



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Refining individualized medicine in older patients with breast cancer

Boer, A.Z. de

Citation

Boer, A. Z. de. (2022, October 26). *Refining individualized medicine in older patients with breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3484239>

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/1887/3484239>

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





Appendices

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Een derde van alle patiënten met borstkanker is 70 jaar of ouder en het aantal oudere patiënten met borstkanker zal de komende jaren verder toenemen door vergrijzing van de algemene bevolking. Oudere patiënten vormen een heterogene groep wat betreft comorbiditeit en algehele conditie, twee factoren die van grote invloed zijn op de levensverwachting. Bij oudere patiënten met laag risico borstkanker en een hoog risico op andere sterfte, is deze “concurrerende sterfte” bepalend voor de prognose. Er wordt wel gezegd dat deze patiënten overlijden mét de borstkanker in plaats van aan borstkanker. Dit betekent ook dat sommige oudere patiënten een beperkte winst hebben van standaardbehandelingen zodat het gerechtvaardigd kan zijn om onderdelen van de standaardbehandeling achterwege te laten.

Onderzoek heeft bijvoorbeeld aangetoond dat de behandelwinst van radiotherapie na een borstsparende operatie in een bepaalde selectie oudere patiënten met borstkanker zo beperkt is dat deze achterwege kan blijven.¹⁻³ Wat betreft het nalaten van primaire chirurgie suggereren onderzoeken dat primaire endocriene therapie een even goede behandeling is bij patiënten met een zeer beperkte levensverwachting. Het blijft echter lastig de juiste patiënten voor gereduceerde behandeling te selecteren aangezien er geen harde selectiecriteria zijn.⁴ Tot slot kan het zo zijn dat de bijwerkingen of andere nadelen van een behandeling voor een individuele patiënt zelf niet opwegen tegen een beperkte behandelwinst. Met het oog op kwaliteit van leven kan het weglaten van een behandeling voor deze patiënten een goede keuze zijn.

In dit proefschrift onderzochten we borstkanker specifieke uitkomsten en andere sterfte in een representatief cohort oudere patiënten. Daarnaast onderzochten we het effect van standaardbehandelingen. We maakten gebruik van een grote dataset van de Nederlandse Kanker Registratie met meer dan 18,000 patiënten van 70 jaar of ouder. Aangezien alle patiënten met borstkanker in Nederland worden geregistreerd is het gebruikte cohort per definitie representatief voor de ware patiëntenpopulatie. Hierdoor zijn de resultaten goed van toepassing op de oudere patiënt in de dagelijkse praktijk.

In deel I hebben we het risico op een borstkanker recidief, borstkanker gerelateerde sterfte en andere sterfte bestudeerd gebaseerd op leeftijd en comorbiditeit. In deel II hebben we het effect van het weglaten van onderdelen van de standaardbehandeling onderzocht en de barrières die patiënten ervaren en de faciliterende factoren die hierbij een rol spelen. In deel III worden resultaten van een prospectieve cohortstudie naar geriatrische uitkomsten bij oudere patiënten met gemetastaseerde borstkanker beschreven.

Deel I: Evaluatie van borstkanker specifieke uitkomsten en andere sterfte

Het risico op sterfte aan andere oorzaken dan borstkanker is meer uitgesproken in de algemene patiëntenpopulatie dan in de selectie fitte en relatief jonge oudere patiënten in gerandomiseerde onderzoeken.⁵ Dit is relevant omdat een hoog risico op andere sterfte het risico op een borstkanker recidief en borstkanker sterfte in theorie kan verkleinen. Daarnaast is het voor de besluitvorming belangrijk het risico op overlijden aan borstkanker te interpreteren in de context van het risico op overlijden aan andere oorzaken.

In hoofdstuk 2 bestudeerden we de relatie tussen hogere leeftijd en het risico op een locoregionaal of afstandsrecidief in een op de populatie gebaseerd registratie cohort met meer dan 18,000 patiënten van 70 jaar of ouder met niet-gemetastaseerd borstkanker. Ondanks het hoge risico op andere sterfte hadden patiënten van 75-79 jaar een hoger risico op een afstandsrecidief dan de 70-74-jarigen, na correctie voor verschillen in tumorkenmerken en behandeling. Deze bevinding geeft aan dat sommige patiënten in de leeftijdscategorie 75-79 jaar onderbehandeld worden en mogelijk baat hebben bij intensievere behandeling. Het hoge concurrerende sterfterisico dat werd gevonden benadrukt hoe belangrijk het is om onderscheid te maken tussen oudere patiënten met een hoog en met een laag risico op andere sterfte. Dit is nodig om de juiste behandeling te kunnen bepalen voor een individuele patiënt, met name als het gaat om adjuvante behandelingen waarbij de verwachte behandelwinst klein is.

In hoofdstuk 3 bestudeerden we de borstkanker sterfte en andere sterfte na het optreden van een locoregionaal recidief of een metastase op afstand. We vonden dat overlijden aan borstkanker nagenoeg alleen optreedt na het ontwikkelen van een metastase op afstand. Een locoregionaal recidief was een voorspeller voor hogere borstkanker sterfte, maar het aandeel borstkanker sterfte na een locoregionaal recidief op de totale borstkanker sterfte was zeer beperkt door het lage percentage locoregionale recidieven. Voor alle leeftijdscategorieën gold dat de borstkanker sterfte overduidelijk de prognose bepaalde na het optreden van een metastase op afstand ondanks relatief hoge 10-jaars sterfte aan andere doodsoorzaken: 24% in patiënten van 75-79 jaar en zelfs van 73% in patiënten van 80 jaar of ouder. Hoofdstuk 2 en 3 benadrukken dat het essentieel is voor predictie modellen om rekening te houden met andere sterfte bij de voorspelling van borstkanker specifieke uitkomsten en om andere sterfte als aparte uitkomst te presenteren.

Er was nog geen eenduidig antwoord op de vraag welke comorbiditeit score het beste te gebruiken in predictie modellen.⁶ In hoofdstuk 4 vergeleken we de voorspellende waarde voor andere sterfte van de Charlson Comorbidity index met de voorspellende waarde van het aantal comorbiditeiten.⁷ Beide scores hadden voorspellende waarde voor andere sterfte in aanvulling op de voorspelling van leeftijd alleen. Onze belangrijkste bevinding was dat

de voorspellende waarde van de Charlson Comorbidity index voor 5-jaars andere sterfte vergelijkbaar was met de voorspellende waarde van het aantal comorbiditeiten. Op basis van deze resultaten in combinatie met het feit dat het tellen van het aantal comorbiditeiten eenvoudiger is, zouden wij willen betogen het aantal comorbiditeiten als score te gebruiken bij de ontwikkeling van nieuwe predictie modellen voor oudere patiënten met borstkanker.

Deel II: Weglaten van behandelingen in geselecteerde oudere patiënten

In het tweede gedeelte van dit proefschrift onderzochten we het effect van het achterwege laten van onderdelen van de standaardbehandeling van vroeg stadium borstkanker op het recidief risico en op de overleving in subgroepen. In de dagelijkse praktijk wordt de keuze voor deze behandelingen gemaakt op basis van meerdere factoren, namelijk de ziekte kenmerken, leeftijd, comorbiditeit en andere aspecten van de algehele conditie en het functioneren van een patiënt. Gegevens over deze laatste factoren zijn over het algemeen niet beschikbaar of van matige kwaliteit in observationele datasets. Dit heeft als consequentie dat conventionele statistische technieken bij het onderzoeken van behandelings-effect helaas niet kunnen corrigeren voor ongemeten confounders zoals bijvoorbeeld performance status, wat leidt tot onbetrouwbare resultaten.⁸

Als oplossing hiervoor hebben wij een nieuwe methodologie toegepast genaamd de instrumentele variabele (IV) methode, waarmee confounding door ongemeten factoren kan worden vermeden. Deze methode creëert namelijk een pseudo-gerandomiseerde situatie als aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan. Ziekenhuis werd gekozen als instrumentele variabele omdat bekend is dat de behandeling van borstkanker bij oudere patiënten varieert tussen ziekenhuizen. Tegelijkertijd is de verwachting dat oudere patiënten met borstkanker in verschillende ziekenhuizen vergelijkbaar zijn.

In hoofdstuk 5 onderzochten we het effect van weglaten van radiotherapie na een borstsparende operatie op het locoregionaal recidief risico in patiënten van 75 jaar of ouder met stadium T1-2N0 borstkanker. Volgens de IV-methode deden we dit door uitkomsten te vergelijken van patiënten die waren behandeld in ziekenhuizen met hogere (96%) en lagere (72%) percentages radiotherapie. Negenendertig procent werd behandeld met endocriene therapie, conform het verwachte percentage op basis van de Nederlandse behandelrichtlijn. Het locoregionaal recidief risico was laag (2.2%-3.2% na negen jaar), zelfs in de patiënten die werden behandeld in ziekenhuizen met lagere percentages radiotherapie (3.2%). Er werd geen associatie gevonden tussen radiotherapie gebruik en locoregionaal recidief risico.

In hoofdstuk 6 onderzochten we het effect van weglaten van primaire chirurgie op de overleving in patiënten van 80 jaar en ouder met stadium I-II hormoonreceptor positief borstkanker. Volgens de IV-methode deden we dit door uitkomsten te vergelijken van patiënten

behandeld in ziekenhuizen met hogere (83%) en lagere (55%) percentages chirurgie. Van alle patiënten die geen primaire chirurgie ondergingen werd 94% behandeld met primaire endocriene therapie. Zowel de 10-jaars relatieve overleving als de absolute overleving was lager voor patiënten behandeld in ziekenhuizen met lagere percentages chirurgie dan in de ziekenhuizen met hogere percentages chirurgie. Wel is belangrijk te noemen dat de overlevingsgrafieken in de eerste vijf jaar niet uiteenliepen.

In hoofdstuk 7 identificeerden we welke barrières en faciliterende factoren patiënten ervaren voor het weglaten van onderdelen van de behandeling van vroeg-stadium borstkanker als deze een beperkte behandelwinst hebben. We organiseerden focusgroepen met patiënten van 70 jaar en ouder die behandeld waren voor borstkanker. Vervolgens werd een survey uitgezet onder een grotere groep. In de survey gaf meer dan de helft van de respondenten aan in te stemmen met het voorstel radiotherapie of een okselklierdissectie weg te laten als dit voorgesteld zou worden door de arts. Bijna alle patiënten vermeldden daarentegen barrières voor het weglaten van primaire chirurgie, vooral door de noodzaak van primaire endocriene therapie als alternatieve behandeling. Barrières voor het weglaten van radiotherapie en een okselklierdissectie waren hoofdzakelijk algemene factoren gerelateerd aan angst voor een recidief, het gevoel suboptimale behandeling te krijgen en sociale support. Geruststelling over de recidief risico's en het betrekken van familieleden voor sociale support zijn daarom belangrijke acties om afzien van deze behandelingen te bevorderen.

Deel III: Geriatrich assessment en uitkomsten

Het laatste deel van dit proefschrift, hoofdstuk 8, beschrijft de resultaten van een prospectieve cohortstudie naar geriatriche uitkomsten in patiënten van 70 jaar of ouder met gemetastaseerd borstkanker. Bij inclusie werd een uitgebreid geriatrich assessment gedaan. Vervolgens werden veranderingen in functionele status, psychosociaal functioneren en kwaliteit van leven over een periode van 6 maanden gemeten. Patiënten werden geïncludeerd in vier Nederlandse ziekenhuizen. Bevindingen die in het oog sprongen waren de hogere prevalenties depressieve symptomen en apathie vergeleken met de gezonde populatie ouderen. Hoewel het geriatrich assessment effectief is in het signaleren van dergelijke problemen neemt een volledig geriatrich assessment veel tijd in beslag, wat een kortere screening tool wenselijk maakt. Hier wordt op dit moment dan ook veel onderzoek naar gedaan. Daarnaast moet het effect van psychosociale interventies op kwaliteit van leven onderzocht worden in toekomstig onderzoek. Onze bevinding dat functionele status en kwaliteit van leven niet veranderden terwijl meerdere patiënten overleden tijdens de studie suggereert dat het functioneren eerder stabiel blijft tot een snelle achteruitgang voor het overlijden dan een graduele achteruitgang van het functioneren. Deze hypothese moet bevestigd worden in een groter cohort.

DISCUSSIE EN TOEKOMST PERSPECTIEVEN

Geïndividualiseerde behandeling

Borstkanker is niet één enkele ziekte entiteit. De prognose hangt sterk af van de tumor biologie en het stadium bij diagnose.⁹ Door de introductie van het screenend bevolkingsonderzoek is het percentage premaligne afwijkingen met uitstekende prognose sterk toegenomen.^{9,10} Hierdoor is de variatie in prognose nog meer uitgesproken geworden. Geïndividualiseerde behandeling, ook wel zorg op maat genoemd, houdt in voor elke patiënt de behandeling te kiezen die voor die individuele patiënt het meest geschikt. Predictiemodellen kunnen geïndividualiseerde behandeling bevorderen door het voorspellen van het recidief risico op basis van tumor en patiënten kenmerken. Het te verwachten behandel-effect kan ook ingeschat worden op basis van deze informatie. De behandeling kan soms verder geïndividualiseerd worden op basis van het genetisch risicoprofiel. Een groot gerandomiseerd onderzoek toont aan dat de Mammaprint de voorspelling van het recidief risico in aanvulling op de klassieke voorspellende factoren kan verbeteren in patiënten bij wie chemotherapie wordt overwogen.¹¹ Vooral nog wordt de test alleen aanbevolen bij patiënten van jonge en middelbare leeftijd bij wie twijfel bestaat over wel of geen chemotherapie. Intussen loopt de individualisering van de behandeling van oudere patiënten achter. Tot dusver was het niet goed mogelijk om het effect van leeftijd en algemene conditie op borstkanker uitkomsten en behandel-effect te specificeren en diende de behandelend arts dit effect zelf in te schatten. Daarnaast wordt de keuze voor behandeling bij oudere patiënten vaak beïnvloed door de behandelcultuur in een land. Registratie data laat substantiële variatie in behandeling zien tussen verschillende landen en zelfs regio's.¹²⁻¹⁴

Voorspelling prognose verbeteren

De PREDICT tool is op het moment de meest gebruikte predictietool voor patiënten met borstkanker.¹⁵ Alhoewel de tool het percentage andere sterfte presenteert naast het algehele sterfte risico, zijn deze schattingen niet gecorrigeerd voor comorbiditeit en dus niet voor het concurrerende sterfte risico. Uit een validatiestudie in patiënten van 65 jaar en ouder bleek dan ook dat de algehele sterfte onderschat werd in patiënten met nul tot één comorbiditeit. Daartegenover werd de algehele sterfte juist toenemend overschat in patiënten met twee en meer comorbiditeiten.⁶ In andere woorden, deze tool houdt er geen rekening meer dat een patiënt van 75 jaar met twee comorbiditeiten een hoger risico op overlijden aan andere oorzaken heeft dan een patiënt die even oud is zonder comorbiditeit. De vervolgvraag rijst welke comorbiditeit score het beste gebruikt kan worden in een toekomstig predictiemodel. In hoofdstuk 4 vonden we dat de originele Charlson Comorbidity Index even goed andere sterfte voorspelde als het aantal comorbiditeiten. Vanwege het gemak zouden wij daarom pleiten voor het gebruik van aantal comorbiditeiten bij de ontwikkeling van een nieuw predictiemodel voor oudere patiënten met borstkanker.

Het is goed om op te merken dat in de literatuur is beschreven dat de invloed van comorbiditeit op resterende levensverwachting na 70 jaar steeds meer afneemt.¹⁶ De oudere bevolking is van nature een heterogene groep door variatie in het verouderingsproces. Dit betekent dat ouderen met dezelfde kalenderleeftijd verschillen in fysiologische leeftijd met verschillen in fysieke reserve, comorbiditeit en functioneren. Echter, de nieuwe bevinding dat voorspellende waarde van comorbiditeit op resterende levensverwachting afneemt met de leeftijd suggereert dat deze variatie in fysiologische leeftijd vanaf een zekere leeftijd ook minder wordt. Als deze hypothese juist is, moet ook rekening worden gehouden met deze interactie tussen leeftijd en comorbiditeit in predictiemodellen. Tot slot kunnen geriatrische parameters waarschijnlijk ook de voorspelling van andere sterfte bij oudere patiënten met borstkanker verbeteren, zoals in modellen die gebruikt worden voor het voorspellen van de algemene levensverwachting in gezonde individuen.¹⁷ Toekomstig onderzoek is nodig om de toegevoegde waarde van geriatrische parameters specifiek in patiënten met borstkanker te onderzoeken.

Voorspelling behandel­effect verbeteren

Naast de prognose geeft de PREDICT-tool ook de verwachte behandelwinst van adjuvante behandelingen op basis van verschillende gerandomiseerde data.^{18,19} Echter, er moet rekening mee gehouden worden dat deze resultaten komen uit historische trials die bijna geen oudere patiënten includeerden. Bovendien waren de oudere patiënten die werden geïncludeerd ook nog eens een fitte selectie. Dit heeft tot gevolg dat het verwachte behandel­effect dat de PREDICT-tool presenteert waarschijnlijk een overschatting is van het ware effect voor de meeste oudere patiënten in de dagelijkse praktijk. In de afgelopen jaren is het verbeteren van de bewijslast voor behandelingen van borstkanker bij oudere patiënten een belangrijk aandachtspunt geweest. Een van de belangrijkste doelen was, en is nog steeds, om subgroepen oudere patiënten te definiëren bij wie het weglaten van onderdelen van de standaardbehandeling van vroeg stadium borstkanker niet leidt tot slechtere uitkomsten. Aangezien het onwaarschijnlijk is dat er nog gerandomiseerde data beschikbaar komt, worden valide methoden gezocht om deze subgroepen te kunnen definiëren op basis van beschikbare observationele data.

Instrumentele variabele methodologie

Recent is een nieuwe veelbelovende methodologie geïntroduceerd voor het op een valide manier onderzoeken van behandel­effect in grote observationele datasets. De instrumentele variabele (IV) methode kan confounding door zowel gemeten als ongemeten factoren vermijden door een pseudo-gerandomiseerde situatie te creëren mits aan drie voorwaarden kan worden voldaan; de IV is geassocieerd met de behandeling (eerste voorwaarde), maar niet gerelateerd aan confounding factoren (tweede voorwaarde) of gerelateerd aan de uitkomst anders dan via de IV (derde voorwaarde). Geografische gebieden worden vaak gebruikt

als IV, omdat behandelvariatie wordt gezien tussen landen en regio's die niet verklaard kan worden door alleen case-mix. De IV-methodologie is in het bijzonder veelbelovend bij onderzoek naar behandel-effect in oudere patiënten met borstkanker, omdat directe vergelijking van behandelde en niet-behandelde patiënten gevoelig zijn voor confounding door ongemeten factoren gerelateerd aan algemene gezondheid en functioneren.⁸

In hoofdstuk 5 en hoofdstuk 6 van dit proefschrift pasten we de IV-methodologie toe waarbij we gebruik maakten van ziekenhuis als IV. Dit houdt in dat uitkomsten van patiënten behandeld in ziekenhuizen met verschillende behandelpercentages (hogere, gemiddelde en lagere) werden vergeleken. Onze resultaten in hoofdstuk 5 tonen aan dat het gebruik van radiotherapie na een borstsparende operatie verminderd kan worden in patiënten van 75 jaar of ouder met T1-2N0 borstkanker zonder het risico op een locoregionaal recidief te verhogen. De optie om radiotherapie achterwege te laten bij patiënten van 70 jaar of ouder met tumoren tot 3 centimeter die behandeld worden met adjuvante endocriene therapie is al langer opgenomen in internationale richtlijnen op basis van gerandomiseerde data.^{1,2,3} Uit onderzoek blijkt echter dat er nauwelijks een afname van radiotherapie wordt gezien. Zorgen om de generaliseerbaarheid van de resultaten naar de algemene patiënten populatie met name wat betreft de therapietrouw bij endocriene therapie worden genoemd als een belangrijke reden voor de persisterende radiotherapie toepassing.²⁰ De resultaten van onze studie spreken deze zorgen om een hoger risico op een locoregionaal recidief in de afwezigheid van systemische therapie tegen, aangezien slechts een derde werd behandeld met endocriene therapie conform de Nederlandse behandelrichtlijn.²¹

In hoofdstuk 6 vonden we daarentegen dat het verhogen van het percentage primaire chirurgie de overleving kan verbeteren voor de patiënten van 80 jaar of ouder met stadium I-II hormoongevoelig borstkanker. Wat we wel constateerden was dat de overleving pas uiteenliep na de eerste vijf jaar. Hieruit kan opgemaakt worden dat primaire endocriene therapie als alternatief voor chirurgie gerechtvaardigd is bij patiënten met een levensverwachting van vijf jaar of minder. Dit is een ruimere indicatie dan de twee tot drie jaar resterende levensverwachting die momenteel wordt aanbevolen in internationale richtlijnen gebaseerd op historische trials.^{4,22} Toch moeten ook de nadelen van primaire endocriene therapie, meest belangrijk de potentiële bijwerkingen, niet onderschat worden.

Over het geheel genomen werkte de IV-methodologie in ons populatie gebaseerde cohort goed. Om te beginnen was er genoeg behandelvariatie om groepen te maken met substantiële verschillen in behandelpercentage (ongeveer 25% tussen de hogere en lagere behandelpercentage groepen). In andere woorden, de IV was sterk genoeg om gevolgtrekkingen te doen over het effect op de uitkomst. Ten tweede, aangezien er slechts enkele kleine verschillen tussen de drie IV-groepen werden gezien kan ervan uit worden gegaan dat de verschillen

in ongemeten factoren ook minimaal waren. Aan de andere kant betekenen deze kleine verschillen tussen de IV-groepen ook dat de IV niet volledig aan alle voorwaarden kon voldoen. Om een voorbeeld te geven, in hoofdstuk 6 waren de patiënten die waren behandeld in ziekenhuizen met lagere percentages primaire chirurgie iets ouder dan de patiënten die waren behandeld in ziekenhuizen met hogere percentages primaire chirurgie. Dit betekent dat resterende confounding niet geheel uitgesloten kan worden. Daarnaast vermindert de IV-analyse de statistische power. Dit is af te leiden aan het wijde betrouwbaarheidsinterval dat werd gezien in hoofdstuk 5. Enorme datasets zijn daarom het meest geschikt voor een IV-analyse.

Het “*European Registration of Cancer Care (EURECCA)*” consortium is geïnitieerd om data van kankerregistraties van verschillende landen in Europa te combineren met als doel de behandeling en uitkomsten te vergelijken. Helaas verhinderen verschillen in gezondheidszorgsystemen en dientengevolge de verschillen in patiënten en borstkanker subtypen tussen de landen een formele IV-analyse. Natuurlijk blijft een dergelijke vergelijking tussen de landen waardevol om richting te geven aan toekomstige studies. Al met al is de IV-methodologie een geschikte analysemethode als confounding door ongemeten factoren waarschijnlijk wordt geacht. Het lijkt echter te optimistisch om in een klinische dataset een IV te vinden die aan alle voorwaarden voldoet en voldoende statistische power biedt.²³

Toekomstig onderzoek naar behandel-effect

Randomized controlled trials (RCTs) blijven de gouden standaard om behandel-effect te onderzoeken, zelfs in de heterogene oudere populatie. Het is echter prioriteit de externe validiteit van RCTs te verbeteren zodat de resultaten ook daadwerkelijk toepasbaar zijn op de patiënt in de dagelijkse praktijk. Dit kan alleen worden bereikt door een representatieve selectie van de oudere populatie te includeren, inclusief kwetsbare patiënten en de alleroudesten. Op deze manier kunnen namelijk gestructureerde subgroep analyses worden gedaan gebaseerd op algehele gezondheid. Als gevolg van behandel bias worden oudere patiënten behandeld met nieuwe behandelingen die in hun doelgroep nog niet getest zijn. Tegenstrijdig genoeg persisteert bijvoorbeeld de toepassing van radiotherapie na een borstsparende operatie, terwijl nota bene RCTs hebben aangetoond dat de absolute behandelwinst zeer laag is.^{20,24} Dit geeft weer dat als een behandeling eenmaal standaard is, het erg lastig is om het gebruik van deze behandeling te verminderen oftewel te de-implementeren. Het is niet haalbaar en niet realistisch om een RCT te herhalen met als enige doel het doen van subgroep analyses gebaseerd op algehele gezondheid. Ondanks de dwingende vraag en oproep om dergelijke secundaire trials zijn er slechts enkele opgezet.^{25,26} Dit is niet verrassend gezien de tijd en kosten van een RCT. Misschien zouden beleidsmakers en fondsen de inclusie van oudere en kwetsbare patiënten moeten verplichten in een primaire trial of een secundaire trial verplicht stellen. Verder is de behandelend arts zich misschien niet

bewust dat de matige inclusie van oudere patiënten deels komt door hun eigen beslissing deze patiënten niet te includeren. Het komt frequent voor dat artsen deelname aan een studie voor hun eigen patiënten als een te grote belasting inschatten of de aanname doen dat een patiënt zelf niet zou willen deelnemen.

Patiënten laten zich niet gemakkelijk randomiseren voor reguliere standaardbehandelingen. Zo moest de *ESTEem* (“*Endocrine +/- Surgical Therapy for Elderly women with Mammary Care*”) trial vroegtijdig sluiten door tegenvallende inclusie. In deze gevallen kan een prospectief cohort met gelijk behandelde patiënten een goed alternatief zijn. Een dergelijk cohort kan beschouwd worden als een single-arm trial. Een mooi recent voorbeeld is de “*Tailored treatment in Older Patients*” (*TOP*)-1 studie welke een prospectief cohort omvat van patiënten van 70 jaar of ouder met laag risico borstkanker die geen radiotherapie of endocriene therapie na een borstsparende operatie ondergingen.²⁷ Alle patiënten in deze studie ondergaan een geriatrische screening. Daarnaast is een van de secundaire doelen om te kijken naar subgroepen op basis van algemene gezondheid.

Voorspelling behandel schade verbeteren

Tot slot moet ook de voorspelling van negatieve effecten worden verbeterd om de behandeling verder te individualiseren. Oudere patiënten hebben een grotere kans op toxiciteit en functionele achteruitgang dan jongere patiënten. Daar staat tegenover dat de kwaliteit van leven door oudere patiënten vaak steeds belangrijker wordt gevonden dan de resterende levensduur. Het risico op bijwerkingen en achteruitgang in functioneren is dus essentiële informatie voor het kiezen van een behandeling op maat. De “*Cancer Research and Aging Group*” heeft een tool ontwikkeld waarmee het risico op toxiciteit van chemotherapie kan worden voorspeld. Deze tool bevat geriatrische parameters als voorspellende factoren.²⁸ Dezelfde onderzoeksgroep demonstreerde in een andere studie een achteruitgang in fysiek functioneren bij patiënten van 70 jaar of ouder die behandeld werden met chemotherapie.²⁹

Risicogroepen voor bijwerkingen en achteruitgang in functioneren na een operatie, radiotherapie of bij endocriene therapie moeten worden onderzocht. Deze vragen worden hopelijk spoedig beantwoord door resultaten van lopende prospectieve cohortstudies naar functionele uitkomsten. De “*Bridging the Age Gap*” is een initiatief in het Verenigd Koninkrijk dat zich focust op de chirurgische behandeling van oudere patiënten met borstkanker.³⁰ In een cohort van meer dan 3000 patiënten van 70 jaar of ouder wordt het effect van chirurgische behandelingen op functionele status en kwaliteit van leven bestudeerd. Een vergelijkbare studie loopt momenteel in Nederland. De “*Climb Every Mountain*” studie omvat een prospectief cohort van patiënten van 70 jaar of ouder waarin veranderingen in functioneren en kwaliteit van leven over de tijd worden onderzocht. Deze dataset wordt ook gebruikt in de “*Prediction of Outcome and Toxicity in older patients with bREAsT cancer*

(*PORTRET*)” studie voor het ontwikkelen van een nieuwe predictie tool die specifiek ontwikkeld wordt voor oudere patiënten. In deze tool zullen het concurrerende sterfterisico, toxiciteit en functioneren als uitkomsten worden opgenomen. Alle patiënten in deze prospectieve cohortstudies zijn bij inclusie uitgebreid in kaart gebracht door middel van een geriatrisch assessment. In het bijzonder is het interessant welke geriatrische parameters een voorspellende waarde zullen hebben.

Het laatste hoofdstuk van dit proefschrift geeft een voorbeeld hoe functionele uitkomsten bestudeerd kunnen worden. Ondanks de geslaagde inclusie van zowel fitte als kwetsbare oudere patiënten, ondervonden we hoe moeilijk het is selectie bias en response bias te voorkomen. Deelnemende patiënten waren niet alleen fit genoeg voor behandeling, maar waren ook bereid en in staat om deel te nemen aan een survey die ze zelf moesten invullen. Patiënten met een slechte algehele gezondheid en beperkt functioneren zullen waarschijnlijk ondervertegenwoordigd zijn. Dit zijn de uitdagingen voor toekomstige prospectieve cohortstudies: om de juiste patiënten te includeren en om selectieve uitval in de follow-up zo veel als mogelijk te beperken. In de lopende “*Triaging Elderly Needing Treatment (TENT)*” studie ondergaan alle oudere patiënten die een grote behandeling nodig hebben, ongeacht de onderliggende ziekte, een geriatrisch assessment voorafgaand aan de behandeling. Naderhand worden gegevens over korte termijn uitkomsten verzameld uit het patiëntendossier en telefonisch door gespecialiseerde geriatrie verpleegkundigen bij de patiënt.³¹ Een dergelijke systematische benadering kan de inclusie van kwetsbare patiënten verbeteren. Dat is namelijk essentieel om te bepalen welke kwetsbare patiënten een hoog risico hebben op negatieve uitkomsten. Een voorbeeld van response bias is het wegvallen van patiënten met achteruitgang in functioneren uit de follow-up juist door die achteruitgang. Telefonische evaluatie momenten of thuisbezoeken kunnen daarom helpen om deelname aan een studie minder belastend te maken en op die manier de response bias te verminderen.

Kortom, het aantal oudere patiënten met borstkanker zal in de aankomende jaren snel groeien. Predictie tools zijn hard nodig om de individualisatie van de behandeling van oudere patiënten te verbeteren. Alleen op die manier kan zowel onderbehandeling als overbehandeling zo veel mogelijk voorkomen worden. Gelukkig worden er op dit moment predictie tools ontwikkeld die specifiek zijn gericht op oudere patiënten met de voor hen relevante uitkomsten. De grootste uitdaging blijft om over de juiste data te beschikken om voorspellingen te doen over prognose en behandelingseffect voor subgroepen van patiënten op basis van leeftijd, comorbiditeit en functioneren.

REFERENTIES

1. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):266-273. doi:10.1016/s1470-2045(14)71221-5
2. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* Jul 1 2013;31(19):2382-7. doi:10.1200/JCO.2012.45.2615
3. J. Gradishar W, Anderson B, Balassanian R, et al. *NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017.* vol 15. 2017:433-451.
4. Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: cochrane review. *Br J Cancer.* Apr 10 2007;96(7):1025-9. doi:10.1038/sj.bjc.6603600
5. van de Water W, Kiderlen M, Bastiaannet E, et al. External validity of a trial comprised of elderly patients with hormone receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* Apr 2014;106(4):dju051. doi:10.1093/jnci/dju051
6. 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. *The Lancet Oncology.* 2014;15(7):722-729. doi:10.1016/s1470-2045(14)70200-1
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
8. Bosco JL, Silliman RA, Thwin SS, et al. A most stubborn bias: no adjustment method fully resolves confounding by indication in observational studies. *J Clin Epidemiol.* Jan 2010;63(1):64-74. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.03.001
9. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin.* Nov 2017;67(6):439-448. doi:10.3322/caac.21412
10. 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.* Dec 2010;124(3):801-7. doi:10.1007/s10549-010-0898-8
11. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* Aug 25 2016;375(8):717-29. doi:10.1056/NEJMoa1602253
12. Derks MGM, Bastiaannet E, Kiderlen M, et al. Variation in treatment and survival of older patients with non-metastatic breast cancer in five European countries: a population-based cohort study from the EURECCA Breast Cancer Group. *Br J Cancer.* Jun 7 2018;doi:10.1038/s41416-018-0090-1
13. Kiderlen M, Bastiaannet E, Walsh PM, et al. Surgical treatment of early stage breast cancer in elderly: an international comparison. *Breast Cancer Res Treat.* Apr 2012;132(2):675-82. doi:10.1007/s10549-011-1892-5
14. van de Water W, Bastiaannet E, Dekkers OM, et al. Adherence to treatment guidelines and survival in patients with early-stage breast cancer by age at diagnosis. *Br J Surg.* Jun 2012;99(6):813-20. doi:10.1002/bjs.8743
15. University of Cambridge, NHS. Predict breast cancer. Accessed May 5, 2020. <https://breast.predict.nhs.uk/tool>

16. Muss HB. Adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer: who and what? *J Clin Oncol*. Jul 1 2014;32(19):1996-2000. doi:10.1200/jco.2013.54.8586
17. University of California San Francisco. ePrognosis. Accessed May 5, 2020. <https://eprognosis.ucsf.edu/index.php>
18. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. May 16 1998;351(9114):1451-67.
19. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. Sep 19 1998;352(9132):930-42.
20. McCormick B, Ottesen RA, Hughes ME, et al. Impact of guideline changes on use or omission of radiation in the elderly with early breast cancer: practice patterns at National Comprehensive Cancer Network institutions. *J Am Coll Surg*. Oct 2014;219(4):796-802. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.05.013
21. NABON. Richtlijn Mammacarcinoom 2012, versie 2. Accessed April 9, 2019.
22. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*. Apr 2012;13(4):e148-60. doi:10.1016/s1470-2045(11)70383-7
23. Dekkers OM. On causation in therapeutic research: observational studies, randomised experiments and instrumental variable analysis. *Prev Med*. Oct 2011;53(4-5):239-41. doi:10.1016/j.ypmed.2011.08.003
24. Smith ME, Vitous CA, Hughes TM, Shubeck SP, Jagsi R, Dossett LA. Barriers and Facilitators to De-Implementation of the Choosing Wisely((R)) Guidelines for Low-Value Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. Mar 2 2020;doi:10.1245/s10434-020-08285-0
25. Pallis AG, Ring A, Fortpied C, et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol*. Aug 2011;22(8):1922-6. doi:10.1093/annonc/mdq687
26. Wildiers H, Mauer M, Pallis A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer--Alliance for Clinical Trials in Oncology--International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol*. Oct 10 2013;31(29):3711-8. doi:10.1200/jco.2013.49.6125
27. <https://www.boogstudycenter.nl/studie/283/top-1.html>. Accessed April 19th, 2019.
28. Cancer & Aging Research Group, (CARG). Chemo Toxicity Calculator. Accessed April 27, 2020. http://www.mycarg.org/Chemo_Toxicity_Calculator
29. Hurria A, Soto-Perez-de-Celis E, Allred JB, et al. Functional Decline and Resilience in Older Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Am Geriatr Soc*. Aug 26 2018;doi:10.1111/jgs.15493
30. Collins K, Reed M, Lifford K, et al. Bridging the age gap in breast cancer: evaluation of decision support interventions for older women with operable breast cancer: protocol for a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open*. Jul 31 2017;7(7):e015133. doi:10.1136/bmjopen-2016-015133
31. Leiden University Medical Center. Triage of Elderly Needing Treatment. Accessed May 13, 2020. <http://tentstudie.nl/>