

Prognostic and predictive factors in primary breast cancer

Citation for published version (APA):

Hupperets, P. S. G. J. (1995). *Prognostic and predictive factors in primary breast cancer*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19951220ph>

Document status and date:

Published: 01/01/1995

DOI:

[10.26481/dis.19951220ph](https://doi.org/10.26481/dis.19951220ph)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY AND GENERAL DISCUSSION

INTRODUCTION

Breast cancer is a heterogeneous and complex disease for which in the near future no dramatic improvement in survival is to be expected in terms of current therapeutic concepts. The greatest impact on disease free survival and survival, during the last 30 years, has been achieved with adjuvant treatment with multi-agent chemotherapy, prolonged tamoxifen treatment and the combination of chemo- and endocrine treatment^{1,2}.

The last decade has witnessed a large increase in the size of biologic information relating to normal and abnormal breast development. The use of molecular techniques in combination with refined methods of histologic assessment have provided information about genetic changes during the development of the malignant process, about factors that influence cell proliferation and about factors that are prognostic of outcome. A number of most widely used factors are summarized in table I. However, despite this surge in new prognostic variables, the therapeutic options now available to a woman who is diagnosed to have breast cancer, have been derived empirically, and in general they have not been refined by the impact of biological factors.

In this study on node-negative and node-positive breast cancer patients, in which diagnosis, staging and loco-regional therapy was performed uniformly, we attempted to relate clinical and biologic properties (pTNM, number of involved axillary nodes, steroid-receptor status, DNA-index, S-phase percentage and age) and aspects of treatment to the subsequent prognosis and response to treatment in human breast cancer. The results will be summarized and discussed in view of their practical applications and significance for further studies.

Table I A number of prognostic indicators in breast cancer

Prognostic Factor	Relevant to Etiology	Guide to Therapy	Reference
Nodal status	No	Yes	Fisher et al. ³
Tumour size	No	Yes	Neville et al. ⁴
Nuclear grade	No	Yes	Neville et al. ⁴
Oestrogen and progesterone receptor	Possibly	Yes	Fisher et al. ³
Ploidy	Possibly	No	O'Reilly&Richards ⁵
S-phase fraction	No	Possibly	O'Reilly&Richards ⁵ Gasparini et al. ⁶

ADJUVANT CHEMO-HORMONAL TREATMENT

In Chapter II of the study post-operative chemo-hormonal treatment is compared to chemotherapy alone in node-positive breast cancer patients. Patients ≥ 60 years showed a significantly longer disease-free survival and overall survival when medroxyprogesterone acetate (MPA) was added to CAF chemotherapy. The beneficial effect may be explained by higher oestrogen-receptor levels (ER) in elderly breast cancer patients. In women ≤ 40 years the addition of MPA to chemotherapy has a detrimental effect which may be explained by the protective effect of MPA on ovarian function, preventing chemotherapy-induced ovarian ablation. A second explanation of the detrimental effect of the combination CAF with MPA could be a decrease in percentage of S-phase cells, caused by MPA, leading to a reduced effect of chemotherapy.

MPA in high dose added to chemotherapy has a beneficial effect in elderly patients on freedom from distant metastases and overall survival. However, side effects of MPA, especially weight gain and local infection from intramuscular administration are of concern. Since low dose MPA (300 mg p.o.) has the same remission rate in comparison to high dose MPA (900 mg p.o.)⁷, a low oral dose could be chosen in an adjuvant treatment schedule in order to ameliorate these side effects. High dose MPA (500-1000 mg p.o. or i.m.) was as effective as tamoxifen in advanced breast cancer in a number of studies^{8,9,10}. These data support further exploration of MPA (300-500 mg p.o.) as adjuvant treatment in postmenopausal axillary lymph node-positive breast cancer patients in comparison to tamoxifen 20 mg.

Adjuvant tamoxifen treatment is used post-chemotherapy in a dosage of 20 mg during 2-3 years. Data on MPA adjuvant treatment started after chemotherapy and administered for longer than 6 months are not available. Tamoxifen has interesting other side effects such as on the bone and the cardiovascular system^{11,12}. It also reduces the incidence of contralateral breast cancer but may increase the risk for endometrial cancer¹³. This later effect is absent with MPA; recently this drug has been found to be as effective as tamoxifen to prevent contralateral breast cancer¹⁴.

Taken together it certainly is too early to replace anti-oestrogens with progestagens in the adjuvant treatment of node-positive postmenopausal breast cancer patients. If the efficacy of the two approaches is indeed similar, other factors such as oncological and non-oncological side effects become important. Trials comparing long term tamoxifen with short and long term oral progestagens are needed to address these issues.

STEROID-RECEPTOR AND PROGNOSIS

The steroid-receptor status is in literature mostly studied as a dichotomous variable (≤ 10 fmol/mg protein versus > 10). In chapter III oestrogen- (ER) and progesterone-receptor (PgR) are studied as a continuous variable. Node-negative breast cancer patients with ER-contents between 100 and 400 fmol/mg protein have a low risk of recurrence whereas the classical (clinically used) cut-off point of 10 fmol/mg has no significant

prognostic value in this study. Patients with very high ER levels (>400 fmol/mg) do significantly worse, but this phenomenon may be influenced by the low number of patients in this subgroup. These results are time independent and are seen for distant metastasis free survival (DMFS) and overall survival. In node-positive breast cancer patients the ER-status (≤ 10 or > 10 fmol/mg protein) predicts prognosis in a time-dependent fashion, that is in the first 5 years after diagnosis.

The PgR is a time dependent prognostic factor in node-negative patients. Patients with a PgR content >80 fmol/mg protein have more distant metastases and an excess of deaths after a follow-up period of more than 5 years whereas patients with a PgR content ≤ 80 fmol/mg have a higher risk up to about 5 years after diagnosis. In node-positive patients a cut-off point of 60 shows to be a significant prognosticator meaning that values ≤ 60 predict for a higher risk of distant metastasis and death. This effect is time-independent.

Given our data and those from the literature it is very difficult to come to a clear and firm conclusion regarding the use of the steroid-receptor status as a prognosticator for patients with operable breast cancer. Two points, however, seem to emerge. The first is the time-dependency of the prognostic information. In our study low ER-levels in node-positive and low PgR-levels in the node-negative patients predict a poorer prognosis for the first 5 years after the diagnosis. This effect disappears or is even counter balanced (in case of PgR) after that time. Similar time-dependent effects have been observed by others¹⁵. The reasons for this are difficult to dissect. Part may be due to a longer survival time after relapse, part to differences in local aggressiveness rather than in metastatic potential, part to transient adjuvant treatment effects.

The second point relates to the definition of cut-off points. Our results show that prognostic information may get lost if only the traditional cut-off points of positivity and negativity are used. In treating the ER as a continuous variable it was found that patients with very high levels may have a poorer prognosis. Numbers did not permit to analyze these data further regarding the relation with for instance age and MPA treatment effect. However, if this finding is true it may clearly have contributed to the inconsistency of findings in studies using traditional cut-off points.

Taken together our data show that the steroid-receptor status is a difficult and not altogether reliable prognosticator. Although further and even larger studies would be needed to delineate their role more precisely, however, it can be doubted whether they will even be of major importance in this respect. Their main value may lay in the predictive power for the chance to obtain a positive treatment effect with adjuvant endocrine therapy.

FCM IN NODE-NEGATIVE PATIENTS

The results of DNA flow cytometry (FCM) in node-negative breast cancer patients are described in chapter IV. Aneuploidy, but not SPF is an independent prognostic factor in multivariate analysis, however, the contribution of ploidy to the determination of the chance for relapse and death is too small to justify its application in routine practice. In contrast to Sigurdsson et al.¹⁶ we did not find SPF to be an independent prognosticator. This is at least partly caused by the high number of missing SPF in our population. This

group has a favourable prognosis and if analyzed by a computer model, it would likely have been classified as to belong to the low SPF group. Sigurdsson et al. used a computer program and were able to determine SPF in 90% (rather than 60% as in our study) of all cases. If this information is taken into account, the discrepancy between the two studies disappears. A major conclusion from this chapter, therefore, can be, that what one finds regarding the relation between SPF and prognosis depends at least in part on a technical aspect: what has been done with the DNA histograms showing an overlapping aneuploid population of relatively small size. Given this dependency on technical features, the reliability of SPF measurement with this computer-based methodology for breast cancer patients can seriously be questioned.

This is not to say, that proliferation may not be important for the prognosis in breast cancer. Thymidine incorporation studies clearly show this to be the case^{17,18} but are laborious. New technologies including the measurement of S-phase associated markers such as PCNA¹⁹ and the restriction of measurements to tumour cells using a combination of proliferation and cellular markers²⁰ should lead to a better understanding of the relation between proliferation and prognosis.

FCM IN NODE-POSITIVE PATIENTS

Ploidy nor SPF contributed to the prognostic information already given by axillary node status, steroid-receptor status and age. In a more detailed analysis, however, ploidy predicted whether MPA added a more favourable prognosis to CAF adjuvant therapy. Patients with diploid tumours benefitted from MPA as compared to those with aneuploid tumours. Also a suggestion was obtained that in patients with a low SPF (<8%) MPA negatively influenced prognosis.

These results, although intriguing, should be viewed with caution. They refer to subgroup analyses and were not obtained in a prospective way. Furthermore, it is not easy to fit these results in our current models of breast cancer biology. They underscore, however, the potential differences between factors with a treatment-independent and treatment-dependent prognostic power, the latter often being called predictive factors. It would be worthwhile to retrospectively analyze other studies with randomized treatment allocations for the predictive effects of ploidy and proliferation. In particular, the trials with a yes or no tamoxifen arm (in addition to chemotherapy or compared to a no treatment arm) are interesting in this respect. If confirmed, our data should form the basis for prospective trials using ploidy and SPF as stratification factors.

PRIMARY TUMOUR AND LYMPH NODES

Chapter VI describes ploidy and S-phase fraction (SPF) of primary breast cancers and their nodal metastases. This study revealed that differences in DNA ploidy between primary breast cancer and their nodal metastasis can be caused by intra-tumoral heterogeneity. If clonal selection does occur during lymphogenic metastasis, this does not result in to clonal restriction.

Nodal SPF is significantly lower than the SPF in the corresponding primary tumours.

This cannot be explained by dilution effect due to admixture with non-malignant lymph node cells with low proliferation state. Apparently, the lymph node environment is more favourable to suppress proliferation as the breast tissue itself. This may be due to the presence of stroma-derived stimulators of proliferation in the breast or the active inhibition of proliferation by lymph node derived factors.

In chapter IV and V, but also in chapter VI, calculations of SPF were not aided by computer programs. From our data and from data in the literature, it is clear that sampling variations by far exceed the variations introduced by various methods of calculating SPF in a given histogram. Computer-aided S-phase analysis has the advantage to obtain a SPF in a higher percentage of histograms but not necessarily of greater accuracy.

We conclude from this chapter, that there is no reason to include lymph node FCM in the work-up of patients with node-positive breast cancer.

FINAL REMARKS

The results of all investigated variables in node-positive breast cancer patients reveals that the number of tumour containing axillary lymph nodes remains the most important prognosticator. ER is a time dependent predictor for DMFS and OS and PgR predicts for DMFS and OS. However, with the prognostic factors we studied, it is impossible to identify reliably the node-positive women with a favourable prognosis for whom adjuvant chemotherapy is not indicated or to predict which group of node-positive patients will not benefit from adjuvant treatment. More reliable prognostic factors are needed to develop strategies to predict which 30% of node-positive breast cancer patients will remain disease-free and which 30% of node-negative patients are destined to have recurrent disease and which of those may benefit from adjuvant therapies.

Many new prognostic indicators have been described over the past several years and studies are currently ongoing to assess whether any of these indicators may independently predict the likelihood of relapse. This includes the thymidine labelling index²¹⁻²³, expression of growth factor receptors such as the protein product of the HER 2/Neu oncogene²⁴ which is structurally homologous to the EGF-R (epidermal growth factor receptor)^{25,26}, the expression of insulin-like growth factor-1²⁷, cathepsin D production²⁸, and the expression of the antimitotic gene nm23²⁹. Additionally, increasing evidence ascribes an independent predictive and prognostic role to alterations of the p53 tumour-suppressor gene³⁰ and microvessel density³¹. These factors may be helpful in the future to identify appropriate anticancer therapy.

SAMENVATTING

Mammacarcinoom is een heterogene en complexe aandoening waarvoor in de nabije toekomst geen dramatische verbetering in de overleving te verwachten is. Het meest tot de verbeelding sprekend resultaat is bereikt door middel van adjuvant chemotherapie bij premenopausale patiënten en langdurig adjuvant tamoxifen-behandeling bij postmenopausale patiënten.

Het laatste decennium is gekenmerkt door bestudering van een groot aantal biologische factoren, die van invloed zouden kunnen zijn op de ontwikkeling van normaal tot abnormaal mamma-weefsel en op metastaseringsprocessen van tumorcellen. Hoewel op dit moment een 60-tal variabelen onderzocht zijn, wordt de keuze van behandeling bij patiënten met een mammacarcinoom vooralsnog empirisch bepaald en slechts in geringe mate beïnvloed door biologische factoren.

In dit onderzoek bij klier-negatieve en klier-positieve mammacarcinoompatiënten, waarbij diagnose stadiëring en locoregionale therapie uniform werden toegepast, hebben wij getracht klinische en biologische kenmerken en aspecten van behandeling te relateren aan prognose en respons op de behandeling.

In hoofdstuk II zijn de klinische resultaten beschreven van postoperatieve chemo-hormonale therapie vergeleken met chemotherapie alleen bij klier-positieve borstkankerpatiënten. Patiënten ≥ 60 jaar toonden een significant betere overleving indien medroxyprogesteron acetaat (MPA) werd toegevoegd aan de chemotherapie. Dit verschil ten gunste van de gecombineerde chemo-hormonale behandeling is mogelijk te verklaren op basis van hogere oestrogeen receptorwaarden bij oudere patiënten. Bij patiënten ≤ 40 jaar werd een nadelig effect gezien bij de combinatie van chemotherapie en medroxyprogesteron acetaat (MPA) hetgeen zeer waarschijnlijk te verklaren is op basis van het achterwege blijven van door chemotherapie geïnduceerde ovariële ablatie bij toediening van hoge dosis progestagenen.

De hoge dosis MPA had een aantal nadelige effecten, namelijk gewichtstoename en abscessen als gevolg van intramusculaire toediening van MPA. Aangezien lage dosis MPA (300 mg p.o.) hetzelfde remissiepercentage heeft in vergelijking met hoge dosis MPA (900 mg p.o.) zou in de adjuvantsetting een lage orale dosis gebruikt kunnen worden om deze bijwerkingen te voorkomen. Aangezien hoge dosis MPA even effectief

is als tamoxifen in het gemetastaseerd mammacarcinoom verdient onderzoek met lage dosis MPA (300 mg p.o.) als adjuvant behandeling bij postmenopausale lymfklierpositieve mammacarcinoompatiënten een plaats. Men zou kunnen denken aan een klinisch vergelijkend onderzoek waarbij bovengenoemde MPA-dosering vergeleken wordt met de standaard-behandeling tamoxifen 20 mg. Tamoxifen 20 mg. toegediend gedurende een periode van 2 à 3 jaar heeft interessante neveneffecten zoals voorkomen van osteoporose en cardiovasculaire complicaties. Eveneens verminderd tamoxifen de incidentie van contralateraal mammacarcinoom, echter verhoogd mogelijk het risico op endometriumcarcinoom. Dit laatst genoemd probleem treedt niet op bij medoxyprogesteron acetaat en wat betreft het contralateraal mammacarcinoom heeft onderzoek, verricht door onze groep, aangetoond dat MPA even effectief is als tamoxifen voor wat betreft preventie van contralateraal mammacarcinoom.

Concluderend kan gesteld worden dat het momenteel nog te vroeg is om op grote schaal anti-oestrogenen te vervangen door progestagenen bij de adjuvant behandeling van klierpositieve postmenopausale mammacarcinoom patiënten. Onderzoeken waarbij langdurig tamoxifen gebruik vergeleken wordt met kortdurend en langdurend oraal progestageengebruik zijn noodzakelijk om effectiviteit en bijwerkingen van deze middelen te vergelijken.

In hoofdstuk III worden steroidreceptoren als prognostische factoren bij het mammacarcinoom bestudeerd. In de literatuur wordt als afkappunt voor de steroidreceptoren meestal 10 fmol/mg eiwit gehanteerd. In hoofdstuk III is de oestrogeen en de progesteronreceptor als een continue variabele bestudeerd en is voor elke waarde het relatieve risico bepaald.

Klier-negatieve mammacarcinoompatiënten met oestrogeenreceptorwaarden tussen de 100 en 400 fmol/mg eiwit hebben een significant lager risico in vergelijking met patiënten met oestrogeenreceptorwaarden <100 of >400. Patiënte met zeer hoge ER-waarden (>400 fmol/mg) hadden een duidelijk slechtere prognose, echter dit fenomeen zou beïnvloed kunnen zijn door het lage aantal patiënten in deze groep.

In de klier-positieve patiënten is een afkapwaarde van 10 fmol/mg eiwit een tijdsafhankelijke prognostische factor, dat wil zeggen dat een oestrogeenreceptorwaarde van ≤ 10 fmol/mg gedurende de eerste 5 jaren na de diagnose een prognostisch ongunstige betekenis heeft.

De progesteronreceptor is een tijdsafhankelijke prognostische factor bij klier-negatieve patiënten. Patiënten met een progesteronwaarde ≤ 80 fmol/mg eiwit hebben de eerste 5 jaren na de diagnose een significant hoger risico op metastasen op afstand en een hoger risico om te overlijden als gevolg van het mammacarcinoom in vergelijking met patiënten die een progesteronreceptorwaarde hebben die > 80 fmol/mg eiwit bedraagt. In de klier-positieve patiënten wordt een afkappunt voor de progesteronreceptorwaarde gezien die licht verschilt ten opzichte van de klier-negatieve patiënten (60 fmol/mg) en wordt bij een waarde van ≤ 60 een significant hoger risico waargenomen. Dit effect is onafhankelijk van de follow-up duur.

Deze gegevens en de literatuurgegevens laten geen gefundeerde conclusies toe omtrent het gebruik van de steroidreceptor als prognostische factor voor patiënten met een

resectabel mammacarcinoom. Twee facetten in onze studie zijn opvallend. Op de eerste plaats de tijdsafhankelijkheid van de prognostische factor. In onze studie is een lage oestrogeenreceptor waarde bij klier-positieve patiënten en een lage progesteronreceptor waarde bij klier-negatieve patiënten een prognostisch ongunstige factor gedurende de eerste 5 jaren na de diagnose. Dit effect verdwijnt na een follow-up periode van 5 jaar. Het is niet geheel duidelijk wat de oorzaak is van dit fenomeen; mogelijk moeten we de oorzaak zoeken in een langere overleving vanaf het moment van recidief bij patiënten met een steroïdreceptor positieve tumor, mogelijk dat het verschil veroorzaakt wordt door een voorbijgaand effect van de adjuvante therapie. Het tweede aspect dat in onze studie naar voren toe komt is de bepaling van de afkappunten van de steroïdreceptorwaarden. Onze resultaten laten zien dat de prognostische betekenis van de steroïdreceptor verdwijnt indien traditionele afkappunten worden gehanteerd. Beschouwen we de oestrogeenreceptor als een continue variabele dan bleek in ons onderzoek dat patiënten met een zeer hoge waarde een ongunstige prognose hadden. Gezien het lage aantal patiënten in deze groep was het niet mogelijk om een relatie te leggen met bijvoorbeeld de leeftijd en het MPA-effect in deze prognostisch ongunstige groep.

Concluderend kan gesteld worden dat de steroïdreceptorstatus een moeilijk te beoordelen een niet al te betrouwbare prognostische factor is. Zeer waarschijnlijk ligt de waarde meer in de predictieve kracht om een positief behandelingsresultaat te voorspellen bij adjuvante endocriene therapie.

In hoofdstuk IV worden de resultaten beschreven van DNA-flow cytometrie (FCM) bij klier-negatieve mammacarcinoom patiënten. Aneuploidie, echter niet SPF, is een onafhankelijke prognostische factor in de multivariate analyse. Echter de prognostische waarde van aneuploidie is niet hoog genoeg om routine-matig toe te passen bij patiënten met een mammacarcinoom.

In tegenstelling tot een aantal publikaties bleek in ons onderzoek dat SPF geen onafhankelijke prognostische factor was. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt doordat in een hoog percentage van de DNA-histogrammen de SPF-bepaling niet mogelijk was. Deze groep heeft in ons onderzoek een gunstige prognose en dienen hoogst waarschijnlijk in de lage SPF-groep te worden geclassificeerd indien gebruik gemaakt zou zijn van een computermodel om alsnog SPF te bepalen.

Na onze mening dient de conclusie van dit hoofdstuk te zijn dat de correlatie tussen SPF en prognose afhankelijk is van de procedure die gevolgd is om DNA-histogrammen met overlappende aneuploïde populaties of relatief kleine aneuploïde populaties te beoordelen. In onze ogen is de betrouwbaarheid van de SPF-bepaling door middel van computermodellen voor het mammacarcinoom discutabel.

Dit wil niet zeggen dat bepaling van het percentage prolifererende cellen niet van belang zou zijn bij de prognose bij het mammacarcinoom. Onderzoeken met thymidine-incorporatie hebben aangetoond dat dit zeker het geval is, echter deze methode is zeer bewerkelijk en tijdrovend. Nieuwe technieken om het aantal prolifererende cellen te bepalen zoals de PCNA-techniek en het bepalen van SPF op alleen de tumorcelpopulaties, gebruik makend van proliferatie en cellulaire makers kunnen meer inzicht geven in de relatie tussen proliferatie-prognose.

In hoofdstuk V worden de resultaten van flow cytometrie in klier-positieve patiënten beschreven. Uit ons onderzoek blijkt dat ploïdy noch SPF bijdragen aan het bepalen van de prognostische betekenis bij klier-positieve patiënten. In een meer gedetailleerde analyse bleek dat diploïde patiënten een gunstiger prognose hadden ten opzichte van aneuploïde patiënten indien in de adjuvante behandeling progestagenen aan de chemotherapie werden toegevoegd. Eveneens was opvallend dat bij de patiëntengroep met een lage SPF-waarde (< 8%) toevoeging van MPA een negatieve invloed had op de prognose.

Hoewel deze resultaten interessant zijn dienen we bij de interpretatie hiervan voorzichtigheid te betrachten. Het betreft hier een sub-groepanalyse en de resultaten zijn retrospectief onderzocht. De resultaten onderstrepen wel dat we rekening dienen te houden met factoren die behandelingen afhankelijk (predictieve factoren) en behandelingen onafhankelijk zijn.

Gezien het vastgestelde resultaat zou het interessant zijn andere studies met eenzelfde randomisatie retrospectief te analyseren voor wat betreft de predictieve effecten van ploïdy en proliferatie. Vooral de onderzoeken waarbij al of niet tamoxifen werd toegevoegd aan chemotherapie in de adjuvant-setting zijn interessant wat betreft dit aspect. Indien onze bevindingen worden bevestigd zou dit een prospectief onderzoek rechtvaardigen wat bij ploïdy en SPF als stratificatie-factoren zullen worden onderzocht.

Hoofdstuk VI vergelijkt ploïdy en SPF in primaire mammacarcinomen en nodale metastasen. Dit onderzoek laat zien dat verschillen in DNA-ploïdy tussen de primaire tumor en de nodale metastase veroorzaakt worden door intratumorale heterogeniteit. Het percentage S-fase cellen was in tumorcellen gemetastaseerd naar axillaire klieren significant lager dan de corresponderende primaire tumor. Ons inziens kan dit niet worden verklaard op grond van een daling van de SPF als gevolg van vermenging met lymfoïde cellen met een lage proliferatiefraction. Mogelijk dat er een proliferatieremmende factor uitgaat van de lymfatische cellen; mogelijk dat de afwezigheid van stroma-afhankelijke stimulators voor proliferatie een verklaring zijn voor dit fenomeen.

In hoofdstuk IV en V, maar ook in hoofdstuk VI werden SPF-berekeningen niet verricht met behulp van computermodellen. Uit onze data en ook uit de data van de literatuur is bekend dat variaties als gevolg van de plaats waar het biopt genomen is (samplingvariaties) veel belangrijker zijn dan de variaties veroorzaakt door de verschillende methoden om SPF-waarden te berekenen. Naar onze mening is het met behulp van computermodellen mogelijk om een hoger percentage SPF-waarde te bepalen, echter betekent dit niet dat hiermee ook de nauwkeurigheid wordt verhoogd.

Uit dit hoofdstuk kan geconcludeerd worden dat er geen noodzaak bestaat om DNA-flow cytometrie te verrichten van axillaire lymfeklieren bij patiënten met een klier-positief mammacarcinoom.

Eindconclusie.

Indien we alle onderzochte variabelen bij klier-positieve mammacarcinoom patiënten kritisch beschouwen blijkt dat het aantal tumor bevattende axillaire lymfeklieren de meest belangrijke prognostische factor blijft. ER is een tijdsafhankelijke predictor voor DMFS

en OS en de PgR heeft een predictieve waarde voor wat betreft de DMFS en OS. Echter met de prognostische factoren die we hebben bestudeerd is het vooralsnog niet mogelijk om klier-positieve patiënten met een gunstige prognose voor wie adjuvant chemotherapie niet is geïndiceerd of anderzijds de groep van klier-positieve patiënten die geen gunstig effect hebben van de adjuvant therapie te identificeren. We hebben behoefte aan een aantal betrouwbare prognostische factoren om de groep van 30% van de klier-positieve mammacarcinomen die ziektevrij blijven en de groep van 30% van de klier-negatieve patiënten die zullen recidiveren te identificeren.

Een groot aantal nieuwe variabelen zijn de laatste jaren onderzocht en worden momenteel onderzocht naar de prognostische betekenis. Naast proliferatiefactoren wordt momenteel onderzoek verricht naar factoren die van belang zijn bij geprogrammeerde celdood (apoptosis) en worden de verschillende factoren die van belang zijn bij het proces van metastasering onderzocht. Deze factoren kunnen van belang zijn om in de toekomst de behandeling bij het mammacarcinoom beter af te stemmen.