



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Prediction of contralateral breast cancer: statistical aspects and prediction performance

Giardiello, D.

Citation

Giardiello, D. (2022, September 8). *Prediction of contralateral breast cancer: statistical aspects and prediction performance*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3455362>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3455362>

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

Appendices

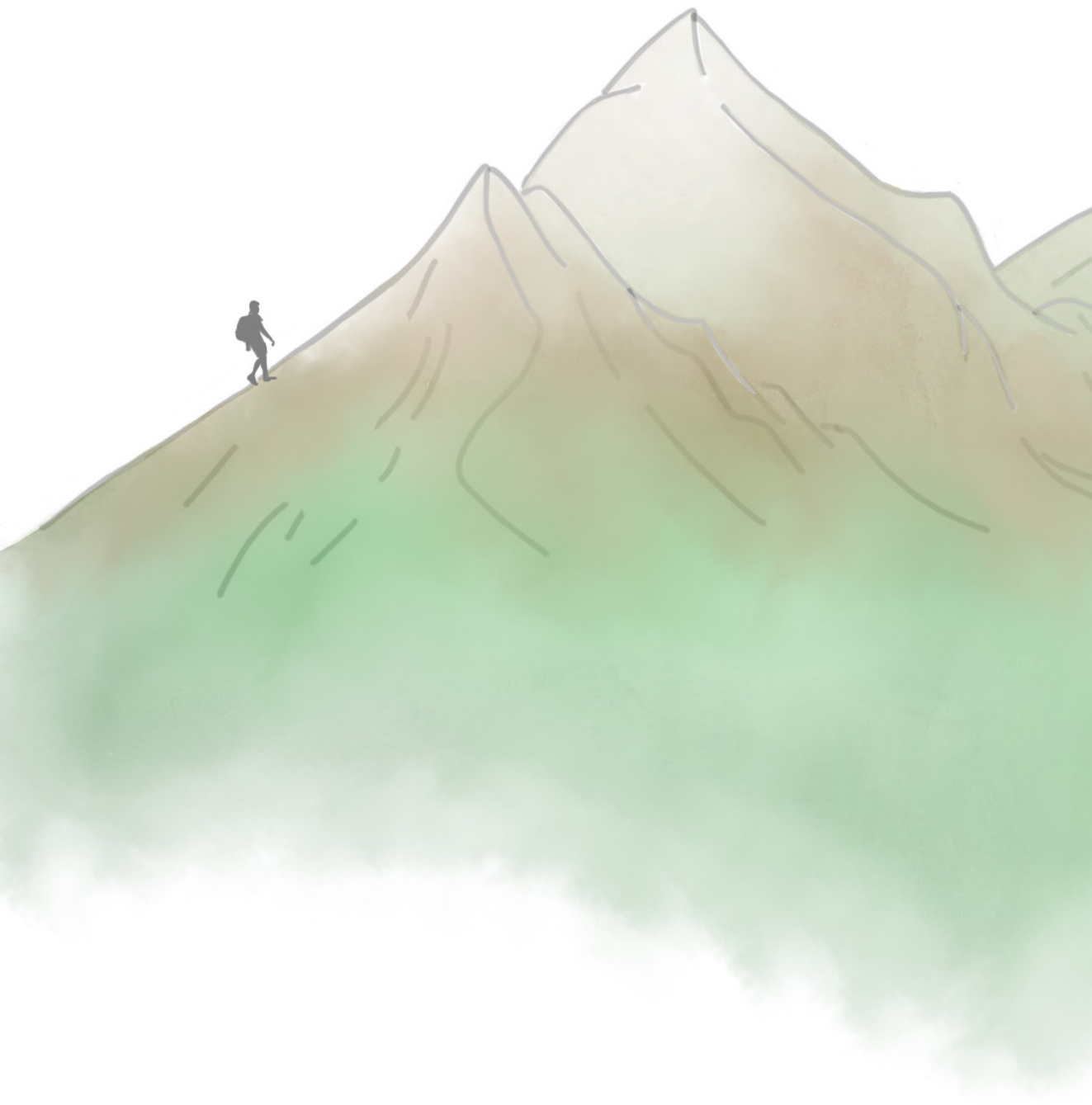
Nederlandse samenvatting

Riassunto in Italiano

Publications

Acknowledgments / Dankwoord / Ringraziamenti

About the author



NEDERLANDSE SAMENVATTING VAN DE BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN

Het voorspellen van contralaterale borstkanker

Borstkanker is wereldwijd de meest voorkomende vorm van kanker onder vrouwen. Hoewel de incidentie van borstkanker is toegenomen, is de 10-jaars overleving in Europa verbeterd van ongeveer 40% in 1960 en 1970 tot bijna 80% in 2010. Deze verbetering kan worden toegeschreven aan vroegere opsporing en betere behandelingen. De toename in eerste primaire borstkankerdiagnoses impliceert dat er ook meer vrouwen het risico lopen op het ontwikkelen van een tweede primaire tumor in de andere borst. Dit is het geval omdat contralaterale borstkanker de meest voorkomende tweede primaire kanker is onder vrouwen gediagnosticeerd met een eerste borstkanker; ongeveer 40-50% van alle nieuwe tweede tumoren zijn contralaterale borsttumoren. Gemiddeld ontwikkelen vier tot vijf van de 100 vrouwen met primaire borstkanker contralaterale borstkanker binnen 10 jaar. Deze vrouwen hebben een slechtere prognose vergeleken met patiënten met unilaterale borstkanker. Vrouwen met een eerste primaire borstkanker en een hoog risico op contralaterale borstkanker kunnen kiezen voor een contralaterale preventieve mastectomie, met het doel om het risico op het ontwikkelen van contralaterale borstkanker zover mogelijk te beperken. In het geval dat vrouwen een verhoogd risico hebben op contralaterale borstkanker, zoals voor vrouwen met pathogene mutaties in de *BRCA1*- of *BRCA2*-genen of het *CHECK2*-gen, voor vrouwen met een familiegeschiedenis in (bilaterale) borstkanker, wordt de optie om voor een contralaterale preventieve mastectomie te kiezen actief besproken door klinici. Echter, hoewel contralaterale preventieve mastectomie onnodig conservatief is voor een groot deel van de borstkankerpopulatie zonder enige genetische aanleg, kiest een toenemend aantal vrouwen met een laag risico op contralaterale borstkanker voor een contralaterale preventieve mastectomie. Een geïndividualiseerde voorspelling van het risico op contralaterale borstkanker zou mogelijk nuttig kunnen zijn in de gezamenlijke besluitvorming door artsen en patiënten met betrekking tot preventieve strategieën voor vrouwen met een hoog risico op contralaterale borstkanker, en om mogelijk onnodige contralaterale preventieve mastectomieën onder patiënten met een laag risico te voorkomen. Eén van de doelen van dit proefschrift was om een voorspelmodel voor het risico op contralaterale borstkanker te ontwikkelen en te valideren en om de potentiële klinische bruikbaarheid van dit model te beoordelen (**hoofdstuk 1**).

In **hoofdstuk 2** ontwikkelden en valideerden we een voorspelmodel voor het risico op contralaterale borstkanker (PredictCBC). Voor dit onderzoek gebruikten we een grote database bestaande uit zowel studies onder algehele populaties als ziekenhuispopulaties, welke met name uitgevoerd waren in Europa, de Verenigde Staten en Australië, en in totaal meer dan 100.000 patiënten gediagnosticeerd met een eerste invasieve primaire

borstkanker tussen 1990 en 2013 bevatte. PredictCBC schatte de 5- en 10-jaars risico's op het ontwikkelen van contralaterale borstkanker, met behulp van informatie over de eerste primaire borstkanker, familiegeschiedenis en *BRCA1/2*-kiembaanmutaties. We lieten zien dat de nauwkeurigheid waarmee PredictCBC voorspelde matig was. PredictCBC kan mogelijk artsen ondersteunen in het maken van beslissingen over preventieve strategieën, welke momenteel met name genomen worden op basis van de aanwezigheid van *BRCA1/2*-kiembaanmutaties. Contralaterale preventieve mastectomieën zouden zelfs onnodig kunnen zijn in bepaalde patiënten met *BRCA1/2*-kiembaanmutaties, vooral voor patiënten met andere gunstige karakteristieken. Aan de andere kant, preventieve strategieën zoals geïndividualiseerde mammografische screening zouden nodig kunnen zijn patiënten zonder *BRCA1/2*-kiembaanmutaties, met name voor diegenen met ongunstige karakteristieken.

In **hoofdstuk 3** vergeleken we de prestatie van het PredictCBC voorspelmodel met twee andere modellen die momenteel gebruikt worden voor het voorspellen van het risico op contralaterale borstkanker: de Manchester-formule en CBCrisk. De Manchester-formule is een methodische formule die het risico op contralaterale borstkanker gedurende de gehele levensduur schat, op basis van informatie uit een systematisch literatuuronderzoek. CBCrisk is ontwikkeld op basis van data van 1.921 patiënten met contralaterale borstkanker en 5.763 patiënten met een eerste primaire borstkanker. CBCrisk is extern gevalideerd in twee onafhankelijke studies in de Verenigde Staten. We valideerden de Manchester-formule en de risicomodellen voor contralaterale borstkanker extern in de 20 studies die gebruikt zijn voor het ontwikkelen en valideren van PredictCBC. We schatten dat alle drie de modellen matig accuraat waren in het voorspellen van het geïndividualiseerde risico op contralaterale borstkanker. Voor individuele patiënten vonden we aanzienlijke heterogeniteit in voorspelprestaties tussen de drie modellen. Deze verschillen weerspiegelen de heterogeniteit in patiëntkarakteristieken en de bijbehorende verschillen in incidentie van contralaterale borstkanker tussen landen. We concludeerden dat meer biologische en klinische inzichten en het mogelijk toevoegen van genetische varianten, naast de *BRCA1/2*-kiembaanmutaties, het voorspellen van het risico op contralaterale borstkanker zouden kunnen verbeteren. Daarnaast zou dit de klinische besluitvorming met betrekking tot preventie en vroege opsporing verder vorm kunnen geven. We moedigen een directere vergelijking tussen de drie modellen aan, met behulp van grote externe databases met complete informatie voor factoren die relevant zijn voor voorspelmodellen voor contralaterale borstkanker.

In **hoofdstuk 4** hebben we PredictCBC-modellen uitgebreid door extra genetische informatie (bijvoorbeeld de aanwezigheid van de *CHEK2* c.11100delC-variant en een polygene risicoscore op basis van 313 veelvoorkomende genetische varianten), leefstijl

en reproductieve factoren toe te voegen. We ontwikkelden en valideerden PredictCBC-2.0-modellen met behulp van geupdate follow-upinformatie. We breidden daarnaast de studiepopulatie die gebruikt was voor het ontwikkelen van de PredictCBC-modellen uit, welke meer dan 200.000 patiënten met primaire borstkanker uit Europese studiepopulaties bevatte (diagnose tussen 1990 en 2017). Het toevoegen van extra genetische informatie, naast de *BRCA1/2*-kiembaanmutaties, verbeterde het voorspellen van het risico op contralaterale borstkanker. Het implementeren van PredictCBC-2.0 zou daarom kunnen bijdragen aan het verbeteren van klinische besluitvorming met betrekking tot preventieve mastectomie of alternatieve preventieve strategieën, zoals gepersonaliseerde screening of gepersonaliseerde behandelingen.

In **hoofdstuk 5** vergeleken we het risico op contralaterale borstkanker tussen patiënten gediagnosticeerd met een eerste primaire invasieve borstkanker en patiënten gediagnosticeerd met ductaal carcinoma in situ, een mogelijke voorloper van kanker. We toonden aan dat het risico op contralaterale borstkanker licht verhoogd is in patiënten met ductaal carcinoma in situ vergeleken met patiënten met invasieve borstkanker, door gebruik te maken van de Nederlandse Kankerregistratie, een landelijke databank met gegevens van kankerpatiënten in Nederland. Ongeveer vijf op de 100 patiënten met ductaal carcinoma in situ ontwikkelt binnen 10 jaar contralaterale borstkanker, tegen ongeveer vier patiënten onder 100 patiënten met invasieve borstkanker. We concludeerden dat dit licht verhoogde risico op contralaterale borstkanker mogelijk grotendeels veroorzaakt wordt doordat de huidige Nederlandse richtlijnen geen adjuvante systemische therapieën voorschrijven voor patiënten met ductaal carcinoma in situ. Dit betekent niet dat we patiënten met ductaal carcinoma in situ moeten gaan behandelen met adjuvante systemische therapieën, aangezien deze patiënten een excellente prognose hebben en systemische therapieën ernstige bijwerkingen kunnen hebben. Echter, voorspelmodellen voor contralaterale borstkanker kunnen ook nuttig zijn voor vrouwen met ductaal carcinoma in situ, bijvoorbeeld in het beslissen over de intensiteit van screening.

Het bepalen van de prestaties van voorspellingen met overlevingsuitkomsten: praktische handvatten

Prediction research richt zich op het ontwikkelen van goed functionerende voorspelmodellen en op het bepalen van hun generaliseerbaarheid en toepasbaarheid in de klinische praktijk. Een risicovoorspelmodel kan ontwikkeld worden door regressie-analyse te gebruiken, een statistische techniek die de relaties tussen voorspellers en de bestudeerde uitkomst kan inschatten (**hoofdstuk 1**). In veel (borst)kankerstudies is de bestudeerde uitkomst de tijd tot een *event* (een gebeurtenis zoals diagnose of studie-uitval) zich voordoet. *Survival analyse* is één van de meest populaire typen *time-to-event-analyses* als de uitkomst de periode van overleving is. Als we het vóórkomen

van een gebeurtenis (bijvoorbeeld: contralaterale borstkanker diagnose) in een groep mensen bestuderen, dan kan het zijn dat een persoon de bestudeerde gebeurtenis in een bepaalde periode niet meemaakt. In dat geval wordt de informatie over overleving na die bepaalde periode niet meegenomen in de analyse (*censored survival time*). Het kan ook gebeuren dat een andere gebeurtenis, anders dan de bestudeerde uitkomst, uitsluit dat de bestudeerde uitkomst plaatsvindt. Bijvoorbeeld, als we geïnteresseerd zijn in het bestuderen van contralaterale borstkanker in een bepaalde groep vrouwen die gediagnosticeerd is met een eerste primaire borstkanker, dan zullen sommigen van hen overlijden. Deze vrouwen zullen nooit gediagnosticeerd worden met contralaterale borstkanker, omdat een ander, *competing event* (in dit geval een fatale), of *competing risk* in hun leven heeft plaatsgevonden. De meest gebruikte statistische regressiemodellen voor *survival analyse*, met of zonder *competing events*, zijn respectievelijk het *Cox proportional hazard* regressiemodel en het *Fine & Gray* regressiemodel. Deze statistische regressiemodellen kunnen gebruikt worden om te voorspellen of een bestudeerde gebeurtenis (bijvoorbeeld: contralaterale borstkanker) zal vóórkomen in een bepaalde periode in de toekomst (bijvoorbeeld: binnen 10 jaar). Als een risicovoorspelmodel ontwikkeld is, is het eerst belangrijk de prestatie te bepalen. In eerste instantie is het gebruikelijk om de voorspelprestatie te bepalen in de populatie die gebruikt is om het model te ontwikkelen. Dit proces wordt interne validatie genoemd. Externe validatie is het evalueren van de voorspelprestatie in een vergelijkbare onderzoekspopulatie, waarvoor een onafhankelijke dataset nodig is die kan verschillen wat betreft achtergrond, tijd, of plaats. Als de voorspelprestatie voldoende accuraat is, zou het risicovoorspelmodel toegepast kunnen worden in de klinische praktijk om klinische besluitvorming te faciliteren (bijvoorbeeld: door de patiënt en arts die contralaterale preventieve mastectomie overwegen). Een ander doel van dit proefschrift was om handvatten te bieden voor het bepalen van de voorspelprestatie van *time-to-event-modellen*, met of zonder *competing risks*, met behulp van voorbeelden toegepast op borstkanker (**hoofdstuk 1**).

In **hoofdstuk 6** bieden we handvatten en aanbevelingen voor het beoordelen van de voorspelprestatie van *survival modellen*. We beschreven verschillende maten die gebruikt kunnen worden om de prestatie van een voorspelmodel met overleving als uitkomst te kunnen bepalen. We maakten onderscheid tussen maten die gebruikt kunnen worden voor het bepalen van de prestatie van voorspellingen voor specifieke tijdstippen (bijvoorbeeld: 5- of 10-jaars overleving) en voorspellingen voor over de gehele periode waarvoor *time-to-event* gegevens beschikbaar zijn (*follow-up time*). Voorspellingen voor specifieke tijdstippen zullen vaak het meest relevant zijn, omdat artsen en patiënten meestal geïnteresseerd zijn in de prognose binnen een bepaalde tijdsperiode. We toonden aan hoe een risicovoorspelmodel met als uitkomst overleving te ontwikkelen, hoe zijn voorspelprestatie en klinische bruikbaarheid te bepalen door interne en

externe validatie, door gebruik te maken van bestaande borstkankerdatabases met de bijbehorende code in R en SAS.

In **hoofdstuk 7** boden we een toegankelijk overzicht van prestatiematen voor een uitgebreide beoordeling van de prestatie van een voorspelmodel met *competing risks*. We richtten ons op hoe we een risicovoorspelmodel konden valideren in de aanwezigheid van *competing risks* gegeven een bepaalde voorspelhorizon, een gespecificeerde tijdsduur waarover voorspellingen worden gemaakt (bijvoorbeeld: 5 jaar). We lieten uitgebreid verschillende methodes zien die gebruikt kunnen worden voor het ontwikkelen van risicovoorspelmodellen met concurrerende risico's en voor het berekenen en interpreteren van voorspelprestatie en klinische bruikbaarheid, geïllustreerd door een voorspelmodel voor de terugkeer van borstkanker, inclusief bijbehorende code in R. Beide overzichten in **hoofdstukken 6 en 7** werden gemaakt namens het internationale *STREngthening Analytical Thinking for Observational Studies (STRATOS)* initiatief (<http://stratos-initiative.org>), die tot doel heeft het bieden van toegankelijke en accurate richtlijnen voor onderwerpen die relevant zijn in het opzetten en analyseren van observationele studies voor een niet-gespecialiseerd publiek.