



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Prognostication and treatment decision-making in early breast cancer

Fiets, Willem Edward

Citation

Fiets, W. E. (2006, January 12). *Prognostication and treatment decision-making in early breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4278>

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/1887/4278>

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

9

Samenvatting en algemene discussie

In dit hoofdstuk worden de resultaten en conclusies van de studies gepresenteerd in de voorgaande hoofdstukken van dit proefschrift samengevat en besproken in een breder perspectief.

Ontwikkelingen in de aanvullende behandeling van het mammacarcinoom

Hoofdstuk 1 liet zien dat in de afgelopen tien jaar de aan mammacarcinoom gerelateerde sterfte in Nederland is afgenomen ondanks een toegenomen incidentie. De afname in sterfte is ten dele toe te schrijven aan een toename van gebruik en effectiviteit van aanvullende systemische therapie. Vanaf de jaren 80 zijn steeds meer patiënten behandeld met aanvullende systemische therapie. De verwachting is dat de daling in sterfte in de komende jaren zal doorzetten.¹

Nieuwe, effectievere aanvullende behandelopties en -strategieën zijn sinds de jaren '80 ontwikkeld, en ontwikkelen zich. Cyclofosfamide, methotrexaat, fluorouracil (CMF) is vervangen door anthracycline-bevattende schema's, welke zo'n 20% effectiever zijn.² Twee jaar behandeling met tamoxifen is vervangen door 5 jaar en aanvullende chemotherapie en endocriene therapie worden veelal gecombineerd met een additief effect.² Een recente studie bij patiënten met okselklier positief mammacarcinoom laat zien dat behandeling met docetaxel, doxorubicine, cyclofosfamide (TAC), vergeleken met fluorouracil, doxorubicine, cyclofosfamide (FAC), resulteert in een 28% afname van het risico van recidief ziekte, het primaire eindpunt van deze studie.³ De ATAC-studie laat bij postmenopausale vrouwen met hormoon receptor positief mammacarcinoom zien dat aanvullende behandeling met anastrozole, in vergelijking met tamoxifen, de kans op het primaire eindpunt van de studie, recidief ziekte, vermindert met ongeveer 13%.⁴ Trastuzumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de HER2/neu receptor. Recente studies met deze nieuwe behandeloptie,

gepresenteerd in 2005 op het congres van “the American Society of Clinical Oncology” (ASCO), laten zien dat aanvullende behandeling met trastuzumab bij patiënten met een tumor met overexpressie van de Her2-receptor de kans op recidief ziekte vermindert met zo’n 50%.⁵

Het is opvallend dat vrijwel alle recente studies naar aanvullende behandeling bij het mammacarcinoom recidief ziekte, in plaats van de “gouden standaard” overleving, als primair eindpunt gebruiken. Het is beargumenteerd dat het ontbreken van recidief ziekte de beste indicator is voor de effectiviteit van een antitumor strategie.⁶ Maar wat is het primaire doel van aanvullende systemische behandeling: een vermindering van recidief ziekte of een vermindering van sterfte? **Hoofdstuk 3** laat zien dat een verschil in mammacarcinoom recidief niet automatisch gevolgd wordt door een verschil in overleving. Daarnaast verschilt de definitie van mammacarcinoom recidief tussen de studies en bevat deze meestal gebeurtenissen die niet direct gerelateerd zijn aan sterfte, zoals locoregionaal recidief en contralateraal mammacarcinoom. Niet mammacarcinoom gerelateerde sterfte wordt ook vaak opgenomen in de definitie van mammacarcinoom recidief, maar wordt niet beïnvloed door de gewoonlijk gebruikte aanvullende behandelingen.² **Hoofdstuk 3** laat zien dat het wel of niet opnemen van contralateraal mammacarcinoom en/of niet-ziekte gerelateerde sterfte in de definitie van uitkomst een substantiële invloed heeft op de schattingen van het mammacarcinoom recidiefcijfer en sterftcijfer, met name bij oudere patiënten en patiënten met een goede prognose. Heldere definities van eindpunten en concurrerende gebeurtenissen zijn daarom cruciaal voor de interpretatie en vergelijking van uitkomst studies en zouden gegeven moeten worden in alle klinische studies. Naar mijn mening moet overleving het primaire eindpunt zijn in studies die aanvullende systemische behandelopties bestuderen in oudere (bijv. postmenopausale) patiënten en patiënten met een relatief gunstige prognose (bijv. met een okselklier negatief mammacarcinoom).

Hoofdstuk 3 bestudeert ook de mate van bias gegenereerd door de Kaplan-Meier methode ten gevolge van informatieve censurering van contralateraal mammacarcinoom en niet-ziekte gerelateerd overlijden. De Kaplan-Meier methode vereist niet-informatieve censurering, wat betekent dat de individuen die gecensureerd worden een even grote kans hebben op een nog te volgen gebeurtenis van interesse als de individuen die in de studie blijven. Met name concurrerende gebeurtenissen kunnen informatieve censurering veroorzaken. Om deze reden hebben anderen een benadering gepropageerd die in de overlevingsanalyses rekening houdt met informatieve censurering in de aanwezigheid van concurrerende gebeurtenissen. In de studie beschreven in **Hoofdstuk 3** werden slechts kleine verschillen geobserveerd tussen uitkomst-schattingen bepaald met de Kaplan-Meier methode en een methode die rekening houdt met concurrerende gebeurtenissen. Wel werden de verschillen groter wanneer relatief meer patiënten gecensureerd werden vanwege een concurrerende gebeurtenis. Desalniettemin mag verwacht worden dat informatieve censurering in de meeste follow-up studies bij patiënten met vroeg mammacarcinoom slechts een geringe bias veroorzaakt.

Prognostische factoren

De ontwikkelingen in de aanvullende systemische behandeling van het mammacarcinoom hebben beslissingen omtrent wie te behandelen en met welk type aanvullende systemische therapie gecompliceerd. Informatie over basale prognose (d.w.z. zonder aanvullende systemische therapie) en effectiviteit van aanvullende systemische behandelingen, verkregen uit gerandomiseerde klinische studies en meta-analyses, is onmisbaar geworden voor het nemen van deze beslissingen.

De belangrijkste prognostische factoren gebruikt in de klinische praktijk zijn nog steeds het aantal aangedane okselklieren en de grootte van de tumor. Maar zoals aangetoond in **Hoofdstuk 2** zijn vele andere variabelen, zoals in deze studie histologische graad, mitose index (MI), cathepsine D, urokinase plasminogeen activator (UPA) en zijn remmer type 1 (PAI-1), geassocieerd met recidief ziekte en overleving. Met name UPA en PAI-1 blijken sterke prognostische variabelen. De prognostische waarde van UPA en PAI-1 is ook aangetoond in een grote prospectieve klinische studie⁷ en in een meta-analyse.⁸ Naar mijn mening wordt de prognostische waarde van UPA en PAI-1 op dit moment onvoldoende gewaardeerd. De belangrijkste redenen om UPA en PAI-1 niet in de klinische praktijk te gebruiken lijken te zijn een gebrek aan standaardisatie van de gebruikte immunoassays en van de methode van tumor extractie en eiwit bepaling. Een grote prospectieve studie in meerdere centra naar de reproduceerbaarheid, haalbaarheid en klinische relevantie van UPA en PAI-1 is daarom gerechtvaardigd.

In **Hoofdstuk 4** wordt de prognostische waarde van zowel de oestrogeen receptor (ER) als de progesteron receptor (PR), bepaald met een immunocytochemische assay (ICA) en een enzym immuno assay (EIA) prospectief geëvalueerd. De overeenstemming tussen EIA en ICA was redelijk tot substantieel (Kappa respectievelijk 0,58 en 0,65 voor ER en PR). Het maakte geen verschil voor de prognostische waarde van de hormoonreceptoren of deze bepaald werden met ICA of EIA. Zowel ER als PR bleken zwakke prognostische factoren. Maar de belangrijkste reden om de hormoonreceptoren te bepalen is uiteraard hun vermogen om de effectiviteit van endocriene therapie te voorspellen. De ER is reeds meer dan 30 jaar geleden geïdentificeerd, maar er valt nog steeds veel te bestuderen. Inmiddels is er overtuigend bewijs dat de ER opereert in een complex interactief netwerk wat de levensvatbaarheid van kankercellen moet waarborgen.⁹ Resistentie tegen tamoxifen is gerelateerd aan overexpressie van HER2/neu en aromatase remmers hebben met name een

voordeel ten opzichte van tamoxifen bij patiënten met een ER positieve, PR negatieve tumor.^{9,10} Het is aangetoond dat ER positieve tumoren genetisch sterk verschillen van ER negatieve tumoren.¹¹ ER negatief en ER positief mammacarcinoom moeten als verschillende ziekten beschouwd worden en vereisen niet alleen een verschillende behandelstrategie, maar waarschijnlijk ook verschillende sets van variabelen om de prognose te bepalen. Het moet nog uitgezocht worden welke methode om de ER te bepalen (ICA, EIA, of op gen niveau) het beste is, wanneer de ER in dit kader wordt gebruikt.

De prognostische waarde van de MI in okselklier negatief mammacarcinoom is nog altijd onderwerp van discussie. Zoals aangetoond in **Hoofdstuk 5** is het bepalen van de MI een goedkope, snelle en reproduceerbare methode om in de dagelijkse praktijk de mate van proliferatie vast te stellen. Maar de studie gepresenteerd in **Hoofdstuk 5** toont geen significante associatie tussen MI en recidief ziekte en overleving aan, wat verklaard wordt door de prognostisch gunstige tumorkarakteristieken en het hiermee samenhangende lage aantal als eindpunt gedefinieerde gebeurtenissen. Gebaseerd op data uit de literatuur lijkt een positieve associatie tussen MI en overleving in okselklier negatief mammacarcinoom waarschijnlijk, maar de mate van deze veronderstelde associatie en de bijkomende klinische relevantie wordt in **Hoofdstuk 5** betwist. Anderen zijn er echter van overtuigd dat de MI relevante prognostische waarde heeft voor premenopausale patiënten met een okselklier negatief mammacarcinoom en stellen dat de MI gebruikt moet worden in de klinische praktijk.¹² Zeer recent zijn de resultaten van het “multicentre morphometric mammary carcinoma project (MMMCP)” gepubliceerd. In deze studie bedroeg het absolute verschil in 10 jaars overleving tussen patiënten met een okselklier negatief mammacarcinoom met lage en hoge MI 22% (92% vs. 70%) (HR 4.42, 95% C.I. 2.79 – 7.01).¹³ Deze resultaten zijn veel beter dan in het verleden gerapporteerde resultaten van andere onderzoeksgroepen.

In hoog tempo ontwikkelen zich nieuwe technieken voor het bestuderen van potentiële prognostische factoren, zowel op gen niveau als op eiwit niveau.¹⁴ Twee van deze technieken, te weten reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) en DNA-sequencing met microarray technologie, maken het mogelijk een groot aantal genen gelijktijdig te analyseren in één enkel experiment. Paik en anderen identificeerden met behulp van RT-PCR een panel van 21 genen, waarmee ze patiënten met mammacarcinoom konden groeperen naar de kans op het hebben van een metastase op afstand na 10 jaar van 6,8% en 30,5%.¹⁵ Van 't Veer e.a. en van de Vijver e.a. gebruikten microarray technologie en groepeerden patiënten met behulp van een 70-genen expressie profiel in categorieën met een 94,5% and 54,6% overlevingskans na 10 jaar.^{16,17} Deze resultaten zijn veelbelovend, maar niet substantieel beter dan de resultaten die te bereiken zijn met klassieke, klinische variabelen.¹⁸ In **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift is een prognostische index gecreëerd met gebruikmaking van de tumorgrootte, het aantal aangedane okselklieren en de PAI-1 bepaling. 29% van de patiënten werden ingedeeld in de groep met een gunstige prognose en hadden na 10 jaar een kans op overlijden aan mammacarcinoom van 5%, en op recidief ziekte van 15%. De klinische relevantie van zowel het 21-genen RT-PCR panel, als het 70-genen expressie profiel zal binnenkort getest en vergeleken worden met de klassieke methoden van prognosestelling in grote gerandomiseerde klinische studies. Het 21-genen RT-PCR panel zal getest worden in de PACCT (Program for Assessment of Clinical Cancer Tests) studie, het 70-genen expressie profiel in de MINDACT (Microarray for Node Negative Disease may Avoid Chemotherapy) studie. Deze studies zijn essentieel om de klinische waarde van de genomische technieken vast te stellen. Waarschijnlijk zal de prognostische waarde van genomische testen toenemen wanneer deze gecombineerd worden met klassieke prognostische factoren zoals tumor grootte en okselklierstatus. Op dit moment zouden het 70-genen expressie profiel en het 21-genen RT-PCR panel, hoewel commercieel beschikbaar, nog niet gebruikt moeten worden buiten studieverband.

Computer programma's te gebruiken bij het maken van behandel beslissingen

Er zijn de afgelopen jaren diverse hulpmiddelen ontwikkeld om een geïndividualiseerde schatting te maken van basale prognose en absolute winst van aanvullende systemische therapie. Twee van deze hulpmiddelen, Adjuvant! en Numeracy, zijn gratis programma's, via internet te gebruiken.^{19,20} Beide programma's bepalen voor een patiënt haar risico op recidief ziekte en/of overlijden na 10 jaar zonder aanvullende therapie en geven een schatting van het absolute voordeel geassocieerd met diverse veel gebruikte aanvullende systemische therapie schema's. In **Hoofdstuk 6** wordt getoond dat schattingen van het 10-jaars recidief ziekte vrije interval gemaakt door Adjuvant! en Numeracy een goede correlatie vertonen. Er is echter geen goede overeenstemming tussen de schattingen gemaakt door beide programma's. In vergelijking met zowel schattingen gemaakt door Adjuvant! als geobserveerde uitkomsten zijn de door Numeracy gemaakte schattingen van de basis-prognose te hoog en die van de absolute risico reductie door aanvullende systemische therapie te laag. De door Adjuvant! gemaakte schattingen van ziektevrije overleving en overleving zijn accuraat wanneer deze vergeleken worden met daadwerkelijk geobserveerde uitkomsten. Adjuvant! is daarom het prognostische model van voorkeur. De data gepresenteerd in **Hoofdstuk 6** betreffende de betrouwbaarheid van Adjuvant! komen overeen met de resultaten van een recent gepubliceerde, grote, prospectieve, validatie studie.²¹ De website van Adjuvant! wordt regelmatig geactualiseerd. Momenteel (juli 2005) zijn er 4 verschillende versies van Adjuvant! for Breast Cancer beschikbaar op de Adjuvant! website (www.adjuvantonline.com): Een standaard versie 6.0 (gebruikt in Hoofdstuk 6), een standaard versie 7.0 (de meest actuele versie, met kleine veranderingen met betrekking tot behandel opties en effectiviteit en prognostische schattingen bij zeer jonge vrouwen), een genomics versie 7.0 (voor patiënten waarvan prognostische informatie van het 21-genen RT-PCR panel beschikbaar is) en een

versie ontworpen voor behandel-beslissingen voor hormoon receptor positieve postmenopausale patiënten op het moment dat ze 5 jaar aanvullend met tamoxifen behandeld zijn (gebruikmakend van de resultaten van de studie van Goss en anderen).²² Het is waarschijnlijk dat Adjuvant! in de nabije toekomst een steeds belangrijkere plaats in de klinische praktijk zal innemen. Naar mijn mening zou Adjuvant! standaard gebruikt moeten worden wanneer patiënten geïnformeerd worden over de voor- en nadelen van aanvullende systemische therapie. Adjuvant! zou door de behandelend specialist gebruikt moeten worden om de winst in (ziektevrije) overleving door zowel de voorgestelde behandeling als door alternatieve behandelopties te demonstreren. Het moet echter benadrukt worden dat de betrouwbaarheid en accuraatheid van het computer programma met regelmaat gevalideerd zullen moeten worden.

De volgorde van aanvullende chemotherapie en post-operatieve radiotherapie

De optimale volgorde van radiotherapie en aanvullende chemotherapie is onduidelijk. Theoretisch kan het grootste behandel-effect verwacht worden wanneer beide modaliteiten gelijktijdig gegeven worden.²³ Maar het is gerapporteerd dat de gelijktijdige toediening van beide modaliteiten kan leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen.²⁴ **Hoofdstuk 7** laat zien dat het toedienen van aanvullende chemotherapie gelijktijdig met, met name locoregionale radiotherapie, te toxisch is. Meer ontvelling van de huid en gemiddeld tot ernstige oesofagitis / dysfagie werden gezien. Bovendien werden meer dan 20% van de patiënten opgenomen in het ziekenhuis met acute complicaties van de behandeling en ongeveer 15% van de patiënten ontvingen minder dan 85% van de geplande dosis chemotherapie. De gelijktijdige toediening van lokale radiotherapie op de mamma en chemotherapie is minder toxisch. Maar de gelijktijdige toediening van lokale radiotherapie en AC

veroorzaakt nog altijd hooggradige huidtoxiciteit bij 44% van de patiënten. Aangezien anthracycline bevattende schema's –te weten FAC, FEC of TAC welke als meer toxisch beschouwd worden dan de behandelingschema's gebruikt in **Hoofdstuk 7**- de standaard aanvullende chemotherapeutische behandeling zijn geworden, wordt de gelijktijdige toediening van aanvullende chemotherapie en radiotherapie afgeraden.

Als postoperatieve radiotherapie en aanvullende chemotherapie niet gelijktijdig gegeven kunnen worden, zullen ze na elkaar gegeven moeten worden. De vraag is vervolgens welke modaliteit eerst gegeven moet worden, radiotherapie of chemotherapie. Als de radiotherapie gegeven wordt na het afronden van de aanvullende chemotherapie leidt dit tot een verhoogde incidentie van locoregionale recidieven.²⁵ Aan de andere kant draagt uitstel van chemotherapie het risico van een verhoogde incidentie van metastasen op afstand.²⁶ Er is één kleine (n=244) gerandomiseerde studie gepubliceerd die radiotherapie gevolgd door chemotherapie vergelijkt met chemotherapie gevolgd door radiotherapie.²⁷ Deze studie liet geen verschil in overleving zien tussen de twee armen. Maar het chemotherapieschema in deze studie wordt tegenwoordig als suboptimaal beschouwd. Binnenkort wordt in Nederland een grote gerandomiseerde studie opgestart met als doel de vraag te beantwoorden welke modaliteit eerst gegeven moet worden. Eindpunten van deze studie zullen zijn: lange termijn locoregionale controle, metastase op afstand vrije overleving en overleving.

REFERENTIES

De referenties waarnaar verwezen wordt in hoofdstuk 9 zijn te vinden aan het einde van hoofdstuk 8.

