



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Risk assessment tools and adjuvant therapy for breast cancer

Noordhoek, I.

Citation

Noordhoek, I. (2025, December 10). *Risk assessment tools and adjuvant therapy for breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4284751>

Version: 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/1887/4284751>

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

Appendices



NEDERLANDSE SAMENVATTING
LIST OF PUBLICATIONS
CURRICULUM VITAE
DANKWOORD

GESCHIEDENIS VAN DE ENDOCRINE THERAPIE

De behandeling van borstkanker bestaat al lange tijd uit een combinatie van locoregionale behandelingen en systemische cytotoxische en endocriene behandelingen. Al in 1896 werd ontdekt dat borsttumoren gevoelig konden zijn voor hormonen en dat groei van uitzaaiingen verminderd werd door de ovaria te verwijderen.¹ Echter, slechts een derde van de patiënten ondervond duidelijke voordelen van deze behandeling.² De ontdekking van expressie van de oestrogeen- en progesteronreceptor (ER en PR) in 1958 maakte een betere selectie van patiënten mogelijk die baat zouden hebben bij hormoondepletie.³ Wanneer hormonen zich aan deze receptoren binden, resulteert dat in celdeling en tumorgroei.⁴ Borstkankercellen die geen hormoonreceptoren tot expressie brengen, ontvangen groeisignalen via andere routes en worden niet beïnvloed door de aan- of afwezigheid van hormonen.

In 1960 werd oraal tamoxifen, een selectieve oestrogeenreceptormodulator, geïntroduceerd als alternatief voor chirurgische ovariëctomie.⁵ Tamoxifen heeft een antagonistische werking in borstweefsel, waardoor oestrogeen niet aan de receptor kan binden en de signaalcascade geblokkeerd wordt.⁶ Verschillende onderzoeken bij patiënten met ER-positieve borstkanker toonden aan dat het gebruik van tamoxifen het risico op terugkeer van borstkanker verminderde. Later toonde een grote meta-analyse van de *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) aan dat het gebruik van tamoxifen gedurende vijf jaar de terugkeer van borstkanker en de sterfte significant verminderde.⁷

Begin jaren 2000 kwam een ander type geneesmiddel beschikbaar om de groei van hormoonreceptor-positieve tumoren te remmen: de aromatase-inhibitor (AI).⁸ Bij postmenopauzale vrouwen is de enige bron van oestrogeen de conversie van androgenen naar oestrogeen door het enzym aromatase.⁹ Wanneer deze conversie wordt geremd, is er geen oestrogeen beschikbaar om aan de hormoonreceptoren te binden, en ontvangt de tumor dus geen signaal voor celdeling. Verschillende onderzoeken werden uitgevoerd om verschillende soorten endocriene therapieën (ET) voor postmenopauzale patiënten te vergelijken. Een andere meta-analyse door de EBCTCG toonde aan dat vijf jaar AI-monotherapie vergelijkbare resultaten oplevert als twee tot drie jaar tamoxifen, gevolgd door twee tot drie jaar AI. Het gebruik van vijf jaar tamoxifen-monotherapie werd bewezen een minder effectieve behandeling te zijn.¹⁰

EPIDEMIOLOGIE VAN BORSTKANKER

Borstkanker is nog steeds de meest voorkomende kankersoort bij vrouwen, hoewel de verdeling over verschillende leeftijdscategorieën aanzienlijk is veranderd.^{11,12} Het percentage vrouwen dat postmenopauzaal is bij de diagnose is gestegen van 74% in 1989 naar 80% in 2019, en patiënten van 70 jaar of ouder vertegenwoordigen momenteel een derde van alle borstkankerpatiënten.¹¹ Tegenwoordig wordt de systemische behandelstrategie voor postmenopauzale patiënten met borstkanker bepaald door klinische, histopathologische en genetische parameters, en hormoonreceptoren zijn nog steeds de belangrijkste van deze biomarkers. Ongeveer 85% van alle postmenopauzale patiënten heeft borstkankertumoren met ER- of PR-expressie, of beide.^{13,14} Richtlijnen bevelen 5 jaar AI-behandeling aan voor deze patiënten.¹⁵

UITDAGINGEN IN DE BEHANDELING VAN BORSTKANKER

Er is veel vooruitgang geboekt in de afgelopen decennia, en de overleving van patiënten met borstkanker is aanzienlijk verbeterd. Desondanks blijven er verschillende zorgen bestaan over de behandeling van hormoonreceptor-positieve borstkanker.

Zelfs na optimale locoregionale behandeling en adjuvante systemische therapie, hebben borstkankerpatiënten nog steeds een levenslang risico van 20 tot 41% om een recidief te ontwikkelen, afhankelijk van de tumorgrootte en het lymfklierstadium bij diagnose.¹⁶ Blijkbaar kan endocriene therapie recidieven niet in alle patiënten met hormoonreceptor-positieve tumoren voorkomen en kan de selectie van patiënten die op de lange termijn baat hebben bij ET nog steeds worden verbeterd.

Een andere uitdaging is dat hormoonreceptor-positieve borstkanker specifiek wordt gekarakteriseerd door late recidieven. Twee derde van de recidieven treedt op na vijf jaar, dat wil zeggen na het stoppen van de ET, en het risico op het ontwikkelen van een recidief blijft groeien tot 20 jaar na de diagnose.¹⁶ Recente onderzoeken hebben aangetoond dat het verlengen van ET na vijf jaar het risico op late recidieven kan verminderen en de ziektevrije overleving kan verbeteren bij patiënten die in eerste instantie vijf jaar tamoxifen-monotherapie hebben gekregen.^{17,18} Echter is het effect van het verlengen van ET bij patiënten die met een AI zijn behandeld, niet eenduidig, en tot nu toe is er geen klinisch relevant voordeel aangetoond voor deze patiëntengroep.¹⁹⁻²² Dit feit, in combinatie met de ernstige bijwerkingen die gepaard gaan met langdurige ET, zou het onverantwoord maken om alle borstkankerpatiënten met verlengde ET te behandelen. Aan de andere kant kunnen sommige patiënten wel profiteren van verlengde ET, en zij moeten worden geïdentificeerd opdat zij hun optimale behandeling kunnen ontvangen.

Verder vormt de toenemende leeftijd waarop patiënten worden gediagnosticeerd een probleem. Zoals eerder vermeld, is een derde van alle borstkankerpatiënten 70 jaar of ouder bij de diagnose, en in deze groeiende populatie ontstaan twee specifieke leeftijdsgebonden problemen. Aangezien het tijd kost voor een recidief om zich te ontwikkelen, en oudere patiënten een verhoogde kans hebben om te overlijden aan oorzaken die niet gerelateerd zijn aan hun borstkanker, is het risico op het ontwikkelen van een recidief omgekeerd gecorreleerd aan de leeftijd en het daarbij komende concurrerende risico van sterfte door andere oorzaken.²³ Daarnaast hebben oudere patiënten meestal meer comorbiditeit en kwetsbaarheid dan jongere patiënten.²⁴ Daarom kunnen zij meer bijwerkingen en complicaties van de kankerbehandeling ervaren en lopen ze een hoger risico op ziekenhuisopnamen en langdurig verlies van kwaliteit van leven.²⁵ Desondanks worden deze leeftijdsspecifieke factoren vaak niet meegenomen bij het bepalen van de behandelstrategie voor oudere patiënten, wat kan leiden tot aanzienlijke overbehandeling van deze populatie.^{26,27}

PROGNOSTISCHE EN PREDICTIEVE MODELLEN

Er bestaan verschillende soorten modellen die gebruikt kunnen worden om adjuvante behandeling af te stemmen op de individuele patiënt. Prognostische modellen hebben als doel om patiënten te identificeren die een van nature slechtere ziektestatus hebben en een hoger risico lopen op het ontwikkelen van recidieven. Deze risicobeoordeling kan

vervolgens worden gebruikt om patiënten te selecteren voor specifieke adjuvante behandelingsstrategieën. Predictieve modellen zijn gebaseerd op het idee dat de patiënten met een hoog risico op een recidief niet per se dezelfde patiënten zijn die baat hebben bij een meer uitgebreide therapie. Het doel van een predictief model is het identificeren van de patiënten die het meeste voordeel halen uit de behandeling, ongeacht de onderliggende prognose.²⁸ Een van de doelen van het onderzoek beschreven in dit proefschrift was om verschillende prognostische en predictieve modellen te onderzoeken en te bepalen welke het meest geschikt zijn voor gebruik in de dagelijkse klinische praktijk.

Kwantitatieve hormoonreceptorbepaling

Een duidelijk voorbeeld van een predictieve marker is de hormoonreceptor, aangezien patiënten met ER-negatieve borstkanker helemaal geen baat hebben bij ET en patiënten met ER-positieve borstkanker wel. Borsttumoren worden als ER- of PR-positief beschouwd wanneer 1-10% of meer van de kankercellen deze receptoren tot expressie brengen. Echter hebben sommige patiënten met ER-positieve borstkanker nog steeds weinig baat bij ET. Er wordt vaak beweerd dat wanneer tumoren meer cellen hebben die ER of PR tot expressie brengen, ze gevoeliger zijn voor ET, hoewel er nog geen consensus is bereikt over de definitie van een hoog versus laag expressieniveau.²⁹ In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift werd door middel van een literatuuroverzicht onderzocht of de kwantitatieve beoordeling van hormoonreceptoren een betere methode is om patiënten te selecteren voor ET dan enkel de drempelwaarde van 10%.

We concludeerden dat bij patiënten met een ER-positieve tumor (gedefinieerd als ER $\geq 10\%$) een hogere ER-load, zoals beoordeeld door immunohistochemie (IHC), niet gecorreleerd is aan een beter prognose, en er kon geen bewijs worden gevonden voor het gebruik van kwantitatieve ER-load als prognostische marker. Met andere woorden, patiënten met een hogere ER-load (bijv. 100%) hebben niet per se een betere prognose dan patiënten met een lagere ER-load (bijv. 20%). Verder werd er geen bewijs gevonden voor het gebruik van kwantitatieve ER-load als een predictieve marker, dat wil zeggen dat patiënten met een hogere ER-load niet méér baat hebben bij ET dan patiënten met een lagere ER-load.

Dit hoofdstuk concludeerde ook dat bij patiënten met een hormoonreceptorpositieve tumor een hogere PR-load niet lijkt te correleren met een betere prognose. Op basis van de geïnccludeerde studies is kwantitatieve PR-load geen geschikte prognostische marker; patiënten met een hogere PR-load hebben geen betere prognose dan patiënten met een lagere PR-load, noch is het geschikt als een predictieve marker. Bovendien lijkt er een wisselwerking te zijn tussen de PR-load en de ER-load en daarom wordt de PR-load niet als een onafhankelijke predictor gezien.

De studies die in deze literatuurreview waren opgenomen, verschilden van elkaar in hun manier van het kwantitatief meten van de HR-load; sommige studies gebruikten een continu percentage of zogenoemde *histoscore*, anderen verdeelden patiënten in groepen van HR-negatief, lage HR-expressie en hoge HR-expressie, en weer anderen verdeelden patiënten in vier of meer groepen op basis van de *Allred-score* of het percentage positieve cellen. Dit beïnvloedde de uitkomsten. Studies vonden vaker een positieve associatie tussen HR-load en prognose wanneer een continue score werd gebruikt. Dit gebruik van een continue score om HR-expressie te beoordelen werd echter door verschillende auteurs in

twijfel getrokken. De variabiliteit tussen beoordelaars is hoog, en tumoren krijgen verschillende HR-percentages toegewezen afhankelijk van de patholoog en het laboratorium waarin deze werden beoordeeld. Echter was het belangrijkste probleem in dit literatuuronderzoek het definiëren van "zwakke" en "sterke" expressie van receptoren. Een gebrek aan algemeen geaccepteerde definities zorgde ervoor dat pathologen en artikelen hun eigen definitie kozen, wat het moeilijk maakte om meerdere studies te vergelijken.

Op basis van de resultaten van dit review stellen we voor om zowel ER- als PR-expressie alleen als een kwalitatieve maat te gebruiken; tumoren met minder dan 10% van de cellen die deze receptor tot expressie brengen, worden als negatief gedefinieerd, en tumoren met $\geq 10\%$ van de cellen die de receptor tot expressie brengen, als positief. Het gebruik van een continue kwantitatieve maat lijkt niet haalbaar zonder gecentraliseerde, ondubbelzinnige en duidelijke pathologische metingen. De consequentie voor de dagelijkse praktijk van de patholoog is dat meer gedetailleerde informatie over de HR-status dan slechts "positief" of "negatief" niet meer verstrekt moet worden, om te voorkomen dat oncologen onbewust of instinctief andere beslissingen nemen op basis van deze informatie. Aangezien er geen bewijs is voor verschillende behandelstrategieën, is het verstrekken van extra informatie zowel onnodig als ongewenst.

Een ander model op basis van klinische gegevens

Een voorbeeld van een prognostisch hulpmiddel dat in de praktijk wordt gebruikt, is de CTS5 (*clinical treatment score post-5 years*). De CTS5 heeft als doel het risico op late afstandsmetastasen (d.w.z. na vijf jaar) in te schatten, op voorwaarde dat de patiënt recidief-vrij was in de eerste vijf jaar na diagnose. De CTS5-calculator genereert een percentage dat het risico weergeeft op het ontwikkelen van een recidief tussen vijf en tien jaar na diagnose. Deze categoriseert patiënten ook als laag, gemiddeld of hoog risico. Deze risicobeoordeling is gebaseerd op makkelijk verkrijgbare klinische en histopathologische parameters.³⁰ In **hoofdstuk 3** van dit proefschrift werd de bruikbaarheid en nauwkeurigheid onderzocht van de CTS5 om het risico op late afstandsmetastasen te bepalen en of het kan worden gebruikt om het voordeel van verlengde ET te voorspellen.

Patiënten met ER-positieve borstkanker hebben een substantieel risico op late afstandsmetastasen, zelfs na 5 jaar ET. Verlengde ET kan voordelig zijn om dit risico te verlagen. De CTS5 werd getraind met gegevens van postmenopauzale patiënten die ER-positieve borstkanker hadden en waren gerandomiseerd voor behandeling met anastrozol of tamoxifen, en die recidiefvrij waren na vijf jaar follow-up. De CTS5 werd intern gevalideerd met gegevens van postmenopauzale vrouwen met ER-positieve borstkanker, die waren gerandomiseerd voor behandeling met vijf jaar letrozol of tamoxifen, of sequentiële therapie (twee jaar letrozol gevolgd door drie jaar tamoxifen of andersom), en die recidiefvrij waren na vijf jaar follow-up. De CTS5 heeft als doel het risico in te schatten op afstandsmetastasen die zich ontwikkelen tussen vijf en tien jaar na diagnose, bij postmenopauzale patiënten met ER-positieve borstkanker die ziektevrij bleven na vijf jaar standaard ET.

Om de risicoschatting van de CTS5 te valideren, hebben we de CTS5 toegepast op de TEAM- en IDEAL-cohorten. Het TEAM-cohort bestond uit postmenopauzale patiënten met ER-positieve borstkanker die gerandomiseerd waren voor behandeling met vijf jaar

exemestaan of twee tot drie jaar tamoxifen gevolgd door twee tot drie jaar exemestaan, en die vijf jaar recidievrij waren. Het IDEAL-cohort bestond uit postmenopauzale patiënten met ER-positieve borstkanker die recidievrij waren na vijf jaar standaard ET en die vervolgens waren gerandomiseerd voor tweeënehalf of vijf jaar verlengde behandeling met letrozol. In deze twee grote cohorten van patiënten kwam het risico op late afstandsmetastasen zoals voorspeld door de CTS5 weliswaar overeen met de waargenomen mate van metastasen bij patiënten met een laag risico, maar de CTS5 overschatte het waargenomen risico op afstandsmetastasen bij patiënten met een hoger voorspeld risico. Bovendien kon de CTS5 niet voorspellen welke patiënten voordeel kunnen hebben van langer verlengde ET versus korter.

Concluderend kan de CTS5 patiënten indelen in lage-, gemiddelde- en hoge-risicogroepen. Bij laag-risicopatiënten komen de voorspelde risico's op late afstandsmetastasen overeen met de waargenomen mate van metastasen, maar de CTS5 overschatte het risico op late afstandsmetastasen bij hoog-risicopatiënten uit de TEAM- en IDEAL-cohorten. Ook kon de CTS5 niet gevalideerd worden als een predictief hulpmiddel voor verlengde ET. Vooral bij hoog-risicopatiënten kan een onrealistisch hoge inschatting van het risico leiden tot overbehandeling. Daarom moet de numerieke risicobeoordeling van de CTS5-calculator in zijn huidige vorm voorzichtig worden geïnterpreteerd bij het gebruik in de dagelijkse klinische praktijk, vooral bij hoog-risicopatiënten.

Zowel de hormoonreceptoranalyse zoals bestudeerd in **hoofdstuk 2**, als de CTS5 bestudeerd in **hoofdstuk 3** zijn modellen die gebaseerd zijn op klinische factoren. Ze kunnen onderscheid maken tussen lage- en hoog-risicopatiënten, maar zijn niet in staat om verder te discrimineren dan dat. Bovendien leidt kwantificering niet tot een nauwkeurigere risicobeoordeling, en beide modellen zijn niet in staat patiënten te selecteren die mogelijk baat zouden hebben bij verlengde ET.

Over het algemeen is het doel van prognostische hulpmiddelen om patiënten met een slechtere prognose te onderscheiden van patiënten met een betere prognose, terwijl predictieve modellen patiënten proberen te identificeren die waarschijnlijk goed zullen reageren op een behandeling. Vaak zijn prognostische hulpmiddelen niet predictief en moeten ze niet als zodanig worden gebruikt, omdat patiënten met een slechtere prognose niet altijd de patiënten zijn die profiteren van meer uitgebreide therapie. Dit wordt geïllustreerd met de resultaten uit **hoofdstuk 2** en **hoofdstuk 3**.

Predictie op basis van genetische parameters

Veelbelovender als een predictief model, is de beoordeling van de activiteit van de oestrogeenreceptor om te onderscheiden bij welke patiënten de receptor niet alleen tot expressie wordt gebracht, maar ook actief is en dus een geschikt doelwit is voor ET.

Een biomarker die primair ontwikkeld is als een predictief model, is de *Breast Cancer Index* (BCI). BCI is een genexpressieprofiel dat de verhouding onderzoekt tussen twee genen, HOXB13 en IL17BR (H/I), welke de activiteit van oestrogeensignalering in borsttumoren weergeeft.³¹ Wanneer deze H/I-verhouding hoog is, wordt de oestrogeensignalering aangezet, en wordt de groei van de tumor waarschijnlijk beïnvloed door de aanwezigheid van oestrogenen.³² Eerdere studies hebben aangetoond dat BCI patiënten kan identificeren die baat hebben bij verlengde ET na vijf jaar tamoxifen-monotherapie. Of BCI ook patiënten

kan identificeren die baat hebben bij verlengde ET na behandeling met een AI, werd beschreven in **hoofdstuk 4** van dit proefschrift.

Bevindingen uit dit hoofdstuk bevestigen het predictieve vermogen van BCI om door middel van de H/I-status patiënten te identificeren die een hoge mate van endocriene responsiviteit vertonen, waarbij deze patiënten betere uitkomsten hadden van verlengde ET dan patiënten met een lage mate van oestrogeensignalering.

In lijn met eerder gepubliceerde data toonde de BCI geen sterke correlatie met de kwantitatieve niveaus van ER en PR. Bovendien hebben meerdere translationele studies in de onder andere de ATAC-, BIG 1-98- en TEAM-trials, en onze eigen resultaten uit **hoofdstuk 2** herhaaldelijk aangetoond dat kwantitatieve ER- en PR-expressieniveaus geen voorspellende waarde hebben voor het effect van endocriene therapie, wat suggereert dat het predictievermogen van BCI gebaseerd is op andere biologische mechanismen, die niet direct gekoppeld zijn aan ER- of PR-expressieniveaus.

In **hoofdstuk 4** toonden we aan dat BCI significant kan voorspellen welke patiënten voordeel hebben van langere verlengde ET. In combinatie met eerdere data uit de MA.17- en Trans-aTTom-trials is het predictievermogen van BCI gevalideerd in een breed spectrum van patiënten die zijn behandeld met tamoxifen en AI. Het helder krijgen van de effectiviteit van verlengde ET is belangrijk om ervoor te zorgen dat zowel overbehandeling als onderbehandeling worden voorkomen. BCI kan gebruikt worden als hulpmiddel om patiënten te selecteren bij wie ET moet worden verlengd tot tien jaar.

In een vergelijkende studie tussen BCI en de CTS5, toonde de analyse aan dat geen enkele CTS5-groep significant voordeel had van verlengde ET.³³ Bij het opnieuw indelen van de CTS5-categorieën op basis van BCI, hadden alleen BCI-hoge patiënten consistent een absoluut voordeel van verlengde ET, ongeacht de CTS5-categorie. Daarentegen vertoonden CTS5-hoge patiënten geen enkel voordeel in de BCI-lage groep. Deze resultaten tonen aan dat de CTS5 geen voorspellende informatie biedt ter ondersteuning van besluitvorming over verlengde ET. Alleen BCI was een predictieve biomarker voor mate van voordeel uit verlengde ET. Deze resultaten komen overeen met onze bevindingen uit **hoofdstuk 3** en **hoofdstuk 4**.

Risicoschatting in oudere patiënten

Risicobeoordeling bij oudere patiënten is over het algemeen gebaseerd op dezelfde factoren als bij jongere patiënten. Leeftijdsgebonden factoren zoals sterfte door andere oorzaken en (negatieve) effecten van de behandeling worden vaak niet meegenomen bij het bepalen van de behandelingsstrategie, wat kan leiden tot aanzienlijke overbehandeling van deze populatie.²⁶ Daarom zijn er instrumenten nodig die specifiek gevalideerd zijn voor de oudere populatie. De *70-gene signature test*, ook wel *MammaPrint*, is een risicoprofiel op basis van genoomdata, dat al is gevalideerd als een nauwkeurig prognostisch model bij jongere borstkankerpatiënten.³⁴ Eerdere studies toonden aan dat *MammaPrint* kan worden gebruikt om het gebruik van chemotherapie en ET te de-escaleren bij respectievelijk patiënten met laag of ultralaag genomisch risico. Deze trials hebben echter geen patiënten van 70 jaar of ouder geïnccludeerd. In **hoofdstuk 5** van dit proefschrift werd de validiteit en nauwkeurigheid van *MammaPrint* bij oudere patiënten onderzocht.

Onze data toonden aan dat de MammaPrint kan worden gebruikt om het risico op afstandsmetastasen nauwkeurig in te schatten bij patiënten met borstkanker van 70 jaar of ouder. Patiënten met een MammaPrint-ultralaag risico hadden een uitstekende klinische prognose tot tien jaar na de diagnose, ondanks dat 48% van hen geen systemische therapie kreeg. Significanter meer patiënten met een MammaPrint-hoog risico ontwikkelden een metastase, hoewel 72% van deze hoog risico patiënten wel ET kreeg. Multivariate analyses, gecorrigeerd voor het gebruik van ET, toonden nog steeds significante lagere mate van metastasen na tien jaar voor patiënten met een MammaPrint-ultralaag risico.

Dit is de eerste studie die een genexpressieprofiel in de oudere populatie onderzoekt. Onze gegevens tonen aan dat genomische ultralaag-risico patiënten een uitstekende lange-termijn prognose hadden, zelfs als ze een klinisch hoog risico hadden. Dit kan worden verklaard door het stoppen van routinematige borstkankerscreening op de leeftijd van 75 jaar. Met toenemende leeftijd en verminderde deelname aan de borstkankerscreening wordt borstkanker vaker in een later klinische stadium gediagnosticeerd.³⁵ Grotere tumoren en betrokkenheid van een of meerdere lymfklieren zijn daardoor bij oudere vrouwen misschien geen tekenen van agressieve tumorbiologie, maar juist van late diagnose. Het gebruik van alleen klinische parameters om het risico op recidieven bij oudere patiënten te bepalen, kan dus leiden tot een minder nauwkeurige risicoschatting. Onze data toonden aan dat de MammaPrint een meer accurate risicoschatting biedt dan het gebruik van klinische factoren, en het lijkt daarbij een logische gedachte dat alle oudere patiënten met ultralaag-risico borstkanker op een veilige manier ET kunnen overslaan, echter moet dit worden bevestigd in gerandomiseerde trials.

De analyse uit **hoofdstuk 5** draagt bij aan de groeiende hoeveelheid data die de MammaPrint valideren. Vrouwen met een ultralaag-risico, ongeacht klinisch stadium of graad, hadden een extreem laag risico op recidief. Deze gegevens zijn vooral relevant voor klinici die werken met oudere patiënten, aangezien deze patiënten mogelijk kwetsbaarder zijn en gevoeliger voor bijwerkingen van een behandeling.

EEN ANDERE BENADERING VAN ADJUVANTE THERAPIE

Naast het bepalen welke patiënten het meeste baat hebben bij (verlengde) ET, kunnen andere therapeutische middelen ook helpen bij het verminderen van het risico op recidieven. Hormoonreceptor-positieve borstkankercellen zaaien vaak uit naar de botten, en ongeveer 70% van de borstkankermetastasen zijn botrecidieven.^{36,37} Wanneer de borstkankercellen het botweefsel infiltreren, wordt het evenwicht tussen osteoclasten en osteoblasten verstoord.³⁶ De tumorcellen stimuleren de activiteit van osteoclasten, wat de botresorptie verhoogt en de afgifte van groeifactoren en cytokines bevordert. Deze factoren stimuleren vervolgens de groei en overleving van tumorcellen, wat een vicieuze cirkel creëert.³⁷

Stikstofhoudende bisfosfonaten beïnvloeden ook het botmetabolisme, doordat zij bepaalde enzymen in de intracellulaire omgeving remmen. Dit vermindert de osteoclast-gemedieerde botresorptie en de overleving van osteoclasten, wat daardoor resulteert in een toename van de botdichtheid en een verminderde afgifte van cytokines en groeifactoren.³⁸ Het wordt verondersteld dat dit de botomgeving minder aantrekkelijk maakt voor de borstkankercellen.³⁹

Verschillende trials hebben het effect van behandeling met (neo)adjuvante bisfosfonaten op borstkankerrecidieven onderzocht. In 2015 toonde een meta-analyse, die patiënten vergeleek die wel en niet met adjuvante bisfosfonaten werden behandeld, een vermindering van recidieven en mortaliteit aan in de subgroep van vrouwen die postmenopauzaal waren bij aanvang van de behandeling, maar toonde geen effect aan in de premenopauzale subgroep.⁴⁰ Tot nu toe is het gebruik van stikstofhoudende bisfosfonaten in hoge doseringen niet onderzocht bij uitsluitend postmenopauzale patiënten.

De TEAM-IIB trial onderzocht het effect van dagelijkse orale ibandronaat op de ontwikkeling van (bot)recidieven bij postmenopauzale patiënten met borstkanker, en de resultaten werden beschreven in **hoofdstuk 6**. Hier werd geen verschil gevonden in de algehele ziektevrije overleving tussen de ibandronaatgroep en de controlegroep. Er werd wel een significant verschil waargenomen in de eerste drie jaar na diagnose, maar dit verschil verdween naarmate de follow-up langer werd. Evaluatie van secundaire uitkomsten toonde ook alleen een voordeel van ibandronaat op de korte termijn. Gedurende de eerste vijf jaar na randomisatie hadden patiënten in de ibandronaatgroep minder recidieven in het algemeen, en ook minder recidieven in bot. Dit is in lijn met resultaten uit preklinisch onderzoek en de EBCTCG-meta-analyse uit 2015. Ondanks de gunstige effecten van ibandronaat op de ziektevrije overleving en (bot)recidiefpercentage op de korte termijn, was ibandronaat niet effectief bij langere follow-up. Na acht jaar follow-up was het (bot)recidiefpercentage vergelijkbaar tussen de ibandronaatgroep en de controlegroep.

Bovendien brengt behandeling met ibandronaat aanzienlijke bijwerkingen met zich mee. Bisfosfonaten worden geassocieerd met griepachtige symptomen, musculoskeletale pijn en hypocalciëmie. De incidentie van ernstige bijwerkingen, zoals osteonecrose van de kaak en nierschade, is laag. De meeste trials rapporteren een incidentie van ongeveer 1% voor deze bijwerkingen. Opmerkelijk is dat in TEAM-IIB de incidentie van kaaknecrose 1,9% was, vooral bij vrouwen die een AI gebruikten. Dit roept de vraag op of de combinatie van bisfosfonaten met een AI bij postmenopauzale vrouwen dit risico verhoogt. Tamoxifen verhoogt de botdichtheid bij postmenopauzale vrouwen omdat het als oestrogeenagonist werkt in botweefsel, terwijl AI osteoporose veroorzaakt door de aanmaakcyclus van bot juist te verstoren, wat leidt tot verhoogde activiteit van osteoclasten. Bisfosfonaten verminderen de activiteit van osteoclasten, maar verlagen ook angiogenese en veroorzaken slechte wondgenezing. Daarom kan de gelijktijdige toediening van een AI en hoge dosis ibandronaat het risico op het ontwikkelen van kaaknecrose verhogen in vergelijking met de combinatie van ibandronaat en tamoxifen. Hoewel de patiënttevredenheid over orale behandeling over het algemeen hoog is en orale bisfosfonaten meestal goed worden verdragen, stopte 18% van de TEAM-IIB-patiënten hun ibandronaatbehandeling eerder dan gepland vanwege bijwerkingen, en ongeveer een derde van hen had gastro-intestinale klachten.

Samenvattend kunnen de data uit **hoofdstuk 6** de keuze om ibandronaat als adjuvante behandeling bij niet-geselecteerde postmenopauzale vrouwen met ER-positieve borstkanker niet ondersteunen.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Het blijft belangrijk om juist die borstkankerpatiënten te identificeren die het meeste baat hebben bij ET. Patiënten kunnen globaal in vier groepen worden ingedeeld. Allereerst is er een groep patiënten met hormoonreceptorpositieve borstkanker die dusdanig gunstige tumorkarakteristieken heeft, dat zij nooit een recidief zullen ontwikkelen, zelfs niet als ze de adjuvante behandeling helemaal overslaan. Als tweede zijn er patiënten die zeker een recidief zullen ontwikkelen, zelfs wanneer zij optimaal worden behandeld met ET. Een derde groep patiënten zou een recidief kunnen ontwikkelen, maar dit kan worden voorkomen door middel van ET. En als laatste is er een groep oudere of kwetsbare patiënten die, hoewel ze een recidief zouden kunnen ontwikkelen, waarschijnlijk zullen overlijden door andere oorzaken, gerelateerd aan hun comorbiditeit, voordat de borstkanker opnieuw opduikt. Bij deze groep heeft de ontwikkeling van een recidief geen invloed op hun overleving of kwaliteit van leven.

Idealiter zouden alleen de patiënten uit de derde groep behandeld worden met ET. Als oncologen in staat zijn om te voorspellen tot welke groep een patiënt behoort, kunnen ze beter adviseren over het gebruik van ET. Gezien de frequente en soms ernstige bijwerkingen van ET, zou een verbeterde selectie van de patiënten die behandeling nodig hebben, de behandellast verlagen.

Identificatie van Groep 1

Om patiënten uit de eerste groep te identificeren, kan de *70-gene signature test*, zoals beschreven in **hoofdstuk 5** worden gebruikt. Onze data tonen aan dat patiënten met een genomisch ultralaag-risico uitstekende langetermijnresultaten hadden, zelfs wanneer ze klinisch als hoog risico werden geclassificeerd. Het lijkt daardoor mogelijk dat patiënten met ultralaag risico borstkanker geen ET nodig zouden hebben, aangezien het risico op het ontwikkelen van een afstandsmetastase extreem laag lijkt.

Differentiatie tussen Groep 2 en Groep 3

Om te onderscheiden tussen de tweede en derde groep patiënten kan het helpen om de activiteit van de oestrogeenreceptor te meten, zodat kan worden bepaald in welke patiënten deze receptor niet alleen tot expressie komt, maar ook actief is, en dus een geschikt doelwit is voor ET. De BCI, zoals beschreven in **hoofdstuk 4**, zou hiervoor een geschikt hulpmiddel kunnen. Andere analyses die de activiteit van de receptor meten kunnen ook nuttig zijn om dit onderscheid te maken.

Identificatie van Groep 4

De vierde groep kan worden geïdentificeerd met behulp van de PORTRET-tool. De PORTRET-tool is bedoeld om het recidief, de algehele mortaliteit, en de mortaliteit door andere oorzaken dan kanker bij oudere borstkankerpatiënten te voorspellen, en daarbij een geïndividualiseerde schatting van het effect van adjuvante behandeling te geven.⁴¹ Deze tool toonde goede interne en externe validatie, met betere nauwkeurigheid bij oudere patiënten dan bestaande predictiemodellen, door comorbiditeit en geriatrische parameters te integreren. Het nauwkeurig voorspellen van het risico op overlijden door andere oorzaken dan de borstkanker is een belangrijk aspect van de PORTRET-tool.

Hoewel er al hulpmiddelen bestaan die de resterende levensverwachting van ouderen inschatten, zoals de Lee-index/ePrognosis, is het belangrijkste voordeel van de PORTRET-tool dat het deze uitkomst combineert met borstkanker-specifieke uitkomsten.⁴²

CONCLUSIE

Dit proefschrift had als doel om overzicht te bieden bij het navigeren door het woud van verschillende prognostische en predictieve modellen. Zodra we in staat zijn om patiënten nauwkeurig toe te wijzen aan een van de vier groepen door het gebruik van dit soort modellen, kunnen we adjuvante behandelstrategieën voor patiënten met ER-positieve borstkanker optimaliseren en personaliseren. Het gebruik van deze instrumenten zal bijdragen aan een verfijnde benadering van borstkankerbehandeling, waarbij we het risico van recidief beter kunnen inschatten en de behandeling beter kunnen afstemmen op de behoeften van elke individuele patiënt.

REFERENTIES

1. Beatson GT: On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Lancet* 2:104-107, 1896
2. Boyd S: On oophorectomy in cancer of the breast. *Br Med J* 2:1161-1167, 1900
3. Jensen EV, Jacobson HI: Fate of steroid estrogens in target tissues. *Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer*:161-174, 1960
4. Russo J, Russo IH: The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102:89-96, 2006
5. Quirke VM: Tamoxifen from Failed Contraceptive Pill to Best-Selling Breast Cancer Medicine: A Case-Study in Pharmaceutical Innovation. *Front Pharmacol* 8:620, 2017
6. Lewis JS, Jordan VC: Selective estrogen receptor modulators (SERMs): mechanisms of anticarcinogenesis and drug resistance. *Mutat Res* 591:247-63, 2005
7. EBCTCG: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-717, 2005
8. Buzdar A, Howell A: Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 7:2620-35, 2001
9. Cui J, Shen Y, Li R: Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med* 19:197-209, 2013
10. EBCTCG: Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386:1341-1352, 2015
11. Dutch Cancer Registry (NKR), IKNL. Obtained through <https://www.iknl.nl/nkr-cijfers>, accessed on April 4 2021.
12. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al: Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 391:1023-1075, 2018
13. Osborne CK, Schiff R: Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 23:1616-22, 2005
14. Rosenberg PS, Barker KA, Anderson WF: Estrogen Receptor Status and the Future Burden of Invasive and In Situ Breast Cancers in the United States. *J Natl Cancer Inst* 107, 2015
15. Nationaal Borstkanker Overleg Nederland; <https://www.oncoline.nl/borstkanker>; accessed on April 8, 2021.
16. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al: 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 377:1836-1846, 2017
17. Davies C, Pan H, Godwin J, et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381:805-16, 2013
18. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al: Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 375:209-19, 2016
19. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al: Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* 110, 2018
20. Gnant M, Steger G, Greil R, et al: Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. *Cancer Res* 78:GS3-01-GS3-01, 2018
21. Mamounas EP, Bando H, Lembersky BC, et al: Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:88-99, 2019
22. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, et al: Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1502-1511, 2017
23. de Boer AZ, van der Hulst HC, de Glas NA, et al: Impact of Older Age and Comorbidity on Locoregional and Distant Breast Cancer Recurrence: A Large Population-Based Study. *Oncologist* 25:e24-e30, 2020
24. Klepin H, Mohile S, Hurria A: Geriatric assessment in older patients with breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 7:226-36, 2009
25. Lee SY, Seo JH: Current Strategies of Endocrine Therapy in Elderly Patients with Breast Cancer. *Biomed Res Int* 2018:808-820, 2018
26. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al: Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:1194-1220, 2019
27. Derks MGM, Bastiaannet E, Kiderlen M, et al: Variation in treatment and survival of older patients with non-metastatic breast cancer in five European countries: a population-based cohort study from the EURECCA Breast Cancer Group. *Br J Cancer* 119:121-129, 2018

28. Sechidis K, Papangelou K, Metcalfe PD, et al: Distinguishing prognostic and predictive biomarkers: an information theoretic approach. *Bioinformatics* 34:3365-3376, 2018
29. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al: De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 28:1700-1712, 2017
30. Dowsett M, Sestak I, Regan MM, et al: Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTSS. *J Clin Oncol* 36:1941-1948, 2018
31. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al: Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 14:1067-1076, 2013
32. Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, et al: Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst* 105:1036-42, 2013
33. Sgroi D, Zhang Y, Schnabel CA: Comparative performance of Breast Cancer Index (BCIN+) and CTSS in hormone receptor-positive (HR+) lymph node-positive (N+) breast cancer patients with one to three positive nodes (N1). *J Clin Oncol* 37:555, 2019
34. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al: 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 375:717-29, 2016
35. Cappellani A, Di Vita M, Zanghi A, et al: Prognostic factors in elderly patients with breast cancer. *BMC Surg* 13 Suppl 2:S2, 2013
36. Brockton NT, Gill SJ, Laberge SL, et al: The Breast Cancer to Bone (B2B) Metastases Research Program: a multi-disciplinary investigation of bone metastases from breast cancer. *BMC Cancer* 15:512, 2015
37. Coleman RE, Rubens RD: The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 55:61-6, 1987
38. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, et al: Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 49:34-41, 2011
39. van de Ven S, Kroep JR, Hamdy NA, et al: [Antitumour effects of bisphosphonates in breast cancer]. *Ned Tijdschr Geneesk* 154:A1951, 2010
40. EBCTCG: Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 386:1353-1361, 2015
41. van der Plas-Krijgsman WG, Giardiello D, Putter H, et al: Development and validation of the PORTRET tool to predict recurrence, overall survival, and other-cause mortality in older patients with breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Healthy Longev* 2:e704-e711, 2021
42. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, et al: Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *Jama* 295:801-8, 2006