# **Nederlandse samenvatting**

Met ruim 2 miljoen nieuwe diagnoses wereldwijd in 2018, is borstkanker de meest voorkomende vorm van kanker onder vrouwen. Wanneer borstkanker in een vroeg stadium wordt ontdekt, is de kans op loco-regionale genezing groot, maar enkele tumorcellen kunnen zich hebben verspreid voordat lokale behandeling middels chirurgie en radiotherapie worden geïnitieerd. Wanneer deze ontsnapte tumorcellen niet worden behandeld, kunnen zich levensbedreigende metastasen op afstand ontwikkelen. Het risico hierop is het grootst gedurende de eerste jaren na de diagnose borstkanker, maar nog steeds substantieel in de jaren daarna, met name bij patiënten met hormoonreceptor-positieve vormen van borstkanker.

Van alle gevallen van borstkanker is 60-70% hormoonreceptor-positief, wat betekent dat ze voor hun groei afhankelijk zijn van de hormonen oestrogeen en progesteron. De afgelopen decennia zijn verschillende medicamenten ontwikkeld die deze hormoonreceptoren als doelwit hebben, zoals tamoxifen, dat de effecten van oestrogenen op de tumorcel antagoneert, en aromataseremmers, die de circulerende concentratie van oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen verlagen. Bij aanvang van de studies beschreven in dit proefschrift bedroeg de duur van de hormonale behandeling bij hormoonreceptor-positieve vormen van borstkanker meestal 5 jaar. Omdat bekend is dat het risico op terugkeer van borstkanker verhoogd blijft voor tientallen jaren na het stellen van de diagnose borstkanker, is het van belang te onderzoeken wat de effecten zijn van het verlengen van de duur van de hormonale therapie.

De mogelijkheden voor oncologische behandeling breiden zich in snel tempo uit, maar de enige juiste reden voor het starten van zo’n behandeling is wanneer het de prognose verbetert zonder al te veel bijwerkingen. Daarom is het belangrijk om de mogelijkheden en gevolgen van reeds bestaande behandelingen goed te onderzoeken. In dit proefschrift staat de hormonale behandeling van postmenopauzale vrouwen met een vroeg-stadium borstkanker centraal, waarbij de focus is gelegd op de vraag wat de optimale duur van hormonale behandeling is en wat de potentiële bijwerkingen zijn. Dit proefschrift bevat meerdere analyses van de DATA-studie, een fase III gerandomiseerde studie om het effect van verlengde hormonale therapie met aromataseremmers op overleving na de diagnose borstkanker te onderzoeken.

## Deel I

**Hoofdstuk 1** bevat een algemene introductie met de stand van zaken op het moment dat de DATA-studie in 2006 werd opgezet. Postmenopauzale vrouwen met een vroeg stadium borstkanker die een 2-3 jaar durende behandeling met tamoxifen hadden ondergaan werden in de DATA-studie geïncludeerd. Deze vrouwen werden verdeeld over twee behandelgroepen; de ene groep werd over een periode van 6 jaar behandeld met anastrozol en de andere groep over een periode van 3 jaar. Anastrozol is een aromataseremmer die het oestrogeengehalte in het lichaam tot een minimum beperkt, met als doel eventuele achtergebleven hormoongevoelige borstkankercellen te vernietigen. De resultaten van de eerste analyse na een mediane follow-up van 4.4 jaar, gemeten vanaf 3 jaar na randomisatie, zijn beschreven in **hoofdstuk 2**. Hieruit komt naar voren dat de vrouwen in de 6-jaars behandelarm geen statistisch significant betere ziektevrije overleving hebben dan de vrouwen in de 3-jaars behandelarm. De 5-jaars ziektevrije overleving is namelijk 83.1% bij 6 jaar behandeling en 79.4% bij 3 jaar behandeling, met een hazard ratio (HR) van 0.79 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.62 – 1.02). Wel is gebleken dat verlengde hormonale therapie het aantal gevallen van nieuwe primaire borstkanker reduceert, maar tegelijkertijd heeft dit geen of slechts een kleine impact op het ontwikkelen van metastasen op afstand. De algehele overleving na 5 jaar is niet verschillend tussen de behandelgroepen; namelijk 90.8% in de 6 jaar en 90.4% in de 3 jaar groep (hazard ratio 0.91 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.65 - 1.29)). Een aanvullende analyse van de DATA-studie heeft aangetoond dat er wel een potentieel voordeel bestaat voor de vrouwen met borstkanker met slechte prognostische factoren zoals de aanwezigheid van kliermetastasen en/of een tumor groter dan 5 centimeter. Er zijn geen problemen met betrekking tot de veiligheid van verlengde hormonale behandeling geconstateerd. **Hoofdstuk 3** plaatst de resultaten van de DATA-studie in perspectief tot andere klinische studies over de duur en het type hormonale behandeling. De resultaten van de DATA-studie zijn in lijn met de bevindingen van de IDEAL en de NSABP B42 studies, welke het effect van aromataseremmers na 2.5 tot 5 jaar behandeling met tamoxifen hebben onderzocht. Interessant hierbij is, dat alle drie de studies een vergelijkbaar patroon van geleidelijke afname van de therapietrouw laten zien, voornamelijk vanwege de bijwerkingen die patiënten tijdens de behandeling ervaren. Dit is voor ons reden om alleen verlengde hormonale therapie met aromataseremmers te adviseren aan patiënten met een vroeg stadium borstkanker en een hoog risico op terugkeer van de ziekte, die de behandeling goed verdragen en zeer gemotiveerd zijn om deze therapie voort te zetten.

## Deel II

Het tweede deel van dit proefschrift focust zich op de specifieke subgroep van vrouwen met borstkanker die door chemotherapie postmenopauzaal zijn geworden. Dit wordt chemotherapie- geïnduceerd ovarieel falen genoemd. **Hoofdstuk 4** behandelt het risico op herstel van de ovariële functie gedurende de behandeling met aromataseremmers, bij patiënten met chemotherapie- geïnduceerd ovarieel falen. Dit is een relevant probleem omdat herstel van de ovariële functie gepaard gaat met hoge oestrogeengehaltes in het bloed, hetgeen er potentieel toe kan leiden dat achtergebleven hormoongevoelige tumorcellen worden gestimuleerd tot groei. In de DATA-studie hebben we gezien dat bij 12.4% van de vrouwen tussen de 45 en 52 jaar de ovariële functie binnen 30 maanden na het starten van de behandeling met aromataseremmers is hersteld, hetgeen gepaard gaat met evident hogere oestrogeengehaltes in het bloed. **Hoofdstuk 5** beschrijft het effect van herstel van de ovariële functie op de overleving. We hebben aangetoond, dat vrouwen waarbij de ovariële functie herstelde, vaker metastasen op afstand ontwikkelen (HR 2.27 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.98-5.25; p=0.05)) en dat zij een slechtere algehele overleving hebben (HR 2.61 (95% betrouwbaarheidsinterval 1.11-6.13; p=0.03)). Van de vrouwen met herstel van de ovariële functie in het eerste jaar na randomisatie, ontwikkelde 76.9% geen metastasen op afstand binnen 5 jaar vs 92.1% van de vrouwen met persisterend ovarieel falen in het eerste jaar. Voor de algehele overleving is dit respectievelijk 80.8% en 94.4%.

## Deel III

Het derde deel van dit proefschrift concentreert zich op de botdichtheid tijdens hormonale therapie bij postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelige borstkanker. Een afname van de botdichtheid is een bekende bijwerking van het gebruik van aromataseremmers. Voor de behandeling van een verlaagde botdichtheid worden naast calcium- en vitamine D preparaten ook bisfosfonaten gebruikt, welke een remmend effect hebben op de botresorptie door osteoclasten. **Hoofdstuk 6** beschrijft hoe vaak er in de DATA-studie diagnostiek werd verricht naar de botdichtheid en hoe vaak een behandeling werd gestart voor een verlaagde botdichtheid. Tevens wordt weergegeven hoe de botdichtheid zich ontwikkelt gedurende en na de behandeling met aromataseremmers. Hiervoor zijn alle botdichtheidsmetingen en het gebruik van bisfosfonaten geregistreerd. Allereerst hebben we geconstateerd, dat slechts 48.9% van de vrouwen een botdichtheidsmeting heeft ondergaan binnen het eerste jaar na het starten van de behandeling, hetgeen veel lager is dan destijds (2006-2009) in de Nederlandse richtlijn werd geadviseerd. Verder wordt bevestigd dat het gebruik van anastrozol inderdaad is geassocieerd met een afname van de botdichtheid. De afname van de botdichtheid is echter bescheiden en blijkt grotendeels reversibel na het stoppen van anastrozol, mits de bisfosfonaten werden gecontinueerd. Er is geen associatie gevonden tussen een verlengde hormonale behandeling en een hogere incidentie van osteoporose. Daarom zijn wij van mening, dat de aanwezigheid van osteopenie of osteoporose niet als een zwaarwegend motief moet gelden in de beslissing om wel of geen verlengde hormonale therapie te geven met aromataseremmers. In **hoofdstuk 7** bespreken we de relatie tussen de botdichtheid en het ontwikkelen van metastasen op afstand. Het idee voor deze studie kwam voort uit eerdere onderzoeken, waarin is gezien dat vrouwen met osteoporose een lagere kans hebben op het ontwikkelen van borstkanker, mogelijk als uiting van lagere oestrogeengehaltes in het bloed. Hiervoor werden de patiënten in 3 groepen verdeeld (osteopenie, osteoporose en normale botdichtheid) op basis van de botdichtheidsmetingen die gedurende de eerste 3 jaar werden verricht. Vervolgens hebben we na de 3 daaropvolgende jaren gekeken, hoe vaak de vrouwen metastasen op afstand ontwikkelden. De 5-jaars overleving zonder metastasen op afstand was 89.7% in de groep met osteopenie (HR 0.82 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.45–1.49) en 86.7% in de groep met osteoporose (HR 1.10 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.26-4.67)) in vergelijking met 88.9% in de groep met een normale botdichtheid in de 6 jaar behandelarm. In de 3 jaar behandelarm werden vergelijkbare bevindingen gezien. De botdichtheid blijkt in deze studie dus niet voorspellend voor het ontwikkelen van metastasen op afstand. We hebben ook geen relatie gevonden tussen het gebruik van bisfosfonaten en het ontwikkelen van metastasen op afstand.

## Deel IV

**Hoofdstuk 8** bevat een samenvatting en een algehele discussie over de bevindingen van het onderzoek beschreven in dit proefschrift. Daarnaast worden ideeën uiteengezet voor toekomstig onderzoek op het gebied van hormoonreceptor-positieve vormen van borstkanker.