



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Optimising preoperative systemic therapy for breast cancer

Charehbili, A.

Citation

Charehbili, A. (2015, September 16). *Optimising preoperative systemic therapy for breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/35283>

Version: Corrected 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/1887/35283>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35283> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Charehbili, Ayoub

Title: Optimising preoperative systemic therapy for breast cancer

Issue Date: 2015-09-16

Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift was opgedeeld in twee delen. Deel I liet zien dat het toevoegen van zoledroninezuur aan neoadjuvante chemotherapie zorgt voor meer pathologische complete respons bij postmenopausale vrouwen met borstkanker. Verder concentreerde deel I zich op andere zaken betreffende neoadjuvante chemotherapie. Deel II ging over neoadjuvante endocriene therapie, en bediscussieert de optimale behandelduur van neoadjuvante behandeling met aromataseremmers. Ook gaat dit deel over specifieke bijwerkingen van aromataseremmers en de informatie die deze kunnen geven over de behandel-effectiviteit.

Deel I

Hoofdstuk 2 wijdde uit over de mogelijke rol van zoledroninezuur bij de neoadjuvante behandeling van borstkanker en gaf een overzicht van het huidige preklinische en klinische bewijs dat de toevoeging van zoledroninezuur aan systemische therapie ondersteunt. Mogelijke anti-tumor mechanismes werden besproken. Het vermoedelijke anti-tumor mechanisme van zoledroninezuur is getest in vrouwen met HER2-negatieve stadium II/III borstkanker in de NEOZOTAC studie, welke besproken is in **hoofdstuk 3**. Zoledroninezuur zorgde niet voor een betere pathologische respons in de totale bestudeerde populatie, hoewel er een numerieke aanwijzing was voor een specifiek voordeel bij postmenopausale vrouwen. Echter, deze bevinding was niet statistisch significant, vermoedelijk vanwege de beperkte grootte van deze subgroep. Om die reden is een gepoolde analyse uitgevoerd (**hoofdstuk 4**) van alle tot nu toe uitgevoerde gerandomiseerde trials waarin de toevoeging van zoledroninezuur aan neoadjuvante chemotherapie en het vermeende antitumor effect onderzocht is. Een significant voordeel werd geobserveerd bij postmenopausale vrouwen bij het toevoegen van zoledroninezuur en menopausale status. Deze interessante bevindingen zullen ervoor zorgen dat het toevoegen van zoledroninezuur aan neoadjuvante chemotherapie de komende jaren klinisch relevant zal worden.

Voor evaluatie van de werkzaamheid van neoadjuvante behandelingen zijn adequate radiologische modaliteiten van nut. **Hoofdstuk 5** onderzocht de nauwkeurigheid van MRI na neoadjuvante chemotherapie. Deze studie vond dat de grootte van de tumor op MRI zwak gecorreleerd is met de daadwerkelijke tumorgrootte op het radiologisch specimen bij patiënten met ER-positieve/HER2-negatieve borstkanker. Ruime overschatting (>2 cm) van de tumorgrootte beïnvloedde de chirurgische behandeling door toename van tumor-positieve snijranden en daaropvolgende heroperaties. **Hoofdstuk 6** is een voorbeeld van hoe de neoadjuvante setting gebruikt kan worden om het effect van chemotherapie op biologische determinanten en behandelingswerkzaamheid te onderzoeken. Chemotherapie veroorzaakte een significante daling van vitamine D serumwaarden. Daarbij waren veranderingen in vitamine D serumwaarden geassocieerd met pathologische respons. Betere respons werd geobserveerd bij patiënten die stabiele of toegenomen vitamine D waarden hadden, in vergelijking met patiënten waarbij een daling van deze waarden optrad. Daarom kan adequate monitoring van vitamine D serumwaarden in de toekomst misschien geadviseerd worden en is verder onderzoek nodig om te definiëren hoe vitamine D het best gesuppleerd kan worden bij patiënten met borstkanker.

Deel II

Hoofdstuk 7 is een overzicht van studies die de respons op neoadjuvante endocriene therapie onderzocht hebben. De conclusie is dat aromataseremmers effectiever zijn dan tamoxifen voor het induceren van tumorrespons en het zorgen voor meer borstsparende chirurgie. In studies waarbij behandelperiodes van langer dan 3 maanden werden gehanteerd werd persisterende krimp van tumoren geobserveerd, suggererend dat langere behandelperiodes haalbaar zijn. In **hoofdstuk 8** zijn resultaten van de TEAMIIa studie gerapporteerd, waarin behandeling met 6 maanden exemestaan werd onderzocht. Als vooraf gehypothetiseerd bleef de respons op de behandeling doorgaan na 3 maanden en werden significante verschillen gevonden tussen tumorgrootte op 3 maanden en bij de laatste meting. Haalbaarheid van borstsparende chirurgie nam toe met 10%. Desondanks ontwikkelden 7 patiënten progressieve ziekte. Om die reden adviseerden wij dat langere behandelperiodes hand in hand gaan met frequente monitoring van tumorgrootte. Hoewel endocriene therapie een gunstiger toxiciteitsprofiel heeft dan chemotherapie, is het niet volledig zonder bijwerkingen (**hoofdstuk 9**). Aromataseremmers zijn geassocieerd met meerdere specifieke bijwerkingen zoals opvliegers, (nacht)zweeten en musculoskeletale bijwerkingen. Deze bijwerkingen zijn gesuggereerd het gevolg van oestrogeendepletie. Aangezien het belangrijkste werkingsmechanisme van aromataseremmers is om oestrogeen-gedreven tumor groei te stoppen door het verlagen van circulerend oestrogeen, vermoeden wij dat de incidentie van specifieke bijwerking een maat kan zijn voor het behandelresultaat van aromataseremmers. Ten slotte werd in de algemene discussie van dit proefschrift de huidige status en de toekomstperspectieven van neoadjuvante therapie besproken.

