- als overbehandeling. Het is waarschijnlijk dat het individualiseren van de behandeling van oudere patiënten de prognose zou kunnen verbeteren.

In dit proefschrift wordt verschillende malen de nadruk gelegd op het individualiseren van de behandeling. Momenteel zijn verschillende online tools beschikbaar voor dit doel, waarvan Adjuvant! Online de meest bekende is. De Nederlandse richtlijn adviseert specifiek voor patiënten boven de 70 jaar de voorspellingen van dit model mee te nemen in de besluitvorming. In **hoofdstuk 6** werd echter aangetoond dat Adjuvant! Online niet betrouwbaar is bij patiënten van 65 jaar en ouder, met name bij patiënten met veel comorbiditeit. Huidige predictiemodellen volstaan dus niet voor de oudere borstkankerpatiënt.

## Deel II: methodologische aspecten van studies in oudere borstkankerpatiënten

In *Deel II* werden verschillende methodologische aspecten van onderzoek doen bij ouderen met borstkanker onderzocht. Een belangrijk aspect in de methodologie van studies die uitkomsten van behandeling van borstkanker bij ouderen bestuderen, is de keuze van relevante eindpunten. De algemene consensus in het geriatrische oncologie veld is dat patiënt-gerelateerde eindpunten zoals functionele status, cognitieve status en kwaliteit van leven essentieel zijn om een goede afweging te kunnen maken van voor- en nadelen van specifieke behandelingen bij oudere

patiënten<sup>11</sup>. In **hoofdstuk 7** werd echter aangetoond dat deze eindpunten maar zelden bestudeerd worden in huidige klinische trials. Daarnaast werd aangetoond dat slechts 4% van de klinische borstkankertrials specifiek voor oudere patiënten is ontworpen. Dit impliceert dat huidige klinische trials niet zullen leiden tot een grote toename van de kennis met betrekking tot het behandelen van ouderen met borstkanker.

In **hoofdstuk 8** werd de invloed van concurrerende eindpunten op de interpretatie van onderzoeksgegevens bij ouderen met borstkanker onderzocht. Dit is een zeer relevant onderwerp, omdat de kans op het overlijden aan een andere oorzaak dan borstkanker sterk toeneemt met de leeftijd<sup>12</sup>. Er zijn verschillende manieren om om te gaan met concurrerende eindpunten in onderzoek. Er werd aangetoond dat voor zowel *etiologische* als *predictieve* vragenstellingen de Kaplan Meier methode absolute risico's overschat in populaties met veel competing risk. In deze gevallen is de cumulative incidence competing risk (CICR) method accurater. Voor relatieve risicomaten dient echter wel een onderscheid gemaakt te worden tussen deze twee typen vragenstellingen. Er werd aangetoond dat bij *etiologisch* onderzoek het Cox Proportional Hazard Model het meest toepasbaar is. Bij predictief onderzoek kan het Cox model echter een overschatting geven van de relatieve risico's. Daarom is in deze gevallen het model volgens Fine & Gray meer geschikt. Toekomstige studies naar borstkanker bij ouderen moeten dus duidelijk hun onderzoeksopzet definiëren voordat voor een bepaald model gekozen wordt.

Tot slot werden in **hoofdstuk 9** de methodologische methoden die gebruikt werden in gepubliceerde observationele studies naar borstkankerbehandeling bij oudere patiënten bestudeerd. Door de matige en selectieve inclusie van patiënten in klinische trials, het kleine aantal trials specifiek voor ouderen én de slechte keuze van relevante eindpunten, is het onwaarschijnlijk dat klinische trials zullen leiden tot een grote verbetering van onze kennis over behandeling van ouderen met borstkanker. Daarom is het van belang om na te denken over nieuwe studie designs, zoals observationeel onderzoek. Het is daarbij echter essentieel dat de juiste methodologie gebruikt wordt, omdat behandelingen niet worden toegewezen door randomisatie. In **hoofdstuk 9** werd aangetoond dat de overgrote meerderheid van gepubliceerde observationele onderzoeken naar de behandeling van borstkanker bij ouderen niet de juiste methodologie gebruikt. Bijna alle studies vergeleken verschillende behandelingen, en dit resulteert in "confounding by indication", omdat er immers altijd specifieke, ongemeten redenen zijn waarom patiënten een bepaalde behandeling ontvangen. Dit is jammer, omdat er andere methoden bestaan waarbij dit probleem niet optreedt. Zo is het mogelijk om gebruik te maken van een instrumentele variabele: een variabele die bepaalt welke behandeling een patiënt krijgt, zonder dat deze gerelateerd wordt aan de uitkomst<sup>13</sup>. Door het gebruik van dit soort inventieve methoden, zouden observationele studies een belangrijk onderdeel kunnen vormen van de ontwikkeling van evidence-based behandeling van oudere borstkankerpatiënten.

## Toekomstperspectieven

### Geïndividualiseerde behandeling

De sleutel tot het verbeteren van borstkankerprognose van oudere patiënten, is hoogstwaarschijnlijk het individualiseren van de behandeling. In het algemeen volgen Nederlandse specialisten de richtlijnen vrij strikt, hoewel dit minder het geval is bij oudere patiënten<sup>6</sup>. Door de heterogeniteit van de oudere borstkankerpopulatie is deze “one-size-fits-all”-benadering waarschijnlijk echter niet wenselijk. Daarom is het belangrijk dat een geïndividualiseerde benadering meer aandacht krijgt in de klinische besluitvorming. Daarbij is het natuurlijk van belang om tumorkarakteristieken mee te nemen om de kans op borstkankerrecidieven en –sterfte te bepalen, maar het is bij oudere patiënten minstens even belangrijk om de kans op sterfte aan andere oorzaken te bepalen. Hoewel een deel van de patiënten dood zal gaan *aan* borstkanker, zal een groter deel van de patiënten doodgaan *met* borstkanker, maar aan een andere oorzaak<sup>12</sup>. Met name voor deze laatste groep is het essentieel om de voor- en nadelen van behandelingen goed af te wegen, om (onnodig) nadelige effecten van behandelingen te voorkomen.

Om het risico op concurrerende doodsoorzaken te kunnen voorspellen, is het belangrijk dat er een nieuw predictiemodel ontwikkeld wordt dat gebruikt kan worden in de klinische praktijk. Zoals aangetoond werd in dit proefschrift, zijn bestaande modellen zoals Adjuvant! Online niet toereikend om borstkankeroorkomsten bij oudere patiënten te voorspellen. Een nieuw model zou idealiter niet alleen de kans op sterfte aan verschillende oorzaken moeten voorspellen, maar ook de kans op een achteruitgang in kwaliteit van leven en functioneren na specifieke behandelingen. Een nieuw model zou daarom niet alleen tumorkarakteristieken moeten gebruiken, maar ook gedetailleerde patiëntenkarakteristieken.

Een mogelijk instrument dat hiervoor gebruikt zou kunnen worden, is het geriatrisch assessment. Een oncologisch geriatrisch assessment bestaat over het algemeen over gevalideerde metingen van comorbiditeit, medicatie, (instrumentele) activiteiten van het dagelijks leven ((I)ADL), voedingsstatus en depressie<sup>14</sup>. Meerdere studies hebben aangetoond dat dit een haalbare methode is die gebruikt kan worden door oncologen in de dagelijkse praktijk<sup>14-16</sup>. Zo'n 20-50% van de behandel beslissingen wordt beïnvloed door een geriatrisch assessment wanneer dit wordt uitgevoerd<sup>17</sup>, maar er zijn nog geen studies die hebben aangetoond dat dit daadwerkelijk de prognose van oudere patiënten met borstkanker verbetert<sup>18</sup>. Toch toonde een recente maar kleine studie aan dat de overleving van patiënten die in een oncogeriatrisch centrum behandeld worden mogelijk beter is, wat verklaard zou kunnen worden door een betere selectie van patiënten voor specifieke behandelingen<sup>19</sup>.

Een grote uitdaging bij het implementeren van het geriatrisch assessment in de oncologische praktijk, is de grote diversiteit in de vormen van het geriatrisch assessment<sup>18</sup>. Het is niet duidelijk aangetoond welke tools het meest bruikbaar zijn.<sup>16;18;20-22</sup>. Daarom is het van belang dat nieuwe studies de waarde van verschillende vormen van het geriatrisch assessment onderzoeken, zodat er een uniform en vergelijkbaar geriatrisch assessment beschikbaar komt, zowel voor de klinische praktijk als voor wetenschappelijk onderzoek. Bovendien is het van belang dat nieuw onderzoek afkapwaarden voor de testen die verricht worden in het geriatrisch assessment onderzoeken, zodat specifieke uitkomsten van het assessment vertaald kunnen worden in behandeladviezen. Het gebruik van het geriatrisch assessment is op dit moment dus veelbelovend, maar nog niet evidence-based. Toch raadt de International Society of Geriatric Oncology (SIOG) wel aan om bij alle oudere patiënten met kanker een geriatrisch assessment te verrichten, om onbekende problemen te detecteren, en om de functionele uitkomsten en mogelijk de overleving van patiënten te verbeteren<sup>21;22</sup>.

Een veelbelovende studie die momenteel wordt verricht is de *“Climb Every Mountain studie”*, waarin oudere borstkankerpatiënten een geriatrisch assessment ondergaan bij diagnose, en vervolgens prospectief functioneel, cognitief, psychologisch en sociaal functioneren en kwaliteit van leven worden geregistreerd.

### Shared decision making

Een ander aspect dat van belang is bij de klinische besluitvorming rondom de oudere borstkankerpatiënt, is shared decision making, waarbij de voorkeur van de patiënt een grotere rol krijgt in de besluitvorming. In tegenstelling tot jongere patiënten ondervinden oudere patiënten vaak met name fysieke nadelige gevolgen van borstkanker en de behandeling daarvan<sup>23</sup>. Dit is van groot belang, omdat dit kan leiden tot verlies van zelfstandigheid van oudere patiënten. Hoewel oudere patiënten wel bereid zijn om bijwerkingen van behandelingen te accepteren, zijn zij minder bereid om absolute overlevingswinst te verruilen voor een negatieve impact op kwaliteit van leven en functioneren<sup>24-28</sup>. Het is echter met de huidige bewijsvoering niet goed mogelijk om patiënten van informatie te voorzien rondom deze uitkomsten. Op dit moment wordt de *“FOCUS op Keuze studie”* verricht als uitbreiding van het FOCUS-project dat gebruikt werd in dit proefschrift. In deze studie worden de patiëntvoorkeuren rondom chirurgische en adjuvante behandeling prospectief onderzocht bij oudere én jongere patiënten met borstkanker, om zo de gedeelde besluitvorming in de praktijk te verbeteren.

### Observationeel onderzoek

Om de bewijsvoering voor de behandeling van ouderen met borstkanker te verbeteren, en om geïndividualiseerde predictietools te ontwikkelen, zijn grote observationele cohorten nodig.



De algemene consensus in de medische wereld is dat richtlijnen gebaseerd moeten zijn op bevindingen uit gerandomiseerde klinische trials (zogenoemd *Level A evidence*)<sup>29</sup>. Klinische trials zijn echter lang niet altijd haalbaar bij oudere patiënten, niet alleen door de selectieve inclusie van patiënten, maar ook door ethische redenen en door sterke voorkeur van patiënten voor een bepaalde behandeling<sup>30</sup>. Bovendien sluiten huidige klinische trials een groot deel van de patiënten uit door strenge inclusiecriteria, zoals beschreven in hoofdstuk 9. Als een gevolg hiervan zijn patiënten die geïnccludeerd worden in een trial, niet representatief voor de algemene borstkankerpopulatie<sup>31</sup>. Bovendien werd aangetoond in dit proefschrift dat huidige klinische trials niet de eindpunten kiezen die voor oudere patiënten relevant zijn. Daarom is het onwaarschijnlijk dat klinische trials tot grote nieuwe inzichten zullen leiden in de komende jaren. De definitie van Level A evidence is waarschijnlijk dus niet toepasbaar bij onderzoek naar ouderen met borstkanker.

Daarentegen kan in observationeel onderzoek grote hoeveelheden data gegenereerd worden die meer representatief zijn voor de oudere borstkanker populatie<sup>31</sup>. Grote, population-based studies zullen essentieel zijn om de kennis over borstkankerbehandeling van ouderen te verbeteren. Natuurlijk heeft observationeel onderzoek wel belangrijke beperkingen, met name omdat behandelingen niet gerandomiseerd zijn, en altijd vanwege een bepaalde reden aan een patiënt voorgeschreven worden. Het direct vergelijken van twee behandelstrategieën in observationeel onderzoek leidt dan ook tot “confounding by indication”. Zoals aangetoond in hoofdstuk 11 gebruiken zeer veel observationele studies deze methode, wat kan leiden tot onterechte conclusies. Er zijn echter meer valide alternatieven, zoals het gebruik van een instrumentele variabele. Dit is een factor die geassocieerd is met de behandeling, maar niet met de prognose van de patiënt<sup>32</sup>. De belangrijkste beperking van deze methode is het identificeren van de instrumentele variabele, aangezien deze lang niet altijd voorhanden is. Eerder studies hebben echter aangetoond dat de behandelstrategieën van oudere borstkankerpatiënten zowel binnen Nederland als binnen Europa sterk verschillen<sup>33;34</sup>, en dit biedt kansen om instrumentele variabele analyses te verrichten. Een veelbelovend project dat mogelijk op deze manier tot nieuwe inzichten kan leiden is het European Registration of Cancer Care (EURECCA) project<sup>35</sup>. Dit project werd geïnitieerd door de European CanCer Organisation (ECCO) en heeft als doel om een multidisciplinaire Europese registratie op te zetten waarin patiënt-, tumor- en behandel karakteristieken geregistreerd worden en gekoppeld worden aan uitkomsten van patiënten. Dit type multidisciplinaire, internationale samenwerkingen zullen in toenemende mate belangrijk worden voor wetenschappelijk onderzoek naar oudere patiënten met borstkanker, om zo de evidence-base te verbeteren. Toch zijn er ook beperkingen aan dit type onderzoek, omdat de verschillende landen kunnen verschillen in sociaal-economische status, gezondheidssysteem en methoden van registratie. Deze beperkingen moeten goed in beeld gebracht worden voordat internationale vergelijkingen op grote schaal geïmplementeerd kunnen worden in onderzoek naar borstkanker bij ouderen.

## Conclusie

Oudere patiënten hebben een verhoogd risico op overdiagnose en overbehandeling van borstkanker als gevolg van borstkankerscreeningsprogramma's, hetgeen kan leiden tot complicaties van de behandeling. Ondanks veranderingen in behandelstrategieën is de prognose van oudere borstkankerpatiënten niet verbeterd. Huidige behandelstrategieën en predictiemodellen die gebruikt worden in de klinische praktijk zijn onvoldoende onderbouwd, en het is onwaarschijnlijk dat klinische trials in de komende jaren zullen leiden tot grote nieuwe inzichten. Observationale studies zullen in toenemende mate belangrijk worden om een geïndividualiseerde behandelstrategie voor oudere borstkankerpatiënten te ontwikkelen, maar het is daarbij belangrijk dat de juiste methodologie gebruikt wordt.