

Locoregional endpoints in breast cancer research

Citation for published version (APA):

Moosdorff, M. (2017). *Locoregional endpoints in breast cancer research: Better, faster & stronger results*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20171027mm>

Document status and date:

Published: 01/01/2017

DOI:

[10.26481/dis.20171027mm](https://doi.org/10.26481/dis.20171027mm)

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.

Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Samengevat kan dit proefschrift ons ten eerste helpen om in borstkankeronderzoek niet langer appels met peren te vergelijken en ten tweede om de lange tijd waarin we mensen volgen om te kijken of de ziekte terugkomt, beter op de individuele patiënt af te stemmen.

In Hoofdstuk 1 van dit proefschrift blijkt uit een literatuurstudie dat borstkankeronderzoekers veel verschillende uitkomstmaten gebruiken, dat definities van de uitkomstmaat niet altijd gegeven worden en dat als deze gegeven worden, zij ook nog kunnen verschillen per studie. Dit kan tot gevolg hebben dat studies onderling niet goed te vergelijken zijn. Als we de resultaten toch naast elkaar zetten, trekken we daardoor mogelijk niet de goede conclusies.

Hoofdstuk 2 heeft tot doel een oplossing te bieden voor dit probleem. Een panel van internationale experts nam deel aan een consensusproject, om afspraken te maken over de definities van lokale en regionale terugkeer (ook wel recidief) van borstkanker. Zij waren het eerst niet over alle definities eens, maar uiteindelijk bereikten zij consensus over wat precies een lokaal recidief, een regionaal recidief, een tweede primaire borstkanker en een uitzaaiing op afstand is. Op basis hiervan wordt in Hoofdstuk 2 een voorstel gedaan voor gestandaardiseerde definities voor deze uitkomstmaten.

Hoofdstuk 3 bouwt verder voort op een van de twijfelgevallen die de experts hadden geïdentificeerd in Hoofdstuk 2. Het komt voor dat borstkanker terugkomt in een lymfeklier aan de andere zijde dan de borstkanker (dus een lymfeklier in de linker oksel, terwijl de borstkanker rechts zat). Het was onduidelijk of we deze klieren moesten beschouwen als uitzaaiing of als een 'regionaal' probleem, vergelijkbaar met recidief in een lymfeklier aan dezelfde zijde als de borstkanker. Een manier om die knoop door te hakken, is de prognose van lymfeklierrecidief aan de andere zijde te vergelijken met een lymfeklierrecidief aan dezelfde zijde, en een uitzaaiing op afstand. Hoofdstuk 3 zet alle wetenschappelijke artikelen die hierover verschenen zijn op een rij, waaruit blijkt dat de totale overleving van patiënten met lymfeklierrecidief aan de andere zijde na 6 jaar 82.6% was en de ziektevrije overleving 65.2%. Dit komt meer overeen met een lymfeklierrecidief aan dezelfde zijde dan met uitzaaiingen op afstand. Beperkingen van dit onderzoek waren een klein aantal patiënten en het feit dat veel van deze publicaties niet bedoeld waren om deze prognose te bepalen en dus mogelijk niet alle patiënten beschreven worden. Hierdoor kan er overschatting van de prognose plaatsvinden.

Om die reden hebben we in Hoofdstuk 4 de prognose opnieuw bepaald uit kankerregistraties (Nederland, Denemarken) en enkele individuele ziekenhuizen. Hieruit bleek dat de prognose van lymfeklierrecidief aan de andere zijde slechter was dan in

Hoofdstuk 3 gevonden werd, namelijk 30.2% totale overleving na 5 jaar, en ergens tussen de prognose van een lymfeklierrecidief aan dezelfde kant (57.4% 5-jaars overleving) en een uitzaaiing (10.1% 5-jaars overleving) in zat. Ook deze studie had beperkingen, waaronder ontbrekende gegevens die hadden kunnen helpen verklaren waarom de prognose beter of slechter was en het feit dat de gebruikte gegevens wat ouder waren. Deze beperkingen kunnen er toe leiden dat de prognose in deze studie juist onderschat wordt. Hoofdstuk 3 en 4 wijzen er dus op dat de prognose van een lymfeklierrecidief aan de andere zijde ongunstiger is dan een lymfeklierrecidief aan dezelfde zijde, maar gunstiger dan een uitzaaiing op afstand. Al zijn de twee soorten recidief dus niet hetzelfde, behandelen met genezen als doel ligt bij veel patiënten wel voor de hand.

Hoofdstuk 5 focust ook op classificatie van lymfeklieren, maar dan bij initiële diagnose. Het gaat hier om lymfeklieren die onder het sleutelbeen gelegen zijn. In het officiële classificatiesysteem (TNM) staan die qua ernst gelijk aan aanwezigheid van meer dan 10 aangedane klieren in de oksel. Het onderzoek in Hoofdstuk 5 laat zien dat het weliswaar zeldzaam is dat alleen op basis van de klier onder het sleutelbeen de hoge classificatie wordt gekozen, maar dat de prognose van die patiënten wel beter is dan de patiënten met meer dan 10 klieren in de oksel. Die twee groepen behoren dus niet in een categorie geïnclassificeerd te worden.

Kortom, de eerste vijf hoofdstukken laten zien dat we helaas vaak appels met peren vergelijken in borstkankeronderzoek en stelt gestandaardiseerde definities voor om dat de voorkomen in de toekomst. Daarnaast worden antwoorden gegeven op enkele van de discussiepunten over classificatie, waar wetenschappelijke gegevens nog voor ontbraken.

Het tweede deel van dit proefschrift focust op individueel risico voor terugkeer en de timing daarvan. Een eerste stap om dat risico beter in te schatten is te kijken naar de receptoren op borstkankercellen. De combinatie van receptoren zegt iets over het biologisch gedrag van de tumor, bijvoorbeeld agressief of juist relatief gunstig. Deze receptoren (oestrogeen, progesteron en HER2) bepalen we al jaren routinematig voor alle nieuwe borstkankers. Op basis van de combinatie van receptoren delen we de tumoren in subtypes in.

Hoofdstuk 6 kijkt naar de kans op lokaal recidief na het verwijderen van de hele borst bij de verschillende subtypes borstkanker. Het blijkt dat die kans inderdaad verschilt per subtype. Gemiddeld was de kans op lokaal recidief 3.8% in 5 jaar. De kans was het laagst bij de hormoongevoelige (ER+PR+) maar Her2 negatieve tumoren (namelijk 2.8%) en het

hoogst bij patiënten met een tumor die negatief is voor alle drie de receptoren (namelijk 9.5%). Deze resultaten zijn ook een ingang voor verder onderzoek naar de gevoeligheid van de verschillende subtypes voor andere behandelingen zoals bestraling.

Hoofdstukken 7 en 8 kijken naar de timing van de recidieven, uitgesplitst naar subtype, respectievelijk voor lokale en regionale recidieven. We kijken in onderzoek vaak naar “de recidiefkans of sterftkans binnen 5 jaar”, maar als een vrouw 3 jaar na de behandeling nog geen recidief heeft, is dat dan een gunstig teken of is de kans nog hetzelfde als bij diagnose? Het blijkt dat zowel voor lokale als regionale recidieven het 5-jaars risico bij diagnose laag was (3% lokaal recidief en 1.3% regionaal recidief in 5 jaar). De kans verschilt ook hier per subtype waarbij de kansverdeling vergelijkbaar is met hoofdstuk 6: de minste recidieven traden op bij de hormoongevoelige en Her2 negatieve tumoren (2.2% lokaal en 0.8% regionaal) en de meeste bij de tumoren die negatief waren voor alle drie de receptoren (6.8% lokaal en 3.7% regionaal). Daarnaast bleek dat het risico op lokaal en regionaal recidief afneemt met de ziektevrije jaren en dat die afname het snelst is in subtypes met het hoogste risico bij diagnose. Na 3 ziektevrije jaren was de kans om in de volgende 2 jaar nog een lokaal recidief te krijgen 1% of minder in alle subtypes (behalve het ongunstigste type met 1.6%), en de kans om een regionaal recidief te krijgen minder dan 1% in alle subtypes.

Deze gegevens zijn belangrijk voor individuele patiënten, omdat dit geruststelling kan bieden en een meer gepersonaliseerd beeld van hun prognose oplevert. Deze informatie kan, in combinatie met andere gegevens en voorkeuren, eventueel ook meegenomen worden in de beslissing om controle in het ziekenhuis te verkorten. Ook in borstkankeronderzoek is de timing van het optreden van recidieven belangrijk, omdat de follow-up duur bepaalt hoe snel de resultaten beschikbaar zijn en omdat een langere duur vaak hoge kosten met zich meebrengt. Voor borstkankeronderzoeken die specifiek naar lokale en regionale recidieven kijken, kunnen deze gegevens de onderzoekers helpen bepalen hoeveel follow-up tijd nodig is voor betrouwbare resultaten. Als dat korter zou kunnen, kan dat niet alleen kostenbesparing betekenen maar ook mogelijk eerder beschikbaarheid van data voor de behandeling van patiënten. Voor andere uitkomstmaten, evenals monitoring van bijvoorbeeld hormonale therapie kan het uiteraard wel nodig zijn om patiënten langer op te volgen.

Samengevat is dit proefschrift is een stap naar verbetering van borstkankeronderzoek. Uniforme definities verhogen de kwaliteit en betrouwbaarheid van onderzoeksresultaten, en daarmee ook die van het advies dat we aan patiënten geven. Hetzelfde geldt voor de aandacht voor het biologisch gedrag van de tumor. Dat is in dit proefschrift nog gebaseerd op receptoren, maar in de toekomst zal waarschijnlijk een nog gedetailleerder onderscheid mogelijk zijn.