

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29317> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Nes, Johanna Gerarda Hendrica van

Title: Clinical aspects of endocrine therapy of early breast cancer in postmenopausal women

Issue Date: 2014-10-21

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift bestaat uit drie delen. In het *eerste deel* worden de verschillen in behandeling tussen verschillende landen en verschillende Nederlandse regio's vergeleken, de zogenaamde "patterns of care" studies. Optimale curatieve behandeling voor patiënten met borstkanker stadium I-II bestaat uit locoregionale therapie (chirurgie met of zonder radiotherapie) met of zonder systemische therapie (hormonale therapie, chemotherapie en/of trastuzumab). Om een optimale implementatie en uitvoering van het meest recente wetenschappelijk onderzoek en deskundigen advies mogelijk te maken zijn hiervoor (inter)nationale richtlijnen ontwikkeld.

In **hoofdstuk twee en drie** worden de locoregionale en systemische therapieën vergeleken bij patiënten die in de Tamoxifen Exemestaan Adjuvante Multinationale (TEAM) studie geïnccludeerd zijn. Verschillen werden gevonden in de locoregionale behandeling tussen de TEAM-landen (België, Duitsland, Frankrijk, Griekenland, Ierland, Japan, Nederland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten van Amerika). Het land bleek een voorspellende factor te zijn voor het type operatie onafhankelijk van diagnoseleeftijd, tumorstadium en jaar van operatie. Patiënten in Frankrijk hadden de grootste kans op een borstsparende operatie en Amerikaanse patiënten de laagste kans. Bovendien werd bestraling niet altijd uitgevoerd als onderdeel van de borstsparende therapie; variërend van 86% in de Verenigde Staten tot 100% in Frankrijk.

In Nederland wordt de implementatie van richtlijnen ondersteund door de verschillende Integrale Kankercentra (IKCs). We zagen dat patiënten in een bepaalde IKC vaker een borstsparende operatie ondergingen ten opzichte van patiënten in een andere IKC. Tevens varieerden zowel het percentage van de schildwachtklieprocedure als het percentage gegeven postoperatieve chemotherapie tussen de IKCs. Kortom, ondanks de (inter) nationale richtlijn consensus, zijn er grote verschillen in therapie voor postmenopauzale borstkankerpatiënten tussen landen en binnen Nederland.

Het *tweede deel* van dit proefschrift is uitgevoerd in het kader van de TEAM-studie. Hormonale

therapie verbetert de ziektevrije en algehele overleving in de postoperatieve (adjuvante) setting bij postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelig borstkanker stadium I-II. Alle behandelingen kunnen echter risico's en bijwerkingen hebben.

Hoofdstuk vier geeft een inleiding en een overzicht van de verschillende zogenaamde "switch studies" die uitgevoerd zijn bij postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelig borstkanker stadium I-II. In dit verband staat een switch voor sequentiële behandeling van tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer (AR). De aanleiding van de sequentiële strategie is om de effectiviteit van de behandeling te verbeteren en om de impact van de bijwerkingen van elk medicijn alleen te verminderen. De TEAM-studie is een switch-studie. Hoofdstukken vijf tot en met acht beschrijven verschillende nevenstudies van de TEAM-studie met betrekking tot bijwerkingen en het effect op de kwaliteit van leven van hormonale behandeling.

Jarenlang was tamoxifen de gouden standaard voor patiënten met hormoongevoelige borstkanker stadium I-II. Hierdoor zijn de effectiviteit en de bijwerkingen van tamoxifen goed beschreven: gebruik van tamoxifen is geassocieerd met gynaecologische klachten, trombo-embolische effecten enerzijds en positieve effecten op botmetabolisme anderzijds. ARs werden in de laatste decennia van de twintigste eeuw geïntroduceerd bij patiënten met borstkanker stadium I-II en deze medicijnen worden over het algemeen goed verdragen. Ze zijn wel geassocieerd met musculoskeletale bijwerkingen. **Hoofdstuk vijf** is gewijd aan het botmetabolisme van TEAM-patiënten die geïnccludeerd waren in België, Duitsland, Nederland en de Verenigde Staten van Amerika. In patiënten die exemestaan gebruikten nam de botdichtheid af en er werd een toename gezien in botturnovermarkers. Het tegenovergestelde werd gezien voor patiënten die tamoxifen gebruikten: een verhoging van de botdichtheid en juist een afname van botturnovermarkers. Deze resultaten zijn over het algemeen hetzelfde met de resultaten die gevonden zijn in andere AR-studies.

In **hoofdstuk zes** wordt het effect van exemestaan (en tamoxifen) op de mammadensiteit onderzocht. De mammadensiteit is een van de sterkste onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van borstkanker: vrouwen van wie hun borsten uit meer dan 75% bestaan uit dicht fibroglandulair weefsel hebben een vier tot zes maal hoger risico op het ontwikkelen van borstkanker in vergelijking met vrouwen met lagere mammadensiteit percentages. In onze TEAM-populatie veranderde de mammadensiteit niet wezenlijk gedurende de studieperiode, niet voor patiënten die exemestaan gebruikten en niet voor patiënten die tamoxifen gebruikten. Tevens was er geen verschil tussen beide behandelingen en de mammadensiteit waargenomen. Kortom, in onze studie was mammadensiteit geen voorspellende marker voor de werkzaamheid van adjuvante hormonale behandeling.

Bijwerkingen van hormonale therapie kunnen de kwaliteit van leven beïnvloeden. In **hoofdstuk zeven** wordt de kwaliteit van leven van patiënten die tamoxifen gebruikten vergeleken met die van patiënten die exemestaan gebruikten. In totaal werden 742 Nederlandse TEAM-patiënten uitgenodigd om een kwaliteit-van-leven-vragenlijst in te vullen op een en twee jaar na start van de hormonale behandeling. Algehele kwaliteit van leven en de meeste functionele schalen verbeterden in de loop van de tijd. Het enige klinisch relevante en statistisch significante verschil tussen beide behandelingen was insomnia (slapeloosheid): exemestaan-behandelde patiënten rapporteerden meer slapeloosheid dan tamoxifen behandelde patiënten.

In het laatste hoofdstuk van het tweede deel, **hoofdstuk acht**, wordt de associatie tussen fysieke activiteit, het lichaamsgewicht en de kwaliteit van leven in Nederlandse TEAM-patiënten onderzocht middels leefstijl- en kwaliteit-van-leven-vragenlijsten. Het bleek dat patiënten die hun hoge prediagnose lichamelijke activiteit en gezond lichaamsgewicht gehandhaafd hadden, een betere kwaliteit van leven hadden na de diagnose borstkanker in vergelijking met patiënten die dat niet deden. Daarom raden wij artsen aan om hun patiënten te adviseren en te ondersteunen bij het fysiek actief blijven en handhaven van een gezond lichaamsgewicht na de diagnose borstkanker.

In het **derde en laatste deel** van dit proefschrift worden verschillende biomarkers onderzocht in een cohort patiënten met borstkanker stadium I-II die in het Leids Universitair Medisch Centrum een primaire chirurgische resectie (met of zonder radiotherapie) ondergingen tussen 1985 en 1994. Patiënten die eerder kanker hadden gehad (met uitzondering van basaalcelcarcinoom of in situ carcinoom) werden uitgesloten. Leeftijd bij diagnose, TNM stadium, locoregionale en systemische therapie, locoregionaal recidief, afstandsmetastase, tweede primaire tumor en de dood waren bekend. Van al deze tumoren werden opnieuw de oestrogeenreceptor (ER), progesteron receptor (PgR) en humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER2) bepaald en alle tumoren werden opnieuw geïnclassificeerd en gegraadeerd door een patholoog.

De invloed van COX2 wordt beschreven in **hoofdstuk negen**. Overexpressie van COX2 wordt gezien in de meeste humane epitheliale kankersoorten en is gekoppeld aan verschillende aspecten van kankerprogressie. In onze populatie werd COX2-expressie bepaald middels immunohistochemie. COX2 was prognostisch voor ziektevrije en algehele overleving in univariate analyse. Echter, COX2 bleef niet onafhankelijk in de multivariabele analyse. Bij patiënten met hormoon receptor positieve tumoren had COX2-overexpressie een negatieve invloed op de prognose. Dit effect verdween indien hormonale therapie werd gebruikt terwijl het wel statistisch significant bleef wanneer er geen hormonale therapie werd gebruikt. Deze resultaten suggereren dat COX2 een rol speelt in de hormonale cascade.

In **hoofdstuk tien** onderzochten we de prognostische waarde van de factoren SNAIL, SLUG, TWIST, E-cadherine en N-cadherine als onderdeel van epitheliale-mesenchymale transitie (EMT). Er zijn aanwijzingen dat EMT een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van invasiviteit en het metastatische potentieel van kanker. E-cadherine zorgt voor het contact tussen de cellen (het zogenaamde cel-cel-contact). De hypothese is dat E-cadherine een onderdrukker is van de invasiemogelijkheid van kanker. Verlies van E-cadherine en een verhoogde N-cadherine expressie is een kenmerk van EMT en daaropvolgende invasie. In het bovenbeschreven patiëntencohort waren

SNAIL- en TWIST-expressie geassocieerd met een slechtere ziektevrije periode, met name in patiënten met ER-positieve tumoren. Co-expressie van SNAIL-TWIST was geassocieerd met een lage E-cadherine en hoge N-cadherine expressie, mn in ER-positieve tumoren. Dit suggereert dat, door interactie met de hormoon receptor, SNAIL en

TWIST E-en N-cadherine expressie kunnen reguleren en daarmee EMT kunnen induceren.

In **hoofdstuk elf** worden de resultaten van de hierboven genoemde hoofdstukken besproken in een algemene discussie.

