

Proefschrift Marissa van Maaren

'Local management of early stage breast cancer and clinical risk prediction of survival'

Promotie 28 september 2018 aan de Universiteit Twente

Nederlandse samenvatting

Borstkanker is wereldwijd de op één na meest voorkomende vorm van kanker. In Nederland stijgt de incidentie van borstkanker, terwijl de kans om hieraan te overlijden juist daalt. Echter overlijdt nog steeds 1 op de 27 vrouwen gediagnosticeerd met borstkanker aan deze ziekte. In gedachte houdend dat ieder jaar meer dan 14.000 vrouwen in Nederland borstkanker krijgen, blijft dit een belangrijk gezondheidsprobleem.

Omdat een operatie nog altijd het meest belangrijke onderdeel is van de borstkankerbehandeling, beschrijven we in het eerste deel van dit proefschrift de trends in en overleving na een borstsparende operatie of een amputatie. Omdat een borstsparende operatie in principe altijd gevolgd wordt door bestraling, wordt er ook aandacht besteed aan het effect van het tijdsinterval tussen de operatie en de bestraling op de overleving. Verder gaat dit proefschrift in op het gebruik van goede methodologie en de waarde van observationeel onderzoek als aanvulling op bestaande gerandomiseerde klinische trials. Het tweede deel van dit proefschrift gaat over het voorspellen van de kans op recidieven en overlijden na een borstkankerdiagnose. In dit deel wordt een validatie van een bestaand predictiemodel besproken, wordt de impact van onderliggende biologische subtypes beschreven en wordt ingegaan op het effect van het aantal jaar dat iemand heeft overleefd na de diagnose.

Deel I: Trends in en overleving na borstoperaties en timing van postoperatieve bestraling

In **Hoofdstuk 2** worden de trends beschreven in het gebruik van een borstsparende operatie in Nederland voor en na de publicatie van belangrijke gerandomiseerde trials die de borstsparende operatie op de kaart hebben gezet. Dit hoofdstuk laat zien dat het percentage borstsparende behandelingen over de tijd toeneemt, maar dat er veel variatie bestaat tussen de regio's in Nederland. Over de gehele periode van 1989 tot en met 2002 bedroeg het gemiddelde percentage borstsparende behandelingen 50,6%. Dit percentage varieerde van 39,1% tot 71,7% tussen de verschillende regio's. Van 2003 tot en met 2015 steeg het gemiddelde percentage tot 67,4%, waarbij de variatie tussen regio's tussen de 58,5% en de 75,5% lag. De variatie was groter in de periode van 1989 tot en met 2002 – vóór de publicatie van de hiervoor genoemde trials – en nam vervolgens af, hoewel de variatie nog steeds aanzienlijk was. Verklarende factoren voor de variatie, los van de verschillende regio's, waren: leeftijd, tumor- en klierstadium, locatie van de tumor in de borst, graad van de tumor, histologisch subtype, multifocaliteit, hormoonreceptorstatus, HER2 status, het verrichten van een okselklierdissectie, postoperatieve systemische therapie en doelgerichte therapie. Verdere variatie kan mogelijk worden verklaard door ongemeten factoren, zoals de voorkeur van de arts of patiënt en de mate van gedeelde besluitvorming, en zijn belangrijk voor toekomstig onderzoek.

Hoofdstuk 3 laat zien dat een borstsparende operatie gevolgd door bestraling een minstens gelijke 10-jaars algehele, metastasevrije en relatieve (vergeleken met de algemene Nederlandse populatie) overleving geeft als een amputatie in patiënten met T1-2N0-1 stadium borstkanker (een tumor tot vijf centimeter met niet meer dan drie aangedane lymfeklieren). Na specificatie voor het tumor- en klierstadium bleek er een voordeel te zijn van de borstsparende behandeling ten opzichte van de amputatie in patiënten met een tumor tot twee centimeter, zonder aangedane klieren, T1N0.

In **Hoofdstuk 4** werden vergelijkbare uitkomsten gevonden in patiënten met T1-2N2 stadium borstkanker (een tumor tot vijf centimeter met vier tot negen aangedane lymfeklieren). Echter, omdat voor patiënten met vier tot negen aangedane klieren bestraling wordt geadviseerd, werd hier de borstsparende behandeling (inclusief bestraling) vergeleken met een amputatie gevolgd door bestraling. Beide behandelingen waren vergelijkbaar op het gebied van 10-jaars algehele, metastasevrije en relatieve overleving.

De behandel-effecten werden verder onderzocht in **Hoofdstuk 5**, waarbij de Nederlandse Kankerregistratie werd gekoppeld met het doodsoorzakenregister van het Centraal Bureau voor de Statistiek. Vervolgens werden de behandel-effecten apart geanalyseerd in de volgende subgroepen: leeftijd (<40, 40–49, 50–65, 66–75, >75 jaar), hormoonreceptorstatus (negatief of positief), HER2 status (negatief of positief), postoperatieve systemische therapie (geen, chemotherapie, hormoontherapie of beide) en comorbiditeit ten tijde van de diagnose (aan- of afwezig). Deze studie liet zien dat, vergeleken met een amputatie, een borstsparende operatie gevolgd door bestraling gelijke of soms betere algehele en borstkankerspecifieke overleving gaf in alle subgroepen, ook na correctie voor mogelijk versturende variabelen.

In **Hoofdstuk 3**, **Hoofdstuk 4** en **Hoofdstuk 5** werden behandel-effecten geschat in de Nederlandse populatie met behulp van data uit de Nederlandse Kankerregistratie. Dit soort observationele onderzoeken naar behandel-effecten gaan gepaard met mogelijke aanwezigheid van ongemeten versturende variabelen, verschillen in ernst van de ziekte tussen de behandelgroepen en variatie tussen ziekenhuizen. Deze zogeheten ‘bias’ kan het echte effect van de behandeling op de uitkomst vertekenen. Dit fenomeen maakt dat het belangrijk is dat observationele studies adequaat zijn opgezet en dat de juiste methoden zijn gebruikt. Er zijn verschillende statistische methoden ontwikkeld die kunnen omgaan met de aanwezigheid van versturende factoren. In **Hoofdstuk 6** werden vier verschillende methoden – multivariabele Cox regressie, propensity trimming, hiërarchisch modelleren en instrumentele variabele analyse – toegepast op de onderzoeksvraag: “wat is het effect van een borstsparende operatie gevolgd door bestraling en een amputatie op de 10-jaars metastasevrije overleving?” Deze studie had als doel om de lezers te informeren over de moeilijkheden rondom het selecteren van de juiste statistische methode, en om te laten zien dat er goed moet worden nagedacht over de assumpties, behorende bij deze methoden. Resultaten van de propensity trimming methode (waarbij vrouwen met de hoogste kans op de één of andere behandeling werden geëxcludeerd) en het hiërarchisch modelleren (waarbij ziekenhuis van operatie werd gebruikt als level en er dus gecorrigeerd werd voor variatie tussen ziekenhuizen) weken niet af van de veelgebruikte multivariabele Cox regressieanalyse. Alle methoden lieten een voordeel zien voor de borstsparende behandeling ten opzichte van de amputatie. Daarentegen liet de instrumentele variabele analyse geen verschil zien in 10-jaars metastasevrije overleving tussen de twee groepen. Echter, volgens deze studie werd niet voldaan aan alle assumpties van deze methode. Deze studie concludeerde dat, ondanks dat er goed nagedacht moet worden over de assumpties van alle methoden, observationele studies een waardevolle toevoeging kunnen zijn op bestaande gerandomiseerde trials, zolang de resultaten maar voorzichtig worden geïnterpreteerd.

In **Hoofdstuk 7** werd er verder ingegaan op de relevantie van observationeel onderzoek in vergelijking tot gerandomiseerde klinische trials. In dit hoofdstuk werden de voor- en nadelen van beide soorten onderzoek bediscussieerd. Over het algemeen geven gerandomiseerde trials bijna perfecte behandelvergelijkingen, omdat patiënten hier random worden toegewezen aan de één of andere behandeling en er dus geen sprake kan zijn van versturende factoren. Echter is het ontzettend lastig om behandel-effecten van een trial te vertalen naar een individuele patiënt in de dagelijkse praktijk. Dit komt vooral doordat gerandomiseerde trials zeer strenge inclusiecriteria hanteren en dus niet representatief zijn voor de dagelijkse borstkankerpopulatie. Met behulp van kankerregistraties die de gehele populatie omvatten kunnen specifieke subgroepen – zoals oudere patiënten – worden bestudeerd, die vaak geen onderdeel uitmaken van de trialpopulatie. Dit hoofdstuk concludeerde dat observationele studies absoluut geen vervanging kunnen zijn van gerandomiseerde trials, maar dat zij informatie kunnen geven over de dagelijkse populatie waar gerandomiseerde trials dit niet kunnen wegens inherente selectie.

Omdat een borstsparende operatie normaal gesproken wordt gevolgd door bestraling kan men zich voorstellen dat het tijdsinterval tussen de operatie en de start van de bestraling van belang kan zijn voor overlevingsuitkomsten. Om deze reden werd in **Hoofdstuk 8** het effect van verschillende tijdsintervallen op de 10-jaars ziektevrije overleving bestudeerd. Er werden twee populaties onderzocht. In populatie 1 werden patiënten die chemotherapie ontvingen voor de bestraling geëxcludeerd, omdat dit gerelateerd is aan een langer tijdsinterval. De volgende tijdsintervallen tussen de operatie en de bestraling werden bestudeerd: <42 dagen, 42-55 dagen en >55 dagen. In populatie 2 werden patiënten die chemotherapie ná de bestraling kregen apart bestudeerd van patiënten die chemotherapie vóór de bestraling ontvingen.

Voor de eerste groep werden tijdsintervallen van 42-55 dagen en >55 dagen vergeleken met het tijdsinterval van <42 dagen. Voor de tweede groep werden tijdsintervallen van 112-140 dagen en >140 dagen vergeleken met <112 dagen. Alle analyses lieten zien dat kortere tijdsintervallen niet leidden tot een betere (ziektevrije) overleving. Om deze reden kan de kwaliteitsindicator in Nederland dat aangeeft dat patiënten binnen 35 dagen na hun operatie moeten starten met bestraling in twijfel getrokken worden. Ook is het belangrijk patiënten te informeren dat een iets langer tijdsinterval tussen de operatie en de bestraling geen effect heeft op hun overleving.

Deel II: Het voorspellen van de prognose bij borstkanker

Predictiemodellen worden veel gebruikt in het proces van gedeelde besluitvorming. Echter worden dit soort modellen niet routinematig gevalideerd, wat kan leiden tot suboptimale behandeladviezen en onrealistische risicoschattingen. De doelpopulatie waar het model op wordt gebruikt kan anders zijn dan de populatie waarop een model is gebaseerd, bijvoorbeeld door verschillen in patiënt-, tumor- en behandelgerelateerde factoren. Om deze reden is het van groot belang om modellen te valideren op de doelpopulatie voordat deze daadwerkelijk worden gebruikt. Het online predictiemodel PREDICT voorspelt de 5-jaars en 10-jaars algehele overleving en het verwachte voordeel van postoperatieve systemische therapie (hormoon- en/of chemotherapie) in patiënten met primair geopereerde stadium I-III borstkanker. Na de inactivatie van het model Adjuvant! Online werd PREDICT het meest gebruikte predictiemodel bij borstkankerpatiënten in Nederland. Om de betrouwbaarheid van dit model te testen in de Nederlandse populatie werd het model gevalideerd in **Hoofdstuk 9**. Deze validatiestudie liet zien dat PREDICT de algehele overleving nauwkeurig voorspelt voor de meeste vrouwen met borstkanker in Nederland, maar dat resultaten van zowel de 5-jaars als de 10-jaars algehele overleving van patiënten met ER negatieve tumoren voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden omdat PREDICT deze uitkomsten iets onderschatte. Daarnaast werd de 10-jaars overleving overschat in patiënten van 75 jaar en ouder, in tumoren groter dan vijf centimeter en in patiënten die zowel hormoon- als chemotherapie kregen.

De relevantie van onderliggende biologische subtypen wordt in toenemende mate erkend, omdat het aangetoond is dat deze subtypen sterk gerelateerd zijn aan de kans op terugkeer van de ziekte en overleving. In **Hoofdstuk 10** wordt het effect van deze subtypes op de 10-jaars kans op terugkeer van de ziekte en overleving beschreven in de Nederlandse populatie. Dit hoofdstuk liet zien dat ook in Nederland deze subtypen geassocieerd zijn met de kans op recidieven en overleving: het luminal A type presenteerde de minste recidieven, terwijl het triple negatieve type de meeste recidieven liet zien. Deze kennis is belangrijk voor het geven van beter geïndividualiseerde behandeling en follow-up.

Nauwkeurige voorspelling van de prognose is niet alleen belangrijk voor besluitvorming rondom de behandeling of de risicoschatting van een patiënt. Het is ook minstens zo belangrijk voor patiënten en kankeroverlevers die hun weg terug in de maatschappij proberen te vinden. In Nederland liet een studie zien dat ongeveer 60% van de kankeroverlevers problemen ondervond bij het afsluiten van een levensverzekering. De data die levensverzekeraars gebruikten voor zo'n besluit waren gebaseerd op internationaal beschikbare overlevingskansen, die beschouwd werden als gedateerd en niet representatief voor de Nederlandse populatie. Omdat de meeste patiënten die kanker hebben of hebben gehad pas een aantal jaar na hun diagnose een levensverzekering afsluiten, en het bekend is dat de overleving stijgt naarmate de tijd verstrijkt, is het van groot belang om deze jaren na de diagnose mee te nemen in de voorspelling van de prognose van een patiënt.

Hoofdstuk 11 beschrijft de ontwikkeling van een predictiemodel dat de jaarlijkse extra kans op overlijden voorspelt vergeleken met de algemene Nederlandse populatie, gegeven dat iemand x aantal jaren heeft overleefd. Door hiermee rekening te houden geeft het model nauwkeurigere schattingen van de prognose voor patiënten die een aantal jaar na hun diagnose een levensverzekering aanvragen. Het ontwikkelde model werd zowel intern (op een random selectie van dezelfde populatie) als extern (op een andere populatie) gevalideerd met bevredigende resultaten. Het model werd ook getest op een random selectie van patiënten uit de Nederlandse Kankerregistratie, en vergeleken met de richtlijnen van levensverzekeraars die geldig waren voordat het nieuwe model werd geïntroduceerd. De resultaten lieten zien dat, over het algemeen, het nieuwe model tot verbeterde verzekeraarbaarheid leidt. Het verder monitoren

van het gebruik van dit model is noodzakelijk om eventuele resterende problemen bij het afsluiten van een levensverzekering in kaart te brengen en hier verder onderzoek naar te doen.

In **Hoofdstuk 12** werden de 10-jaars kansen op recidieven en overleving vastgesteld voor patiënten met een vroeg stadium van borstkanker, rekening houdend met het aantal jaren overleefd en gespecificeerd voor het tumor- en klierstadium en het onderliggend subtype. In dit hoofdstuk wordt beschreven dat verschillen in uitkomsten tussen prognostische subgroepen kleiner werden naarmate de tijd verstreek. De belangrijkste boodschap van deze studie is daarom ook dat het voor patiënten belangrijk is dat hun prognose wordt gecommuniceerd op basis van het aantal ziektevrije jaren en het specifieke risicoprofiel. Dit zal uiteindelijk leiden tot betere risicoschattingen voor patiënten.

Concluderend: dit proefschrift laat zien dat een borstsparende behandeling gevolgd door bestraling een minstens zo goede overleving geeft als een amputatie bij patiënten met T1-2N0-2 stadium borstkanker (een tumor tot vijf centimeter met niet meer dan negen positieve klieren). Samen met resultaten van gerandomiseerde trials draagt dit proefschrift bij aan een vergroot bewustzijn dat, vergeleken met een borstsparende behandeling, een amputatie de kans op terugkeer van ziekte of overlijden niet verkleint. Daarnaast laat dit proefschrift de relevantie van specifieke risicoprofielen en het gebruik van het aantal (ziektevrije) jaren na de diagnose zien in de voorspelling van de prognose. Communicatie van deze data naar de patiënt speelt een centrale rol en zou de basis moeten vormen van het proces rondom de gedeelde besluitvorming. Uiteindelijk zal dit leiden tot betere behandelbesluiten en realistischere risicoschattingen.