



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Impact of age, tumor characteristics, and treatment on local control and disease outcome in early stage breast cancer : an EORTC translational research project**

Hage, J.A. van der

### **Citation**

Hage, J. A. van der. (2006, May 22). *Impact of age, tumor characteristics, and treatment on local control and disease outcome in early stage breast cancer : an EORTC translational research project*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4399>

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/1887/4399>

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

## CHAPTER 12

---

### Nederlandse samenvatting

*Nederlandse samenvatting*

Dit proefschrift behelst een aantal klinische en translationele studies met betrekking tot de behandeling van het primair operabel mammacarcinoom. Zowel aspecten van de locoregionale behandeling als van de systemische behandeling worden belicht. Alle hoofdstukken uit dit proefschrift zijn studies gebaseerd op EORTC onderzoeken.

In Hoofdstuk 1 wordt een overzicht van de geschiedenis van de behandeling van het primair operabel mammacarcinoom gegeven en worden de rationales waarop dit proefschrift is gebaseerd nader uiteengezet.

In Hoofdstuk 2 wordt een gerandomiseerde trial beschreven (EORTC trial 10854) waarin het effect van een eenmalige gift polychemotherapie, gegeven direct na de operatie, bij patiënten met primair operabel mammacarcinoom is bestudeerd. In totaal participeerden bijna drieduizend patiënten in deze studie. Na een mediane follow-up van elf jaar was er sprake van een significant betere ziektevrije overleving alsmede een betere locoregionale controle voor alle patiënten die deze vorm van zogenaamde perioperatieve chemotherapie ontvingen. Voor patiënten bij wie geen verdere systemische behandeling werd gegeven leidde een eenmalige gift perioperatieve chemotherapie zelfs tot betere overlevings-ratios.

In Hoofdstuk 3 worden de resultaten van EORTC trial 10902 gepresenteerd. Het betreft een gerandomiseerde studie waarin het effect van neoadjuvant polychemotherapie wordt vergeleken met postoperatieve polychemotherapie bij patiënten met primair operabel mammacarcinoom. In totaal deden 698 vrouwen mee aan deze studie. Na vijf jaar waren er geen verschillen tussen de experimentele en de controle arm in deze studie wat betreft (ziektevrije-) overleving en locoregionale controle. Wel werden patiënten die neoadjuvant chemotherapie ontvingen vaker mammasparend geopereerd ten gevolge van zogenaamde "tumor downstaging".

In Hoofdstuk 4 wordt een translationele studie gepresenteerd die de voorspellende waarde bestudeert van "p53 expressie" op het effect van neoadjuvant chemotherapie. Tumor materiaal van patiënten die participeerden in EORTC studie 10902 werd verzameld en onderzocht middels immunohistochemie op de expressie van p53 en Her2. Overexpressie van p53 en de afwezigheid van okselkliermetastasen waren geassocieerd met een complete respons van de tumor op neoadjuvant chemotherapie onafhankelijk van andere factoren. Ook was de aanwezigheid van okselkliermetastasen na neoadjuvant chemotherapie een ongunstige prognostische factor wat betreft (metastase vrije) overleving.

In Hoofdstuk 5 wordt de prognostische rol van een experimentele tumor marker, PS6K genaamd, bestudeerd. Tumor weefsel van 452 patiënten met borstkanker zonder okselkliermetastasen die participeerden in EORTC trial 10854 werd verzameld en onderzocht middels immunohistochemie op overexpressie van dit eiwit dat een rol speelt bij de cel cyclus. PS6K expressie was verhoogd bij patiënten met een slechte prognose wat betreft metastase vrije overleving. Tevens was overexpressie van PS6K onafhankelijk van andere factoren geassocieerd met een hoog locoregionaal recidief risico. De resultaten in dit hoofdstuk onderschrijven de mogelijke rol van deze tumor marker bij het bepalen van een meer of minder agressieve vorm van locoregionale behandeling.

In Hoofdstuk 6 wordt de rol van de locoregionale behandeling op de prognose bij patiënten met primair operabel mammacarcinoom bestudeerd middels een retrospectieve studie. De data van een drietal EORTC studies werden gecombineerd (EORTC trials 10801, 10854, en 10902) en geanalyseerd. In totaal betrof het 3648 patiënten.

5.9% van de vrouwen die een mastectomie ondergingen versus 10.8% van de vrouwen die een mammasparende operatie ondergingen kregen een locoregionaal recidief ( $P < 0.0001$ ). Ondanks het verschil in locoregionale controle was de lange termijn prognose (na correctie voor andere factoren) gelijk voor beide chirurgische behandelingsmodaliteiten. Echter, het geven van adjuvant radiotherapie na mastectomie was zowel geassocieerd met een betere locoregionale controle als met een betere lange termijn prognose dan mastectomie zonder radiotherapie. Dit effect was het meest opvallend bij patiënten met een beperkt aantal okselklier metastasen.

In Hoofdstuk 7 worden mogelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van een locoregionaal recidief en de prognostische impact van het locoregionale recidief op het ontwikkelen van metastasen op afstand nader bestudeerd. De studie populatie bestond uit 3602 vrouwen met primair operabel mammacarcinoom. Uit multivariate analyses bleken zowel jonge leeftijd als mammasparende chirurgie onafhankelijke factoren voor het ontwikkelen van een locoregionaal recidief te zijn. Perioperatieve chemotherapie was onafhankelijk geassocieerd met een lagere kans op het krijgen van een locoregionaal recidief.

In Hoofdstuk 8 wordt een retrospectieve analyse gepresenteerd waarin risicofactoren zijn geanalyseerd in een subgroep van zeer jonge vrouwen met primair operabel mammacarcinoom. De data van 4 EORTC trials werden gecombineerd (EORTC trial 10801, 10854, 10902, 22881). In totaal participeerden 9938 vrouwen in deze studies. Ongeveer 10 % van de vrouwen was 40 jaar of jonger ten tijde van de diagnose. Van 549 van deze jonge vrouwen was tumor materiaal beschikbaar. De mate van expressie van verscheidene tumor markers werd door middel van immunohistochemie bepaald. Histologische gradering was een onafhankelijke prognostische factor voor zowel totale overleving als metastase vrije overleving. Tumor grootte was een onafhankelijke prognostische factor voor metastase vrije overleving. Ook in de subgroep van jonge vrouwen zonder okselklier metastasen bleef histologische gradering een onafhankelijke prognostische factor wat betreft totale en metastase vrije overleving.

In Hoofdstuk 9 wordt het effect van adjuvant systemische polychemotherapie vergeleken bij vrouwen van 40 jaar of jonger ten tijde van de diagnose met hormoonreceptor-positieve tumoren en hormoonreceptor-negatieve tumoren. De mediane follow-up bedroeg 7.3 jaar ten tijde van de analyse. In de groep patiënten die adjuvant systemische chemotherapie kregen was er geen verschil wat betreft overleving en metastase vrije overleving tussen patiënten met hormoonreceptor-positieve en hormoonreceptor-negatieve tumoren. In de groep patiënten die geen chemotherapie ontvingen hadden patiënten met hormoonreceptor-positieve tumoren een significant betere prognose wat betreft totale overleving en ziektevrije overleving. Derhalve lijken jonge vrouwen met hormoonreceptor-positieve tumoren minder baat

*Nederlandse samenvatting*

te hebben bij chemotherapie dan vrouwen met hormoonreceptor-negatieve tumoren.

In Hoofdstuk 10 worden de resultaten van dit proefschrift geanalyseerd en worden toekomstperspectieven van klinisch en translationeel onderzoek met betrekking tot de behandeling van het primair operabel mammacarcinoom besproken.