



UNIVERSITY OF AMSTERDAM

## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Prognostic factors in breast cancer: one fits all?

Mook, S.

**Publication date**  
2011

[Link to publication](#)

#### **Citation for published version (APA):**

Mook, S. (2011). *Prognostic factors in breast cancer: one fits all?* [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

#### **General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### **Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

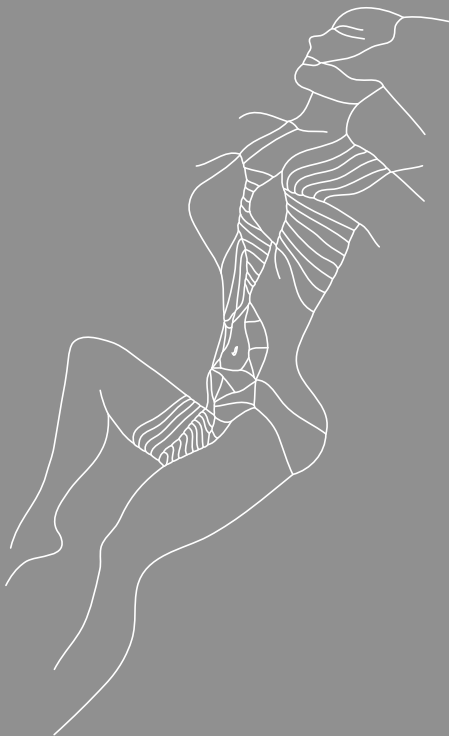
# Chapter 12

Nederlandse samenvatting

List of publications

Dankwoord

Curriculum vitae





Borstkanker is de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen in de wereld. In 2008 werden er in Nederland 13.005 vrouwen gediagnosticeerd met een invasief mammacarcinoom en overleden er 3.327 patiënten aan de gevolgen van borstkanker. Hoewel de incidentie van borstkanker stijgt, wordt er, ten gevolge van de invoering van screening op borstkanker en het toegenomen gebruik van adjuvant systemische therapie (AST), een afname van de mortaliteit gezien. De nieuwere adjuvante systemische therapieën zijn bovendien effectiever en leiden tot een verdere reductie van de mortaliteit. Volgens de huidige richtlijnen komt het merendeel van de borstkankerpatiënten in aanmerking voor een vorm van AST. Hoewel de behandeling met AST de overleving in de borstkankerpopulatie in zijn geheel verbetert, zullen er ook patiënten zijn die geen baat van deze behandeling hebben omdat ze door alleen locoregionale behandeling genezen zijn. Voorts kan chemotherapie ernstige acute en late bijwerkingen hebben, waardoor in een bepaalde groep patiënten AST dan ook meer schadelijk dan nuttig zal zijn.

Aanvullende systemische therapie wordt geadviseerd op grond van prognostische en predictieve kenmerken van het primaire tumorproces. Van oudsher wordt met behulp van klinische en pathologische factoren een inschatting gemaakt van de prognose van een patiënt. Patiënten met een ongunstige prognose, d.w.z. een hoog risico op het ontwikkelen van afstandsmetastasen en/of het overlijden aan de gevolgen van borstkanker, komen in aanmerking voor AST. Laagrisico patiënten zijn patiënten die met alleen locoregionale behandeling een grote kans op genezing hebben en waarbij AST naar verwachting geen of slechts een geringe verbetering van de overleving zal geven. De klinisch-pathologische kenmerken die gebruikt worden voor de voorspelling van de prognose van de individuele patiënt blijken echter maar van beperkte waarde, vooral omdat patiënten met morfologisch identieke tumoren een heel verschillend ziektebeloop kunnen hebben. Het gebrek aan nauwkeurige identificatie van patiënten met een laag risico op het ontwikkelen van afstandsmetastasen resulteert in overbehandeling, gepaard gaande met onnodige toxiciteit, terwijl een onjuiste selectie van hoogrisico patiënten onderbehandeling kan veroorzaken en daarmee de overlevingskansen van patiënten kan verminderen. Behandeling op maat, de zogenaamde "patient-tailored treatment", zal over- en onderbehandeling terugdringen, maar kan alleen worden gerealiseerd indien er nieuwe en betere prognostische en predictieve markers worden geïdentificeerd. Dit proefschrift richt zich op het nut van een nieuwe prognostische test (het 70-genen profiel of MammaPrint™; hoofdstuk 2-7), een reeds veelgebruikt prognostisch model (Adjuvant!; hoofdstuk 8) en een potentieel nieuwe prognostische factor (methode van detectie; hoofdstuk 9). Bovendien hebben we de toepasbaarheid van deze prognostische markers in verschillende subgroepen geëvalueerd.

**Hoofdstuk 1** geeft naast een algemene inleiding over de behandeling van borstkanker en het gebruik van traditionele prognostische markers en genexpressieprofielen, een beknopt overzicht van het onderzoek beschreven in dit proefschrift en de klinische vraagstellingen die er aan ten grondslag liggen.

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op de toepasbaarheid en de klinische waarde van het 70-genen profiel. In **hoofdstuk 2** geven we een overzicht van de ontwikkeling en eerste validatie van het 70-genen profiel. Dit profiel is ontwikkeld met behulp van een retrospectieve serie van 78 patiënten, jonger dan 55 jaar en gediagnosticeerd met een invasief mammacarcinoom kleiner dan 5.1 cm (pT1-2) zonder axillaire lymfekliermetastasen. Vierenveertig van de 78 patiënten hadden een ziektevrije overleving van minimaal 5 jaar (goede prognose), terwijl 34 patiënten binnen 5 jaar na diagnose afstandsmetastasen ontwikkelden (slechte prognose). Met behulp van gesuperviseerde analyses werden 70 genen geselecteerd die verschillend tot expressie kwamen in de 2 prognostische groepen en die het sterkst correleerden met het ontwikkelen van afstandsmetastasen. Het profiel werd vervolgens gevalideerd in een consecutieve serie van 151 patiënten met lymfekliernegatief en 144 patiënten met lymfeklierpositief mammacarcinoom. Deze validatiestudie toonde aan dat het profiel in staat was om patiënten met een goede prognose (n=115) nauwkeurig te kunnen onderscheiden van patiënten met een slechte prognose (n=180). Bovendien was de voorspellende waarde van het profiel onafhankelijk van traditionele klinisch-pathologische criteria (gecorrigeerde hazard ratio (HR) voor afstandsmetastasen als eerste event was 4.6; 95% confidence interval (CI) 2.3–9.2;  $p < 0.001$ ). In een volgende internationale en onafhankelijke validatiestudie werd in 302 lymfekliernegatieve patiënten uit 5 Europese ziekenhuizen de prognostische waarde van het profiel bevestigd. Deze patiënten waren geen van allen adjuvant systemische behandeld. Naast de validatiestudies worden in hoofdstuk 2 ook twee studies naar de uitvoerbaarheid van het 70-genen profiel in de dagelijkse praktijk beschreven. De eerste studie, de zogenaamde RASTER (Microarray Prognostics in kanker van de borst) demonstreerde de haalbaarheid van het gebruik van het profiel voor de besluitvorming betreffende AST in 16 algemene ziekenhuizen in Nederland. In een Europese pilot studie, welke ook in detail beschreven staat in **hoofdstuk 3**, werd de logistiek voor de prospectieve gerandomiseerde MINDACT (Microarray In Node-negative and 1-3 positive lymph node disease may Avoid ChemoTherapy) studie getest en geoptimaliseerd. Deze studie toonde aan dat het goed mogelijk is om vers gevrozen tumorweefsel van voldoende kwaliteit voor microarray analyse te verzamelen in verschillende Europese ziekenhuizen en daarvandaan te verzenden naar een centrale microarray faciliteit. Indien de patholoog een tumorsample kon verkrijgen was het in 77% (46/60) van de gevallen mogelijk om een 70-genen profiel te bepalen. In 18% (11/60) was het tumorsample niet representatief voor de tumor ( $< 50\%$  tumorcellen) en kon er geen 70-genen profiel worden bepaald. Op basis van deze resultaten en de opgedane ervaring in deze pilot studie werden zogeheten “standard operating procedures” ontwikkeld, welke

momenteel worden gebruikt in de MINDACT studie. De studieopzet van de prospectieve MINDACT studie wordt in meer detail besproken in de **appendix** van dit proefschrift. Deze internationale gerandomiseerde trial zal beoordelen of in patiënten die worden beschouwd als hoog risico volgens de momenteel beschikbare klinisch-pathologische criteria (berekend volgens het Adjuvant! model) maar geclassificeerd als laag risico door het 70-genen profiel, adjuvante chemotherapie veilig achterwege gelaten kan worden. De benodigde inclusie van 6000 patiënten in de MINDACT studie zal naar verwachting medio 2011 worden afgerond.

Het 70-genen profiel is ontwikkeld en gevalideerd in een geselecteerde groep patiënten: overwegend premenopauzale patiënten met een lymfekliernegatief mammacarcinoom. Om te beoordelen of de prognose-inschatting in andere groepen borstkankerpatiënten ook verbetert door gebruik te maken van het 70-genen profiel en daarmee de toepasbaarheid groter maakt, hebben we de prognostische waarde van het profiel bestudeerd in verschillende klinisch relevante subgroepen. In **hoofdstuk 4** wordt de prognostische waarde en klinische toepasbaarheid van het profiel in postmenopauzale borstkankerpatiënten beschreven. Hiertoe werden 148 patiënten tussen 55-70 jaar en gediagnosticeerd met een lymfekliernegatief mammacarcinoom geclassificeerd op basis van het 70-genen profiel. De borstkankerspecifieke overleving van patiënten met een laagrisico 70-genen profiel ( $n=91$ ) was significant beter vergeleken met de overleving van patiënten met een hoogrisico profiel ( $n=57$ ) (5-jaars borstkankerspecifieke overleving van respectievelijk 99% (standaard fout (SE) 1%) en 80% (SE 3%);  $p=0.036$ ). Bovendien bleek het 70-genen profiel een sterke maar ook onafhankelijke voorspeller van borstkankerspecifieke overleving, voornamelijk in de eerste 5 jaar na diagnose, met een gecorrigeerde hazard ratio (HR) van 14.4 (95% CI 1.7-122.2;  $p=0.01$ ). Chemotherapie lijkt vooral het risico op recidieven in de eerste 5 jaar na de primaire behandeling te verminderen. Het accuraat voorspellen van vroege recidieven is dus van groot belang om het eventuele nut van chemotherapie te bepalen. Met behulp van het 70-genen profiel zou het volgende kunnen worden geadviseerd: Postmenopauzale patiënten met een hoogrisico 70-genen profiel zouden in aanmerking moeten komen voor adjuvante chemotherapie ter voorkoming van recidieven binnen 5 jaar na diagnose, terwijl voor patiënten met een hormoongevoelige tumor en een laagrisico profiel endocriene therapie de behandeling van eerste keuze lijkt, dit ter preventie van vroege maar juist ook de late recidieven. In **hoofdstuk 5** is onderzocht of het 70-genen profiel in staat was om binnen een groep patiënten met 1-3 lymfekliermetastasen patiënten te identificeren met een dusdanig laag risico op afstandsmetastasen wat het onthouden van chemotherapeutische behandeling in deze groep zou rechtvaardigen. Van de 241 patiënten werden er op basis van het 70-genen profiel 99 (41%) patiënten geclassificeerd als laag risico, terwijl 142 (59%) patiënten werden geclassificeerd als hoog risico. De 10-jaars borstkankerspecifieke overleving was 96% (SE 2%) voor patiënten met een laagrisico profiel en 76% (SE 4%)

voor patiënten met een hoogrisico profiel. De prognostische waarde van het profiel was opnieuw onafhankelijk van traditionele prognostische factoren, met een gecorrigeerde HR van 7.17 (95% CI 1.81-28.43;  $p = 0.005$ ). In tegenstelling tot het 70-genen profiel classificeerde het Adjuvant! model (op basis van traditionele klinisch-pathologische kenmerken) slechts 32 patiënten (13%) als laag risico en 209 patiënten (87%) als klinisch hoog risico wat resulteerde in een discordante risico-inschatting in 32% van de patiënten (72 patiënten). Opmerkelijk is dat binnen de patiënten die werden geclassificeerd als hoog risico door Adjuvant! het profiel nog 72 patiënten (34%) kan identificeren die een laagrisico profiel en inderdaad een goede overleving hebben (10-jaars borstkankerspecifieke overleving van 94% (SE 3%)). Het profiel bleek eveneens geassocieerd met overleving van de patiënten die niet waren behandeld met adjuvante chemotherapie. De resultaten van deze studie tonen aan dat het 70-genen profiel patiënten weet te identificeren die ondanks 1-3 lymfekliermetastasen een uitstekende prognose hebben en waarbij adjuvante chemotherapie wellicht overbodig is. Op basis van deze resultaten zijn de inclusiecriteria voor de MINDACT studie uitgebreid tot patiënten met maximaal 3 positieve lymfeklieren.

**Hoofdstuk 6** beschrijft de waarde van het 70-genen profiel voor patiënten met een mammacarcinoom kleiner dan 2.1 cm. Door de introductie van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker, waar vrouwen van 50 jaar en ouder middels mammografie worden gescreend, is het percentage kleine mammacarcinomen dat gediagnosticeerd wordt de afgelopen jaren sterk toegenomen. Hoewel een kleine tumordiameter over het algemeen beschouwd wordt als een indicator voor een goede prognose, blijkt het 70-genen profiel ook in deze groep patiënten met een goede prognose nauwkeurig te kunnen onderscheiden van patiënten met een slechte prognose. In 964 patiënten met een tumor kleiner dan 2.1 cm (pT1) had het profiel opnieuw prognostische waarde onafhankelijk van de klinisch-pathologische kenmerken, met een gecorrigeerde HR van 3.25 (95% CI 1.92-5.51;  $p < 0.001$ ) voor 10-jaars borstkankerspecifieke overleving. De resultaten van deze studie benadrukken dat een aanzienlijk deel van de kleine tumoren metastaseert, en ondersteunen daarmee het idee dat het vermogen tot metastaseren al vroeg in de tumorontwikkeling wordt bepaald. Met behulp van het 70-genen profiel kan dit vermogen tot metastaseren nauwkeuriger worden bepaald (van patiënten geclassificeerd door het profiel als hoog risico recideert 28% binnen 10 jaar) en kan de behandeling van borstkankerpatiënten met relatief kleine tumoren (pT1) worden geoptimaliseerd en geïndividualiseerd. In **Hoofdstuk 7** hebben we 541 adjuvant systemisch behandelde patiënten geanalyseerd die zijn geselecteerd uit een retrospectieve gepoolde database. Van de patiënten die behandeld waren met endocriene therapie alleen ( $n = 315$ ) of in combinatie met chemotherapie ( $n = 226$ ) werden 252 patiënten geclassificeerd als laagrisico en 289 patiënten als hoog risico door het 70-genen profiel. Patiënten met een hoogrisico 70-genen profiel die behandeld waren met endocriene therapie gevolgd door chemotherapie hadden een significant betere 5-jaars afstandsmetastasen-vrije overleving vergeleken met hoogrisico patiënten die behandeld werden met endocriene therapie alleen (respectievelijk 88% en

76%;  $p < 0.01$ ). Omgekeerd hadden patiënten met een laagrisico profiel die behandeld werden met endocriene therapie gevolgd door chemotherapie een vergelijkbare uitkomst als laagrisico patiënten die behandeld werden met alleen endocriene therapie (5-jaars afstandsmetastasen-vrije overleving van respectievelijk 99% en 93%;  $p = 0.62$ ). Dit suggereert dat patiënten geclassificeerd als hoog risico door het profiel baat zullen hebben bij additionele chemotherapie, terwijl voor patiënten met een laagrisico profiel het toevoegen van chemotherapie aan adjuvante endocriene therapie geen overlevingswinst geeft. Deze resultaten ondersteunen de conclusies van bovengenoemde studies dat voor patiënten met een laagrisico profiel het onthouden van chemotherapie gerechtvaardigd is, enerzijds omdat de prognose van deze patiënten zeer goed is en anderzijds omdat de winst van chemotherapie zeer beperkt lijkt te zijn.

In **hoofdstuk 8** wordt de validatiestudie van het computerprogramma Adjuvant! in 5.380 Nederlandse borstkankerpatiënten gepresenteerd. Adjuvant! is een online beschikbaar computerprogramma dat met behulp van klinisch-pathologische kenmerken de prognose en de te verwachten winst van AST voor de individuele patiënt voorspeldt. Voor het berekenen hiervan maakt het model gebruik van leeftijd en comorbiditeit van de patiënt, tumor grootte en graad, aantal positieve lymfeklieren en de oestrogeen receptorstatus. Het programma is ontwikkeld met behulp van gegevens van Amerikaanse borstkankerpatiënten en werd reeds gevalideerd in een Canadese borstkankerpopulatie. Het doel van deze studie was allereerst om te beoordelen of de voorspellingen van prognose en behandelwinst door Adjuvant! ook toepasbaar zijn in (subgroepen van) Nederlandse borstkankerpatiënten. Bovendien is onderzocht of Adjuvant! in staat was om patiënten met een goede prognose te onderscheiden van patiënten met een slechte prognose; deze zogenaamde discriminatory accuracy zegt meer over de waarde van een marker of test voor de individuele patiënt. De voorspelling van overleving op groepsniveau blijkt zeer nauwkeurig (verschil tussen voorspelde en geobserveerde overleving was  $< 2\%$  voor de meeste klinisch relevante subgroepen), met uitzondering van de voorspellingen voor patiënten onder de 40 jaar. Adjuvant! overschat de overleving in deze groep patiënten met ongeveer 4.5% waardoor enige voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Adjuvant! in deze patiëntengroep, voornamelijk in geval van oestrogeen receptorpositieve tumor. De nauwkeurigheid van de voorspellingen op individueel niveau (discriminatory accuracy) blijkt niet optimaal en kan worden verbeterd door het toevoegen van prognostische informatie, zoals die van het 70-genen profiel.

Zoals hierboven beschreven zijn de voorspellingen van prognose door modellen als Adjuvant! nog altijd suboptimaal. Het toevoegen van nieuwe prognostische factoren kan deze predictie wellicht verbeteren. In **Hoofdstuk 9** hebben we onderzocht of Adjuvant! de prognose van patiënten met een screen-detected mammacarcinoom accuraat voorspelde en of methode van detectie (d.w.z. carcinomen gedetecteerd in het kader van screening

*versus* symptomatische carcinomen gediagnosticeerd buiten screening) zelf onafhankelijke prognostische waarden had. Hiertoe zijn 2.592 patiënten in de leeftijd van 50-69 jaar, met een invasief mammacarcinoom geselecteerd uit de database die is gebruikt voor de validatie van Adjuvant! zoals beschreven in hoofdstuk 8. Methode van detectie is als volgt gedefinieerd (1) screen-detected carcinomen, niet-symptomatische carcinomen die werden gediagnosticeerd op basis van het mammogram gemaakt in het kader van screening (n = 958); (2) interval carcinomen, gedefinieerd als symptomatische carcinomen die werden gediagnosticeerd binnen 24 maanden na een negatieve screening (n = 417); en (3) niet-screeninggerelateerde carcinomen, gedefinieerd als symptomatische carcinomen gediagnosticeerd in vrouwen die niet aan de screening deelnamen (n = 1.217). Screen-detected carcinomen werden geassocieerd met een aanzienlijk betere overleving in vergelijking met niet-screeninggerelateerde carcinomen. De prognostische waarde van screen-detectie was onafhankelijk van de verschuiving naar een vroegtijdiger stadium bij diagnose zoals die wordt gezien bij screening (stage shift), met een gecorrigeerde HR van 0.62 (95% CI 0.50-0.78;  $p < 0.001$ ). Bovendien was de voorspellende waarde van de methode van detectie gelijk in patiëntgroepen onderverdeeld op basis van tumorgrootte en lymfeklierstatus, wat nogmaals bevestigt dat de prognostische waarde van methode van detectie niet afhankelijk is van de verschuiving naar een vroeger stadium bij diagnose. Gezien bovenstaande lijkt het gebruik van methode van detectie als marker in combinatie met traditionele prognostische factoren tot een betere voorspelling van prognose te kunnen leiden, en zal het op die manier de keuze voor wel of geen AST betrouwbaarder maken.

In **hoofdstuk 10** worden de belangrijkste resultaten van dit proefschrift besproken en gerelateerd aan de huidige klinische praktijk. In het algemeen zal het gebruik van het 70-genen profiel de voorspelling van ziektebeloop verbeteren, niet alleen in de patiëntengroep waarin het profiel is ontwikkeld, maar ook in andere subgroepen zoals postmenopauzale patiënten. Waarschijnlijk zal het combineren van (nieuwe) klinisch-pathologische factoren met genexpressieprofielen de voorspelling van prognose verder kunnen verbeteren.