

<http://hdl.handle.net/1765/118968>



Samenvatting (NL)

SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 introduceert zowel de aanleiding als het overkoepelende thema van dit proefschrift: borstkanker en borstkankerscreening. Naast de oorzaken en risicofactoren worden ook de incidentie, overleving, en sterfte aan borstkanker besproken. De potentiële voordelen van vroege opsporing door middel van borstkankerscreening zijn: gewonnen levensjaren, verhoogde levenskwaliteit, voorkomen borstkanker sterfgevallen, en terechte geruststelling bij gezonde vrouwen zonder borstkanker. De potentiële nadelen van screening zijn: onterechte geruststelling, overdiagnose en overbehandeling, fout-positieve uitslagen, en in mindere mate de tijdelijke onzekerheid na het screenen, en blootstelling aan straling wat kan bijdragen aan de ontwikkeling van borstkanker. Het wetenschappelijk bewijs voor borstkankerscreening wat in de afgelopen decennia is vergaard, heeft ertoe geleid dat wereldwijd vrouwen regelmatig worden gescreend. Echter is er geen consensus over welke screeningstrategie optimaal is. Dit is het gebied waarin simulatiemodellen gebruikt worden om voorspellingen te maken over de effecten van verschillende screeningstrategieën. In dit proefschrift wordt onderzocht hoe we voorspellingen van meerdere modellen beter kunnen begrijpen en in welke mate risico-stratificatie de voordelen van borstkankerscreening kan vergroten.

Part 1: Breast cancer micro-simulation: methods, comparative modeling, and model validation.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van het Microsimulation Screening Analysis – Fatal diameter (MISCAN-Fadia) model. De vier belangrijkste componenten van het model: demografie, natuurlijk beloop van borstkanker, screening en behandeling worden uitvoerig besproken. Het MISCAN-Fadia model onderscheidt zich van veel andere modellen door een biologische grondslag zoals tumor groei en tumor grootte te nemen om het ontstaan en verloop van borstkanker te simuleren. Zowel de effectiviteit van behandelingen in het genezen van borstkanker en de gevoeligheid van de screening test wordt in MISCAN-Fadia gelinkt aan tumor grootte. Het model hanteert het ‘fatale diameter’ concept wat de niet meer geneesbare staat van kanker, metastase op afstand, symboliseert in de vorm van een fatale tumor grootte. Het model is in staat om in een kort tijdsbestek vele screening strategieën en behandelingschema’s te simuleren met variërende screeningopkomst en therapietrouw. In deze simulatie kunnen vrouwen van verschillend geboortjaar, risico en levensverwachting tegelijkertijd worden gesimuleerd. Het model produceert schattingen voor onder andere gewonnen levensjaren, voorkomen borstkanker sterfgevallen, stadium verdelingen, overdiagnoses, en interval kankers. Recente ontwikkelingen omvatten het simuleren van vrouwen met verschillende borstdichtheid, de impact door straling geïnduceerde borstkankers, en trendanalyses in borstkanker naar moleculair subtypes.

Hoofdstuk 3 laat zien hoe de CISNET borstkankermodellen DCIS simuleren. Sinds de introductie van mammografie screening in de jaren '80 in de Verenigde Staten is de incidentie van DCIS, wat gezien wordt als voorstadium van en risicofactor voor borstkanker, sterk toegenomen. Er is onzekerheid over het natuurlijk beloop van DCIS omdat het ontstaan van een tumor en progressie snelheid niet observeerbaar zijn. In de 5 CISNET modellen kan invasieve borstkanker ontstaan uit pre-klinische screen-detecteerbare DCIS, of uit pre-klinische nog niet screen-detecteerbare DCIS. Daarnaast kan een deel van de pre-klinische DCIS ook regresseren. De modellen schatten dat een groot deel van de screen gedetecteerde DCIS overdiagnoses zijn: 34% - 72% bij tweejarijg screenen tussen leeftijden 50 en 74. Overdiagnose is hier gedefinieerd als een screen gedetecteerde tumor die in de afweigheid van screening niet gevonden zou zijn geworden. De model voorspellingen laten geen verband zien tussen de hoeveelheid DCIS-en invasieve overdiagnoses. De grote verschillen tussen voorspelde over-gediagnosticeerde DCIS gevallen, wat ook in andere wetenschappelijke literatuur wordt gevonden, geeft de onzekerheid over het natuurlijk beloop van DCIS weer. Dit onderschrijft het belang van active surveillance trials zoals de LORD, LORIS en COMET trial die meer geobserveerde data kunnen verschaffen over het natuurlijk beloop van DCIS.

Hoofdstuk 4 is een externe validatie waarbij model voorspellingen worden vergeleken met geobserveerde data uit de 'U.K. Age trial'. Deze trial vergeleek jaarlijkse mammografie screening in vrouwen tussen de 40 en 49 jaar met een controle groep die de gebruikelijke zorg ontvingen, wat geen screening is in deze leeftijdsgroep. De vijf CISNET modellen gebruikten demografie, screeningsdeelname, en mammografie sensitiviteit van de U.K. Age trial in combinatie met bestaande aannames over het ontstaan en natuurlijk beloop borstkanker om de incidentie en mortaliteit in de interventie en controle arm te voorspellen. De resultaten laten zien dat het effect van jaarlijks screenen op borstkanker incidentie goed wordt gereproduceerd door de modellen. De gemiddelde voorspelde borstkanker mortaliteitsreductie na tien jaar follow-up was 15% (range: 13% tot 17%) en daarmee onderschat vergeleken met de 25% (95% CI, 3% to 42%) gevonden in de trial. Na 17 jaar vond de trial een 12% (95% CI, -4% to 26%) niet-significante reductie en de modellen gemiddeld 13% (10% - 17%). In deze externe validatie concluderen we dat de modellen de lange termijn effecten van de U.K. Age trial redelijk goed reproduceren. Dit suggereert dat de model structuren, model input parameters, en aannames geschikt zijn om het effect van screenen op borstkanker mortaliteit in deze leeftijdsgroep te schatten.

In hoofdstuk 5, wordt onderzocht hoe model structuren en aannames over de pre-klinische duur van borstkanker invloed hebben op voorspellingen. De 'Maximum Clinical Incidence Reduction' (MCLIR) methode wordt gebruikt en uitgebreid om de effecten van tumor groeisnelheid, de timing van het ontstaan van de tumor, screening test sensitiviteit en behandelingseffectiviteit te ontrafelen. De modellen doen dit door de effecten van één screen op leeftijd 62 te simuleren met variërende aannames over screening sensi-

viteit en behandelingseffect. De MCLIR methode vergelijkt veranderingen in het aantal borstkankers (niet screen gedetecteerd) en borstkanker sterfgevallen in vier scenario's: 1. geen screening, 2. één screening test op leeftijd 62 met perfect (100%) sensitiviteit en perfecte (gegarandeerd genezende) behandeling, 3. één screening test met sensitiviteit van digitale mammografie op leeftijd 62 met en perfecte behandeling, 4. één screening test met sensitiviteit van digitale mammografie op leeftijd 62 met geobserveerde behandelingseffectiviteit. De modellen voorspellen een 19% tot 71% reductie in klinische incidentie als gevolg van een perfecte screen met perfecte behandeling en 33% tot 67% borstkanker mortaliteit reductie. In het scenario met sensitiviteit van digitale mammografie en realistische behandelingseffectiviteit liggen de voorspellingen een stuk dichterbij elkaar: 11% tot 24% reductie in klinische incidentie en 8% tot 18% borstkanker mortaliteit reductie. Het moment van tumor ontwikkeling en de invloed op de preklinische duur had het grootste effect op de model voorspellingen voor incidentie en mortaliteit. Modellen met een relatief snellere tumorgroei lieten gemiddeld genomen ook een kortere preklinische duur zien. De MCLIR methode kan licht schijnen op de oorsprong tussen verschillen in modelvoorspellingen en kan ook worden toegepast in andere ziektes waar het effect van screenen gemodelleerd wordt.

Part 2 – Quantifying the harms and benefits of breast cancer screening among women in the United States

In hoofdstuk 6 worden de voor- en nadelen van acht screening strategieën variërend in start leeftijd en screening interval door 6 modellen geschat. De doelgroepen zijn gemiddeld risico vrouwen en vrouwen met een verhoogd borstkanker risico door borstdichtheid of co-morbiditeit. Tweejaarlijks screening van leeftijd 50 tot 74 voorkwam gemiddeld 7 borstkanker sterfgevallen vergeleken met helemaal niet screenen. Jaarlijks screenen in dezelfde leeftijden zou 3 extra sterfgevallen voorkomen, maar wel tot bijna 2000 extra fout-positieven leiden per 1000 gescreende vrouwen. Jaarlijks screenen vanaf leeftijd 40 heeft vergelijkbare voor- en nadelen voor vrouwen met een 2 tot 4-keer zo hoog risico als gemiddeld risico vrouwen. Vrouwen met matig tot ernstige co-morbiditeit zouden kunnen stoppen met screenen op leeftijd 66 of 68. Alle 6 modellen concluderen dat starten met screenen op leeftijd 40 leidt tot een kleine toename in gewonnen levensjaren en voorkomen borstkanker sterfgevallen, maar de toename in nadelen zoals in fout-positieven en overdiagnosen is groter. Deze kwantitatieve analyse laat zien dat tweejaarlijks screening voor gemiddeld risico vrouwen het meest efficiënt is. Beleidsmakers kunnen met deze uitkomsten hun overwegingen of beslissingen omtrent borstkanker screenen ondersteunen.

In hoofdstuk 7 wordt, gebruikmakend van 6 borstkanker simulatiemodellen, onderzocht wat de relatieve bijdrage van screening en behandeling is aan de trends in borstkankersterfte tussen 2000 en 2012. Gezien de verbeteringen in behandeling en nieuwe

adjuvante therapieën die in deze periode aan borstkanker patiënten zijn gegeven, concentreert deze analyse zich op combinaties van borstkanker subtypes oestrogeen receptor (ER) positief en human epidermal growth factor receptor (HER) 2. In 2000 schatten de modellen de borstkanker mortaliteitsreductie op 37% (27%-42%) vs. geen screening. 56% van deze reductie verklaren de modellen door borstkanker behandeling en 44% is toe te wijzen aan screening. Echter, in 2012 wordt de totale borstkankersterfte reductie geschat op 49% (39%-58%) waarvan 37% door screening en 63% door verbeterde behandelingen. Voor drie van de vier subtypes geldt dat behandeling een grotere bijdrage heeft gehad in de afgenomen borstkankersterfte, behalve voor ER-/HER2- schatten de modellen de bijdrage van screening en behandeling als praktisch even groot. Daarmee concluderen de modellen dat in de periode 2000 tot 2012 de verdere afname in totale borstkankersterfte voor een groter deel te verklaren is door de verbeterde en nieuwe behandelingen dan door screening in deze periode.

Hoofdstuk 8 onderzoekt in welke mate herhaaldelijke mammografie screening leidt tot borstkanker of zelfs borstkankersterfte door blootstelling aan straling. Voorgaand onderzoek was gebaseerd op 4 röntgen foto's per screening en hield geen rekening met borstgrootte en dikte, fout-positieve screening resultaten, diagnostisch vervolgonderzoek na een abnormaal screenings resultaat, of variaties in stralingsdosering door een borstvergroting of verkeerde borstpositionering. Deze studie houdt wel rekening met deze factoren aangezien deze allemaal invloed hebben op het aantal door straling geïnduceerde borstkankers. We schatten de straling geïnduceerde borstkanker incidentie en sterfte voor 8 verschillende screening strategieën die variëren naar startleeftijd (40, 45, 50) en screening interval (jaarlijks, tweejaarlijks, hybride). De voordelen van het jaarlijks screenen van 100,000 vrouwen tussen leeftijd 40 en 74 worden geschat op 968 voorkomen borstkanker doden, maar dit leidt ook tot 125 borstkankers en 16 borstkanker doden die ontstaan door de straling. Voor 8% van de vrouwen met grote borsten die meer straling ontvangen bij screenen worden het aantal borstkankers en borstkanker doden geschat op 266 en 35 per 100,000 vrouwen. De resultaten uit dit onderzoek laten zien dat het belangrijk is om de variaties in de hoeveelheid schadelijke straling tijdens en na het screenen mee te nemen bij het bepalen van het aantal straling geïnduceerde borstkankers en borstkanker doden.

Part 3: Projecting the lifetime harms and benefits of risk-based breast cancer screening.

In hoofdstuk 9 wordt het effect van verschillende screening strategieën op vrouwen met variërende borstdichtheid en borstkankerrisico gekwantificeerd. Drie CISNET modellen simuleren het effect van jaarlijks, tweejaarlijks, en hybrid screenen tussen leeftijden 50 en 74 of 65 en 74. We onderscheiden voor borstdichtheid 4 groepen van bijna volledig vetweefsel tot extreem dicht borstweefsel. Voor een verhoogt borstkankerrisico door

andere factoren worden ook 4 risicogroepen gemodelleerd met een relatief risico van: 1.0 (gemiddeld risico), 1.3, 2.0, en 4.0. De resultaten laten zien dat voor alle screening intervallen de voorkomen borstkanker doden en gewonnen levensjaren toenemen naarmate zowel borstdichtheid als het borstkankerrisico toenemen. Tegelijkertijd nemen fout positieve screenings en onnodige biopsieën af, echter neemt het aantal over diagnoses wel toe. De resultaten uit deze studie laten zien dat borstdichtheid en een verhoogd risico bruikbaar kunnen zijn bij het opstellen van risico-gebaseerde screening richtlijnen.

In hoofdstuk 10 wordt onderzocht hoe de effecten van screening gebaseerd op familie historie van borstkanker en kleine afwijkingen in het DNA zich verhouden tot die van de op leeftijd gebaseerde screening richtlijnen. Twee CISNET modellen schatten de effecten van screening strategieën met verschillende startleeftijd (30, 35, 40, 45, 50) met stopleeftijd 74 en screening interval (jaarlijks, tweejaarlijks, driejaarlijks, hybride). Voor jonge vrouwen (<50) met een eerstegraads familielid met borstkanker; ongeveer 9% in de populatie, levert eerder beginnen met tweejaarlijks screenen 44% extra gewonnen levensjaren en 24% minder borstkanker doden ten opzichte van beginnen met tweejaarlijks screenen op leeftijd 50. Echter, de toename in mammogrammen leidt in deze groep ook tot naar schatting 26% meer overdiagnoses en het aantal fout positieven verdubbelt. Screenen gebaseerd op polygenetisch risico, levert op populatie niveau 19% extra gewonnen levensjaren, 11% minder borstkanker doden, overdiagnoses stijgen met 10% en fout positieven met 26%. Screenen gebaseerd op familie historie van borstkanker en polygenetisch risico levert de meeste voordelen op ten opzichte van de huidige USPSTF richtlijnen. Dit onderzoek laat zien dat risico gestratificeerd screenen voor een aantal groepen vrouwen met een verhoogt risico op borstkanker door een familie historie met borstkanker en afwijkingen in hun DNA minder borstkanker doden en meer levensjaren kan opleveren.