

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

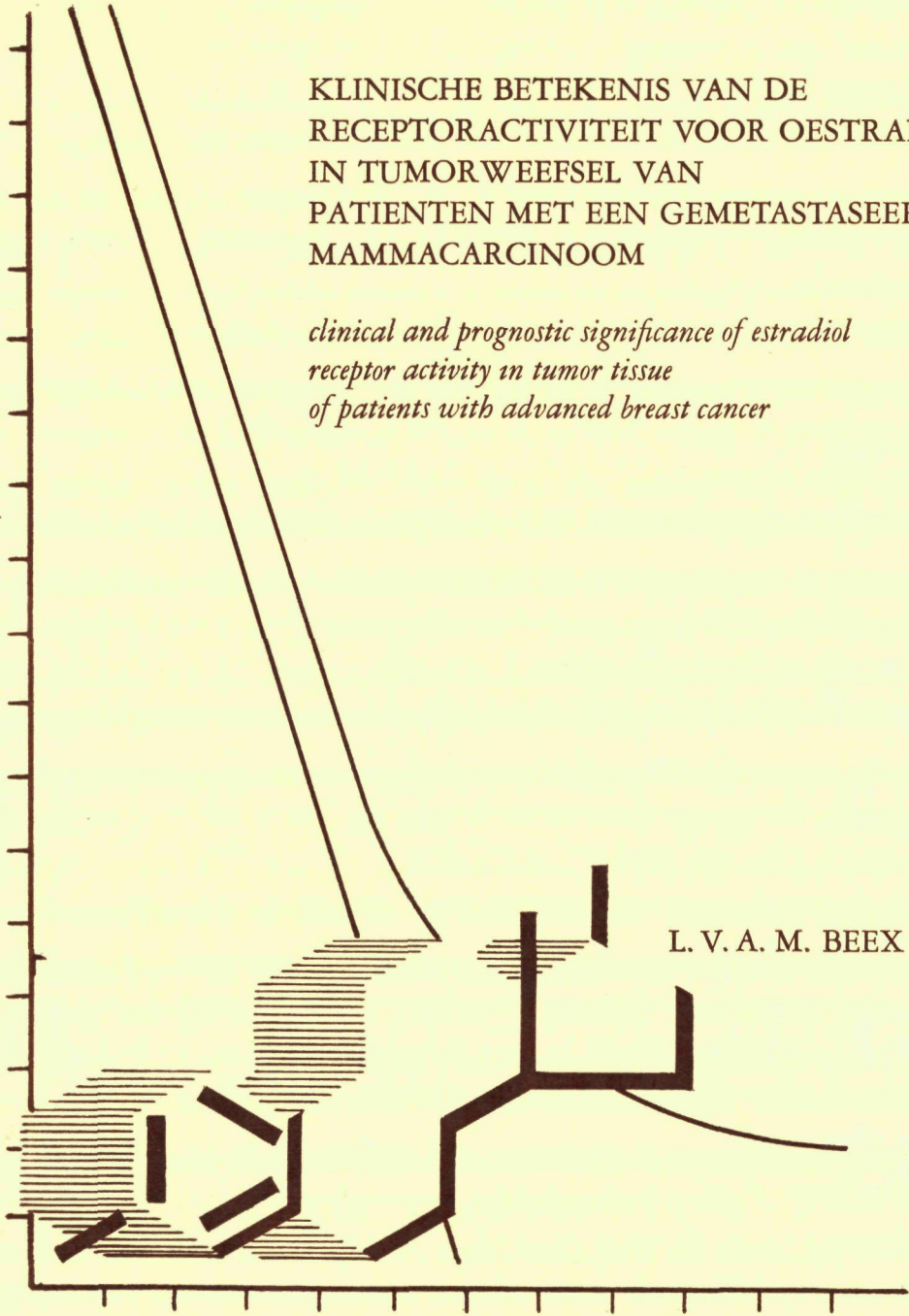
For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/147645>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

KLINISCHE BETEKENIS VAN DE  
RECEPTORACTIVITEIT VOOR OESTRADIOL  
IN TUMORWEEFSEL VAN  
PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD  
MAMMACARCINOOM

*clinical and prognostic significance of estradiol  
receptor activity in tumor tissue  
of patients with advanced breast cancer*





KLINISCHE BETEKENIS VAN DE RECEPTORACTIVITEIT  
VOOR OESTRADIOL IN TUMORWEEFSEL VAN PATIENTEN  
MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ESTRADIOL  
RECEPTOR ACTIVITY IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH  
ADVANCED BREAST CANCER

*WITH A SUMMARY IN ENGLISH*

PROMOTORES PROF DR P W C KLOPPENBORG

DR Th J BENRAAD

CO-REFERENT DR A G H SMALS

KLINISCHE BETEKENIS VAN DE RECEPTORACTIVITEIT  
VOOR OESTRADIOL IN TUMORWEEFSEL VAN PATIENTEN  
MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ESTRADIOL  
RECEPTOR ACTIVITY IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH  
ADVANCED BREAST CANCER

WITH A SUMMARY IN ENGLISH

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE  
NIJMEGEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
PROF DR P G A B WIJDEVELD, VOLGENS BESLUIT  
VAN HET COLLEGE VAN DECANEN IN HET OPENBAAR  
TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 23 MEI 1979,  
DES NAMIDDAGS TE 4 00 UUR

DOOR

LOUK VICTOR ANTONIUS MARIA BEEX  
GEBOREN TE DONGEN

DRUKKERIJ UITGEVERIJ  
BRACKENSTEIN  
NIJMEGEN

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd op de afdeling Endocriene Ziekten (hoofd Prof Dr P W C Kloppenborg) van de Universiteitskliniek voor Inwendige Ziekten (directeur Prof Dr C L H Majoor) van het St Radboudziekenhuis te Nijmegen

Lectori Salutem!





# INHOUDSOPGAVE

## HOOFDSTUK I

§ 1 Inleiding	12
§ 2 Opzet van de studie	15
Literatuur	17

## HOOFDSTUK II

HERKOMST EN SAMENSTELLING VAN DE GROEP PATIENTEN MET EEN GE- METASTASEERD MAMMACARCINOOM EN BESCHRIJVING VAN DE GEVOLGDE METHODE VAN ONDERZOEK MET DE DAARBIJ BEHORENDE BEGRIPPEN OF DEFINITIES	20
--	----

§ 1 Definitie gemetastaseerd mammacarcinoom. Enkele algemene gegevens over de onderzochte groep patienten	21
§ 2 Onderzoek-protocol en 'follow up' van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom	24
§ 3 Wijze van classificering van de localisatie van metasta- sen en van de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte	26
§ 4 Korte bespreking van de gebruikte methode om de activi- teit van cytoplasmatische receptoren voor oestradiol (ER) in tumorweefsel te bepalen	28
4.1. weefselverzameling	28
4.2. enkele opmerkingen over de bepalingsmethode en interpretatie van de uitkomsten	29
§ 5 Beschrijving van een aantal klinische gegevens van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom	31
5.1. leeftijd	31
5.2. menopauzestatus	32
5.3. uitbreiding van de primaire tumor bij de initiële diagnose van het mammacarcinoom	33
5.4. behandeling van de primaire tumor	34
5.5. het ziektevrjje interval	35

§ 6	Overzicht van de niet locale behandelingswijzen door endocriene en/of chemotherapeutische maatregelen	36
	6.1. behandelingswijze en overlevingsduur	36
	6.2. het effect van de verschillende behandelingswijzen	36
	6.3. beschrijving van de toegepaste behandelingswijzen	37
	6.3.1. initiële behandeling van premenopauzale patienten	
	6.3.2. initiële behandeling van postmenopauzale patienten	
	6.3.3. voortgezette behandeling	
§ 7	Werkmethode voor het berekenen van (geschatte) procentuele overlevingsfuncties en voor de statistische toetsing van verschillen tussen (geschatte) procentuele overlevingsfuncties	41
	Literatuur	55

### HOOFDSTUK III

	VERGELIJKING VAN ANAMNESTISCHE EN KLINISCHE GEGEVENS VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, BIJ WIE WEL OF GEEN ONDERZOEK NAAR DE AANWEZIGHEID VAN RECEPTOREN VOOR OESTRADIOL IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT	61
§ 1	Leeftijd en menopauzestatus van de patienten bij de initiële diagnose en ten tijde van detectie van metastasen van het mammacarcinoom	62
§ 2	Uitbreiding van de primaire tumor bij de initiële diagnose van het mammacarcinoom	67
§ 3	Behandeling van de primaire tumor	69
§ 4	Het ziektevrjje interval	72
§ 5	De duur van het ziektevrjje interval in relatie tot de wijze van initiële behandeling	75
§ 6	De localisatie van metastasen, de uitgebreidhèid van de gemetastaseerde ziekte en het voorkomen van hypercalciæmie	77
	6.1. de localisatie van de metastasen en het voorkomen van hypercalciæmie	77
	6.2. uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte	83
§ 7	Overzicht van de systeem-anti-tumorbehandelingswijzen,	

die bij deze patienten werden toegepast	85
§ 8 Overlevingsduur van de patienten, gerekend vanaf de herkenning van metastasen	90
Literatuur	95

#### HOOFDSTUK IV

KLINISCHE KENMERKEN VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT VAN HET TUMORWEEFSEL	102
§ 1 Frekwentie van voorkomen van ER activiteit in tumorweefsel van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom	102
§ 2 Leeftijd en menopauzestatus van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel	109
§ 3 Uitbreiding en localisatie van de primaire tumor bij de initiële diagnose van het mammacarcinoom. Vergelijking van de ER positieve met de ER negatieve groep	115
3.1. uitbreiding van de primaire tumor bij de initiële diagnose van het mammacarcinoom in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel	115
3.2. localisatie van de primaire tumor in de aangedane borst bij de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom	117
3.3. de linker of de rechter borst als plaats van de primaire tumor. Vergelijking van de ER positieve met de ER negatieve groep	118
3.4. behandeling van de primaire tumor en de ER activiteit in tumorweefsel van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom	124
§ 4 Het ziektevrije interval in relatie tot de ER activiteit in tumorweefsel van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom	125
§ 5 De localisatie van metastasen en het voorkomen van hypercalcaemie bij patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met ER positieve of ER negatieve tumoren	133
5.1. de localisatie van metastasen	133
5.2. spontane en door behandeling geïnduceerde hypercal-	

ciaemie bij patienten met ER positieve of ER nega- tieve tumoren	139
§ 6 Uitgebreidheid van de metastasering ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom bij de patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren	141
Literatuur	144

## HOOFDSTUK V

ONDERZOEK NAAR HET EFFECT VAN ENDOCRIENE MAATREGELEN, ENDO- CRIENE MAATREGELEN IN COMBINATIE MET CHEMOTHERAPIE OF CHEMO- THERAPIE ALLEEN BIJ PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMA- CARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT VAN HET TUMORWEEFSEL	152
§ 1 Het resultaat van ovariectomie of behandeling met een anti-oestrogeen (tamoxifen) bij premenopauzale patienten en van behandeling met oestrogenen of tamoxifen bij post- menopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarci- noom in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel	153
§ 2 Onderzoek naar het effect van endocriene maatregelen gecombineerd met (poly)chemotherapie bij patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel	161
2.1. onderzoek naar het effect van endocriene maatregelen gecombineerd met 5-fluorouracil bij patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren	161
2.2. onderzoek naar het effect van behandeling met tamoxifen plus polychemotherapie bij patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren	168
§ 3 Onderzoek naar het effect van (poly)chemotherapie alleen bij patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel	170
§ 4 Samenvatting van de resultaten van behandeling van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met ER positieve of ER negatieve tumoren	173
Literatuur	176

## HOOFDSTUK VI

### OVERLEVINGSDUUR VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD

MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMOR- WEEFSEL	182
1 Overzicht van de toegepaste adequate therapieën bij de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met ER positieve of ER negatieve tumoren	182
2 Observatieperiode en overlevingsduur van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel	186
Literatuur	201
 SAMENVATTING	 203
 SUMMARY	 209
 WOORDEN VAN DANK	 212
 CURRICULUM VITAE	 214

Na een korte inleiding wordt in dit hoofdstuk de opzet van de studie beschreven.

## § 1 INLEIDING

Recent werd in de literatuur commentaar geleverd op het verschil in klinisch gedrag van het mammacarcinoom bij jongere en oudere vrouwen (1979, 1). Daarbij werd er op gewezen dat de vaak gehoorde mening dat het mammacarcinoom bij jongere vrouwen een meer kwaadaardig verloop zou hebben dan bij oudere patienten, onjuist is. Het omgekeerde is waar: na correctie voor andere doodsoorzaken blijken oudere vrouwen die een mammacarcinoom krijgen een grotere kans te hebben om aan deze ziekte te sterven dan hun jongere seksegenoten. Het is historisch gezien interessant dat deze verkeerde veronderstelling door SCHINZINGER (1889, 2) als argument werd gebruikt voor het advies om bij nog menstruerende patienten met een primair mammacarcinoom een ovariectomie te laten verrichten. SCHINZINGER meende immers dat door een dergelijke ingreep het verouderingsproces bij de patienten versneld en daardoor de prognose verbeterd zou worden.

Op grond van heel andere argumenten werd deze ingreep voor het eerst toegepast door BEATSON (1896, 3) bij twee patienten met een inoperabel mammacarcinoom. Bij beide patienten werd een aanmerkelijke tumorregressie waargenomen. BEATSON was tot de overtuiging gekomen dat de functie van de mammae gecontroleerd werd door de eierstokken. Uit de vermeende overeenkomst tussen het histologische beeld van lacterende mammae en dat van borstkanker leidde hij af dat de celproliferatie bij het mammacarcinoom een gevolg zou kunnen zijn van een pathologische stimulering door de eierstokken.

Vooraf door het werk van LATHROP en LOEB (1916, 4) werd aanemelijk gemaakt, dat het gunstige effect van een ovariectomie bij sommige patienten met een uitgebreid mammacarcinoom een uiting zou

kunnen zijn van de hormoongevoeligheid van deze tumoren. Deze onderzoekers waren in staat om het ontstaan van mammacarcinomen bij daarvoor gevoelige muizen te voorkomen door bij de dieren vroegtijdig een ovariectomie te verrichten. Later bleek uit het werk van LACASSAGNE (1936, 5) dat de groei van mammacarcinomen bij muizen ook geremd kon worden door toediening van mannelijk geslachtshormoon.

Op grond van klinische ervaring bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom blijkt ongeveer 30 % van deze tumoren objectief in regressie te gaan door endocriene behandelingswijzen (STOLL, 1969, 6). Men zou ook kunnen zeggen dat de tumor bij ongeveer 30 % van de patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom (nog) hormonaal gevoelig is. Het is uiteraard van grote praktische betekenis om deze groep patiënten vóór enige therapie te kunnen identificeren. De ervaring heeft geleerd dat een aantal klinische gegevens van deze patiënten een voorspellende betekenis kunnen hebben ten aanzien van het effect van endocriene maatregelen. Zo kan men stellen dat deze behandelingswijzen een slechts geringe kans van slagen hebben bij patiënten bij wie de ziekte kort na het stellen van de primaire diagnose of kort na het intreden van de menopauze recidiveert. Hetzelfde geldt voor de patiënten bij wie de metastasen gelocaliseerd zijn in het centrale zenuwstelsel, in de lever of in het peritoneum of bij wie sprake is van een lymfangitis carcinomatosa van de longen. Tenslotte is de kans op een objectieve remissie door endocriene maatregelen ook gering, indien de gemetastaseerde ziekte reeds uitgebreid is (ROZENCWEIG en HEUSON, 1975, 7). Overigens blijkt dat de voorspellende waarde van de meeste klinische kenmerken van individuele patiënten, zeker indien zij buiten de boven omschreven categorieën vallen, betrekkelijk klein is (ROZENCWEIG en HEUSON, 1975, 7).

Rond 1960 toonden GLASCOCK (1959, 8) en JENSEN en JACOBSON (1962, 9) aan dat oestrogenen in vivo selectief worden opgenomen in doelwitorganen voor deze hormonen. Na toediening van radioactief gemerkt oestradiol aan proefdieren bleek dat de isotoop aantoonbaar was in het cytoplasma van de cellen van deze organen (NOTEBOOM en GORSKI, 1965, 10; KING en GORDON, 1966, 11). In het cytoplasma van doelwitcellen voor oestrogenen bleek een eiwit aanwezig dat in staat was om dit hormoon op specifieke wijze te binden, de receptor



voor oestradiol (TOFT en GORSKI, 1966, 12; GORSKI et al, 1968, 13). FOLCA et al (1961, 14) toonden aan dat patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom die gunstig reageerden op behandeling middels een adrenalectomie in staat bleken te zijn om in vivo meer radioactief gemerkt hexoestrol in haar tumorweefsel te concentreren dan patienten die niet gunstig reageerden op deze ingreep. Deze relatie werd in vitro voor humaan mammatumorweefsel eveneens aangetoond door JENSEN et al (1971, 15). KORENMAN en DUKES (1970, 16) en JENSEN et al (1971, 15) hebben aannemelijk gemaakt dat, evenals bij normale doelwitcellen voor oestrogenen, dit hormoon in mammacarcinoomcellen ook gebonden wordt aan specifieke eiwitten in het cytoplasma. Deze cytoplasmatische receptoren voor oestradiol zijn in staat om het hormoon met hoge affiniteit te binden. Na translocatie van dit complex naar de celkern vindt binding plaats van het hormoon aan specifieke acceptorplaatsen van het chromatine, waarna activering van bepaalde genen kan resulteren in de synthese van boodschapper-RNA en vervolgens van specifieke eiwitten in het cytoplasma.

Uit een groot aantal klinische studies is intussen duidelijk geworden dat in de meeste maligne mammatumoren die gunstig reageren op endocriene maatregelen cytoplasmatische receptoren voor oestradiol (ER) kunnen worden aangetoond (BETHESDA Workshop, 1975, 17). Omgekeerd kan niet gezegd worden dat de aanwezigheid van ER activiteit in weefsel van mammacarcinoom betekent dat de tumor zeker hormonaal gevoelig zal zijn. Immers 40 tot 50 % van de patienten met ER positieve tumoren reageren niet met een objectieve remissie op endocriene maatregelen (BETHESDA Workshop, 1975, 17). Wel gaat het ontbreken van ER activiteit in tumorweefsel vrijwel altijd gepaard met een onvermogen om gunstig te reageren op deze wijze van behandeling (BETHESDA Workshop, 1975, 17).

In dit proefschrift zal verslag worden gedaan van het resultaat van een aantal endocriene maatregelen bij patienten bij wie onderzoek naar specifieke ER activiteit in het tumorweefsel, verricht op de wijze zoals door KOENDERS (1979, 18) in zijn dissertatie werd beschreven, positief of negatief uitviel. Op grond van de uitkomsten van deze studie leek het mogelijk om een groep patienten met vrijwel zeker hormoon niet-gevoelige tumoren te identificeren, de

groep patiënten met ER negatieve tumoren. Het is nu de vraag of het al dan niet aanwezig zijn van ER activiteit in tumorweefsel van patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, behalve voor de keuze van de toe te passen behandeling, ook van betekenis is voor het klinische gedrag van de ziekte en de uiteindelijke prognose van de patiënte. Om dit na te gaan worden in dit proefschrift een aantal klinische kenmerken van patiënten met ER positieve of ER negatieve tumoren onderzocht en met elkaar vergeleken.

## § 2 OPZET VAN DE STUDIE

Sinds de introductie van de ER bepaling voor klinische doeleinden, rond 1974, werden tot eind 1977 180 patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom door een werkgroep in het St. Radboud-ziekenhuis gevolgd en behandeld. In hoofdstuk II zal deze groep patiënten, van wie slechts bij 111 tumorweefsel voor de bepaling van ER activiteit kon worden verkregen, worden gekarakteriseerd en zullen de klinische kenmerken alsmede de gebruikte methoden van onderzoek worden besproken. In hoofdstuk III zal worden nagegaan of de groep patiënten bij wie onderzoek naar de ER activiteit kon worden verricht, representatief is voor alle 180 patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Bovendien zal zoveel mogelijk worden nagegaan of een aantal klinische gegevens van deze groep patiënten in overeenstemming zijn met die van patiënten-series uit de literatuur. Een dergelijke benaderingswijze is van belang om aannemelijk te maken dat eventuele conclusies uit het onderzoek bij deze patiënten met ER positieve of ER negatieve tumoren ook algemeen geldend geacht kunnen worden. In hoofdstuk IV worden een aantal klinische kenmerken van de patiënten met ER positieve of ER negatieve tumoren met elkaar vergeleken. In hoofdstuk V zal het effect van de in de onderzoeksperiode toegepaste behandelingswijzen bij de patiënten van beide groepen geevalueerd worden. Het is daarbij van belang op te merken dat behandeling van de patiënten zoveel mogelijk volgens de in de onderzoeksperiode geldende protocollen geschiedde. Met nadruk wordt er op gewezen, dat strikte naleving van 'behandelingsvoorschriften' natuurlijk niet plaats vond indien daardoor naar de mening van de behandelende artsen het

belang van de patiënte niet gebaat was of mogelijk daardoor zelfs geschaad zou kunnen worden. Recent werd in de literatuur nog eens aandacht besteed aan de soms tegenstrijdige belangen van individuele patiënten en van de patiënten als groep bij strikte uitvoering van 'randomized trials' (BURKHARDT en KIENLE, 1978, 19; HOWARD en FRIEDMAN, 1979, 20; HIRSCH, 1979, 21). In hoofdstuk VI zal de overlevingsduur (en daarmee de prognose) van de patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in relatie tot de ER activiteit van het tumorweefsel onderzocht worden.

## LITERATUUR

1. Age and death in breast cancer  
Editorial B M J 1979, I, 211
2. SCHINZINGER A, Über carcinoma mammae  
Verh Dtsch Ges Chir 1889, 18, 28
3. BEATSON G, On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases  
Lancet 1896, II, 104 en 1896, II, 162
4. LATHROP A, LOEB L, Further investigations on the origin of tumors in mice, III. On the part played by internal secretion in the spontaneous development of tumors  
J Cancer Res 1916, 1, 1
5. LACASSAGNE A, Attempts to modify by progesterone or testosterone the development in mice of mammary adenocarcinoma induced by oestrone  
C R Soc de Biol 1936, 126, 385
6. STOLL B, Hormonal management in breast cancer  
Pitman Medical Publishing Company Ltd, London 1969
7. ROZENCWEIG M, HEUSON J, Breast cancer: prognostic factors and clinical evaluation.  
In: Cancer Therapy: prognostic factors and criteria of response, p 139, edited by M.J. Staquet, Raven Press, New York 1975
8. GLASCOCK R, HOEKSTRA W, Selective accumulation of tritium-labelled hexoestrol by the reproductive organs of immature female goats and sheep  
Biochem J 1959, 72, 673

9. JENSEN E, JACOBSON H, Basic guides to the mechanism of estrogen action  
Recent Progr Horm Res 1962, 18, 387
10. NOTEBOOM W, GORSKI J, Stereospecific binding of estrogens in the rat uterus  
Arch Biochem Biophys 1965, 111, 559
11. KING R, GORDON J, The localization of (6,7 - 3 H) oestradiol-17- $\beta$  in rat uterus  
J Endocrinol 1966, 34, 431
12. TOFT D, GORSKI J, A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization  
Proc Natl Acad Sci USA 1966, 55, 1574
13. GORSKI J, TOFT D, SHYAMALA G, SMITH D, NOTIDES A, Hormone receptors: studies on the interaction of estrogen with the uterus  
Recent progress Horm Res 1968, 24, 45
14. FOLCA P, GLASCOCK R, IRVINE W, Studies with tritium-labelled hexoestrol in advanced breast cancer  
Lancet 1961, II, 796
15. JENSEN E, BLOCK G, SMITH S, KYSER K, DeSOMBRE E, Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy  
In: Prediction of response in cancer therapy, edited by T.C. Hall, National Cancer Institute monograph no 34, p 55, U.S. Government Printing Office Washington 1971
16. KORENMAN S, DUKES B, Specific estrogen binding by the cytoplasm of human breast carcinoma  
J Clin Endocr Met 1970, 30, 639
17. Estrogen receptors in human breast cancer, edited by W.L. McGuire, P.P. Carbone, E.P. Volmer, Raven Press 1975

18. KOENDERS A, Estradiol and progesterone receptors in experimental and human breast tumors  
Dissertatie Nijmegen 1979
  
19. BURKHARDT R, KIENLE G, Controlled clinical trials and medical ethics  
Lancet 1978, II, 1356
  
20. HOWARD J, FRIEDMAN L, Controlled clinical trials and medical ethics. Letter to the Editor  
Lancet 1979, I, 385
  
21. HIRSCH S, Controlled clinical trials and medical ethics. Letter to the Editor  
Lancet 1979, I, 385

### HERKOMST EN SAMENSTELLING VAN DE GROEP PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM EN BESCHRIJVING VAN DE GEVOLGDE METHODE VAN ONDERZOEK MET DE DAARBIJ BEHORENDE BEGRIPPEN OF DEFINITIES

Voor de beschrijving van de herkomst en samenstelling van de groep patienten, welke in het kader van dit proefschrift werd geanalyseerd, en van de gevolgde onderzoekmethoden worden in dit hoofdstuk de volgende punten besproken:

- § 1 Definitie gemetastaseerd mammacarcinoom. Enkele algemene gegevens over de onderzochte groep patienten
- § 2 Onderzoek-protocol en 'follow up' van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom
- § 3 Wijze van classificering van de localisatie van metastasen en van de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte
- § 4 Korte bespreking van de gebruikte methode om de activiteit van cytoplasmatische receptoren voor oestradiol (ER) in tumorweefsel te bepalen
  - 4.1. weefselverzameling
  - 4.2. bepalingsmethode en interpretatie van uitkomsten
- § 5 Beschrijving van een aantal klinische gegevens van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom
  - 5.1. leeftijd
  - 5.2. menopauzestatus
  - 5.3. uitbreiding van de primaire tumor bij de initiële diagnose van het mammacarcinoom
  - 5.4. behandeling van de primaire tumor
  - 5.5. ziektevrij interval
- § 6 Overzicht van de niet lokale behandelingswijzen door endocriene en/of chemotherapeutische maatregelen
  - 6.1. behandelingswijze en overlevingsduur
  - 6.2. effect van de verschillende behandelingswijzen
  - 6.3. beschrijving van de toegepaste behandelingswijzen

§ 7 Werkmethode voor het berekenen van (geschatte) procentuele overlevingsfuncties en voor de statistische toetsing van verschillen tussen (geschatte) procentuele overlevingsfuncties

#### § 1 DEFINITIE GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM EN ENKELE ALGEMENE GEGEVENS OVER DE ONDERZOCHE TE GROEP PATIENTEN

Tot de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in dit proefschrift worden gerekend:

1. patienten bij wie na primaire chirurgische en/of radiotherapeutische behandeling van een mammacarcinoom locale of regionale tumorrecidieven dan wel metastasen op afstand werden aangetoond.
2. patienten bij wie op het moment van herkenning van de primaire ziekte reeds metastasen op afstand werden aangetoond of bij wie de nog locale of regionale ziekte zo uitgebreid was dat chirurgische of radiotherapeutische behandeling hiervan niet goed mogelijk was.

De diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom werd steeds pathologisch-anatomisch bevestigd.

De patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, die door vertegenwoordigers van de 'werkgroep mamma-carcinoom' van het St. Radboudziekenhuis\* werden begeleid en/of behandeld, werden rechtstreeks verwezen door huisartsen en specialisten uit de regio, of behoren tot de groep patienten, die voor haar primaire tumor op de afdeling Chirurgie en/of Radiotherapie van dit ziekenhuis werden gecontroleerd.

In de onderzoeksperiode (1974 tot einde 1977) werden 180 vrouwen begeleid en/of behandeld. In tabel II - 1 zijn de aantallen patienten die ter behandeling van de primaire tumor in dit ziekenhuis of elders werden geopereerd, weergegeven. Tevens is aangegeven

\* De werkgroep is samengesteld uit medekwerkers van de afdelingen Chirurgie, Radiotherapie, Radiodiagnostiek en Endocrinologie van het St. Radboudziekenhuis en de afdeling Pathologische Anatomie en het Laboratorium voor Experimentele Endocrinologie binnen de Subfaculteit der Geneeskunde.



bij hoeveel van deze 180 patienten alleen initiële radiotherapie plaats vond en het aantal patienten bij wie de ziekte bij eerste diagnose reeds gemetastaseerd was.

Tabel II - 1. ENKELE ANAMNESTISCHE GEGEVENS VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

---

primaire operatie	133
in het St. Radboudziekenhuis	59
elders	74
primaire radiotherapie zonder chirurgie	18
metastasen bij eerste detectie	29
totaal	180

---

Bij acht van deze 180 patienten (4.4 %) werd een tweede mammacarcinoom vastgesteld\*. Er is pas sprake van een tweede carcinoom indien op grond van mammografisch en/of pathologisch anatomisch onderzoek met voldoende zekerheid wordt vastgesteld dat de betreffende tumor ter plaatse primair is ontstaan en niet het gevolg is van metastasering uit een primaire tumor elders. Bij deze 8 patienten werd de tumor die histologisch het meest overeenstemde met de metastasen geduid als primair carcinoom waarvandaan uitzaaing plaats vond.

Bij een aantal patienten werd naast het mammacarcinoom ooit een andere maligniteit vastgesteld. Tabel II - 2 geeft hiervan een overzicht.

Van de 12 patienten is alleen de patiente met het oat cell carcinoom overleden aan deze 'tweede' maligniteit. Bij de 11 overigen werd na behandeling van deze 'tweede' maligne ziekte geen recidief meer vastgesteld.

\* Bij 2 van deze patienten gebeurde dit op het tijdstip van de initiële diagnose.

Tabel II - 2. TWEEDE MALIGNITEIT BIJ PATIENTEN MET EEN  
GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

---

huidcarcinoom	4
cervixcarcinoom in situ	2
cervixcarcinoom	1
coloncarcinoom	1
rectumcarcinoom	1
ziekte van Hodgkin	1
Grawitz tumor	1
oat cell carcinoom (long)	1
totaal	12 = 6.7 %

---

#### COMMENTAAR

In 4.4 % van deze patienten ontwikkelde zich een primair carcinoom in beide mammae. Volgens de literatuur komen bilaterale niet metastatische mammatumoren in 0.8 tot 6.4 % van de gevallen voor (CLEMMESSEN et al, 1964, 1; MAUSNER et al, 1969, 2; HAAGENSEN, 1971, 3; KESSELER et al, 1976, 4.). Dit percentage stijgt nog aanzienlijk (tot 26 %), wanneer men het aantal bilaterale mammacarcinomen alleen bij patienten met hoge frekwentie van borstkanker in de familie telt (ANDERSON, 1968, 5; KESSELER, 1976, 4).

Het is geen zeldzaamheid dat bij patienten met kwaadaardige ziekten twee of meer verschillende maligniteiten voorkomen. In de onderzochte groep was bij 6.7 % van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom sprake van een andere maligniteit. In een overzichtsartikel van COOK (1966, 6) wordt bij 24.000 patienten met een maligniteit 393 maal een andere maligniteit gevonden (1.6 %). Waarschijnlijk is de kans dat een tweede kwaadaardige aandoening wordt gevonden groter, naarmate de overleving na diagnose van de eerste maligniteit langer is (KOSTER, 1971, 7). Het is ook te verwachten dat bij patienten met relatief langzaam groeiende tumoren vaker een tweede maligniteit wordt gevonden. Voor patienten met een mammacarcinoom vond Koster (1971, 7) bij 1600 gevallen 66 maal een

andere maligniteit (4.1 %). Uit het boven geciteerde materiaal van COOK (1966, 6) blijkt dat de meest gemelde tweede tumor bij patienten met een mammacarcinoom zich in de uterus bevindt. Deze bewezen combinatie ontbreekt in het overigens kleine patientenbestand van dit onderzoek.

## § 2 ONDERZOEK EN CONTROLE VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

De patienten die met een gemetastaseerd mammacarcinoom ter behandeling kwamen, werden om de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte vast te stellen en om het verdere ziekteverloop en de reactie op in te stellen therapie te kunnen vervolgen, zoveel mogelijk volgens protocol onderzocht. Dit onderzoek verliep als volgt:

- a. Uitvoerige anamnese. De aldus verkregen gegevens omtrent het ziektebeloop tot dan toe werden zoveel mogelijk geobjectiveerd, onder andere middels informatie van andere behandelende artsen.
- b. Algemeen lichamenlijk onderzoek. Daarbij werden grootte en localisatie van verdachte tumorhaarden zoveel mogelijk vastgelegd middels meting met een krompasser of een flexibele centimeter en middels fotografie. Bijzondere aandacht werd geschonken aan de conditie en functie van de arm aan de zijde van de localisatie van de primaire tumor.
- c. Röntgenonderzoek van thoraxorganen, schedel, bekken en mammo-graphie. Afhankelijk van klachten of van de bevindingen bij 'total body' scintigrafie (middels <sup>99</sup>technetium-difosfaat) werd dit röntgenonderzoek uitgebreid. Indien geen 'total body' scintigrafie verricht kon worden, werd het röntgenonderzoek van het skelet uitgebreid met foto's van de gehele wervelkolom en de proximale pijpbeenderen. Van aldus gevonden tumorlocalisaties werd de grootte zo veel mogelijk vastgelegd.
- d. Bij verdenking op het bestaan van hersen- of levermetastasen werd scintigrafie (middels <sup>99</sup>technetium-pertechnaat) van deze organen verricht. Verder onderzoek naar verdachte localisaties in het centrale zenuwstelsel of intraoculair gebeurde steeds in overleg met de neuroloog en/of oogarts.

- e. Het laboratoriumonderzoek omvatte steeds meting van lever- en nierfunctie, van natrium, kalium, chloride en bicarbonaat in plasma, en van calcium- en fosfaatspiegels in bloed en 24-uurs urine. Ook werden de activiteiten van het alkalische fosfatase en van de melkzuurdehydrogenasen in het serum en de bloedsuikerspiegel regelmatig bepaald. Tenslotte werd haematologisch onderzoek verricht, met name haemoglobinegehalte, aantal leucocyten en thrombocyten in het perifere bloed, en differentiatie van de witte bloedlichaampjes.
- f. Dit onderzoek omvatte ook een crista biopsie met een biopsie-naald volgens JAMSHIDI ter screening van tumorlocalisaties in het beenmerg en om een indruk over de beenmergactiviteit te verkrijgen.
- g. De diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom werd pas gesteld indien pathologisch-anatomisch tumorweefsel in bioptisch materiaal was aangetoond. De meeste diagnoses werden pathologisch-anatomisch bevestigd middels biopsieën van:
1. huidmetastasen
  2. oppervlakkig gelegen lymfekliermetastasen
  3. metastasen in de andere borst
  4. de crista iliaca
  5. metastasen elders in het skelet
  6. metastasen in de lever
  7. metastasen in de pleura
  8. een verdachte longhaard.

Enkele malen werd de diagnose bevestigd tijdens een laparotomie of gynaecologische operatie, terwijl soms de diagnose door cytologisch onderzoek (punctiebiopsie; pleuravocht; ascites) kon worden geverifieerd.

- h. Zoveel mogelijk werd geprobeerd om voldoende tumorweefsel van de primaire tumor of van metastasen te verzamelen voor onderzoek naar de aanwezigheid van receptoren voor oestradiol en progesteron (zie volgende paragraaf).
- i. Tenslotte werden bij de patiënten de functies van hypofyse, schildklier en bijnierschors geëvalueerd.

Niet alle zo verkregen gegevens werden in het kader van dit proefschrift geëvalueerd. Dit geldt met name voor de betekenis van

de progesteron-receptoractiviteit in tumorweefsel en de onder 1. genoemde onderzoeken. De onder e. genoemde laboratoriumbepalingen hebben slechts een geringe rol gespeeld bij de beoordeling van het resultaat van behandelingen bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Wel zijn deze gegevens van groot belang geweest om de uitbreiding van de gemetastaseerde ziekte te helpen bepalen. Ook werden deze gegevens gebruikt bij de beslissing een bepaalde behandeling voort te zetten of te beëindigen in geval onzekerheid bestond over het objectieve effect ervan.

Afhankelijk van de behandeling bezochten de patiënten wekelijks tot eenmaal per twee maanden een speciaal daarvoor ingerichte behandelingspolikliniek. Daar werden zij door ten hoogste 3 verschillende artsen (vaste medewerkers van de afdeling Endocrinologie) onderzocht.

Tenminste eenmaal per twee maanden werd de klinische toestand van de patiënten geëvalueerd (fysische diagnostiek, laboratoriumonderzoek). Om de drie tot vier maanden of eerder op geleide van klachten of bevindingen werd het röntgenonderzoek herhaald, terwijl jaarlijks of eerder op grond van klinische bevindingen een nieuwe 'total body'-scintigrafie werd vervaardigd.

Op grond van de fysische of psychische conditie van de patiënten was strikte uitvoering van het beschreven protocol niet altijd mogelijk.

### § 3 CLASSIFICERING NAAR DE LOCALISATIE VAN METASTASEN EN NAAR DE UITGEBREIDHEID VAN DE GEMETASTASEERDE ZIEKTE

Classificering naar de localisatie van metastasen is bij patiënten met een mammacarcinoom vooral van belang voor de bepaling van de prognose.

Algemeen wordt de volgende indeling gebruikt:

- a. metastasen uitsluitend in de 'weke delen' (huid, oppervlakkige lymfeklieren, mamma, spieren) ('soft tissue metastases').
- b. skeletmetastasen, al dan niet in combinatie met weke delen metastasen.
- c. metastasen in borst- of buikorganen of het centrale zenuwstelsel,

wel of niet in combinatie met skelet en/of weke delen metastasen. Deze localisaties worden merkwaardigerwijze als 'viscerale metastasen' aangeduid.

Met nadruk wordt er nu op gewezen, dat een patiënte met meer dan een van deze localisaties wordt ingedeeld in de groep met de slechtste prognose.

Om de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte aan te geven werd onderscheid gemaakt tussen drie categorieën:

- I 'één' tumorlocalisatie. Bedoeld is dan bijvoorbeeld één botmetastase of één longmetastase. Maar ook patienten met alleen *enkele dicht bijeen* gelocaliseerde metastasen worden tot deze groep gerekend. Bijvoorbeeld enkele huidmetastasen in het mamma-amputatiegebied; enkele schedelmetastasen.
- II 'enkele' tumorlocalisaties. Tot deze categorie worden de patienten gerekend bij wie de metastasering meer verspreid was dan onder I vermeld. Daarbij mag het aantal verschillende localisaties niet meer dan vijf bedragen.
- III uitgebreid gemetastaseerd mammacarcinoom. In de regel dus patienten met multipiele metastasen op verschillende plaatsen. Echter patienten met een lymfangitis carcinomatosa van de longen, of een pericarditis of peritonitis carcinomatosa worden eveneens tot deze groep gerekend.

Patienten met uitzaaiingen in het centrale zenuwstelsel of met uitgebreide levermetastasen worden apart genoemd.

Tumorhypercalcaemie komt bij patienten met een mammacarcinoom vrijwel uitsluitend voor in de groep met skeletmetastasen. Bij de patienten uit dit proefschrift werd de diagnose hypercalcaemie arbitrair gesteld, wanneer de serum calciumspiegel hoger was dan 2.8 mmol/l. Daarbij werd voor iedere gram albumine beneden de spiegel van 40 g/l de uitkomst van de bepaling van het totale serum calciumgehalte verhoogd met 0.02 mmol/l (Editorial B M J 1977, 47).

Het is niet moeilijk in te zien dat de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte voor de patienten met een mammacarcinoom prognostische betekenis heeft. Uit de literatuur is bekend, dat de overlevingsduur van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom des te korter is naarmate het aantal vastgestelde tumoruitzaaiingen groter is (CUTLER et al, 1969, 8).

Ook geldt dat de localisatie van de metastasen prognostische betekenis heeft voor de overleving van de patienten en voor het te verwachten therapeutische effect vooral van endocriene maatregelen (ESCHER et al, 1963, 11, hoofdstuk V van dit proefschrift). De prognose voor de patiente is het meest ongunstig als er sprake is van viscerale metastasen, van welke localisaties in het centrale zenuwstelsel of uitgebreide levermetastasen het meest sombere vooruitzicht leveren (CUTLER et al, 1969, 8). De prognose van skeletmetastasen is slechter dan die van weke delen localisaties (CUTLER et al, 1969, 8). Metastasen in het oog zijn meestal in de vaatvliezen gelocaliseerd (HAAGENSEN, 1971, 3; CHU, 1977, 9). Deze localisatie wordt daarom niet als een aandoening van het centrale zenuwstelsel geduid (VAUGHAN et al, 1965, 10).

#### § 4 BEPALING VAN DE ACTIVITEIT VAN CYTOPLASMATISCHE RECEPTOREN VOOR OESTRADIOL (ER) IN TUMORWEEFSEL

Voor een uitgebreide verantwoording van deze bepalingsmethode wordt verwezen naar het proefschrift van KOENDERS (1979, 48). Slechts enkele aspecten van deze methodiek zullen hier besproken worden.

##### 4.1. WELLS-LVERZAMELING

Bij 111 van de 180 bij dit onderzoek betrokken patienten met een histologisch bewezen gemetastaseerd mammacarcinoom werd tenminste eenmaal tijdens het ziekteverloop onderzoek naar de aanwezigheid van ER activiteit in tumorweefsel verricht. Het materiaal was afkomstig van verschillende tumorlocalisaties.

Tabel II - 3 geeft hiervan een overzicht.

Tabel II - 3. HERKOMST VAN REPRESENTATIEF WEEFSEL WAARIN ONDERZOEK NAAR ER ACTIVITEIT WERD VERRICHT

---

primaire tumor	37
lymfekliermetastasen	35
huidmetastasen	56
levermetastasen	4
andere orgaan localisaties	6
skelet (inclusief 4 cristabiopten)	6
totaal	144 biopten bij 111 patienten

---

---

Direct na biopsie werd een klein maar representatief deel van het biopt gescheiden voor pathologisch-anatomisch onderzoek. Indien hierin geen metastasen van het mammacarcinoom werden aangetoond, dan werd de uitslag van de ER bepaling niet in dit onderzoek betrokken. De rest van het tumorweefsel werd na ontdaan te zijn van makroskopisch zichtbaar vet- of bindweefsel onmiddellijk ingevroren in koolzuursneeuw, vloeibare stikstof of in een 'diepvriezer' (- 70 °) geplaatst.

#### 4.2. ENKELE OPMERKINGEN OVER DE BEPALINGSMETHODE EN INTERPRETATIE VAN DE UITKOMSTEN

Het onderzoek naar ER activiteit in mammatumorweefsel werd verricht in het laboratorium voor experimentele endocrinologie (hoofd Dr. Th.J. Benraad). De toegepaste methode (dextran coated charcoal en Scatchard plot analyse) werd beschreven door KOENDERS et al (1977, 12).

In het kort verloopt de procedure als volgt: het diepgevroren tumorweefsel wordt eerst verpulverd en daarna gehomogeniseerd. Dit homogenaat wordt bij 4 °C gecentrifugeerd (105.000 g, gedurende 60 minuten).

De bovenstaande oplossing noemt men nu de cytosolfractie. De kern en andere 'zware' celsubstanties zijn dan samengedrongen in de zogenaamde 'pellet'. De verdeelde cytosolfractie wordt met zes



verschillende concentraties getritieerd oestradiol ( $^3\text{H-E}_2$ ) gedurende 16 tot 20 uren bij  $4^\circ\text{C}$  geïncubeerd. In deze periode zal er een evenwicht ontstaan tussen de hoeveelheid aan ER gebonden en niet gebonden  $^3\text{H-E}_2$ . Het vrije (= niet gebonden)  $^3\text{H-E}_2$  wordt verwijderd door adsorptie aan actieve kool (dextran coated charcoal). Vervolgens wordt na centrifugeren in de bovenstaande vloeistof de hoeveelheid gebonden  $^3\text{H-E}_2$  gemeten. Dezelfde procedure wordt gevolgd voor een deel van de cytosolfractie, waaraan eerst een overmaat niet radioactief oestradiol ( $\text{E}_2$ ) is toegevoegd. In deze situatie zullen vrijwel alle specifieke receptoren met hoge affiniteit voor  $\text{E}_2$  niet meer toegankelijk zijn voor  $^3\text{H-E}_2$ , zodat de hoeveelheid gebonden  $^3\text{H-E}_2$  dan een maat is voor veel zwakkere, niet specifieke bindingsplaatsen in de cytosolfractie. De verkregen gegevens worden middels analyse volgens SCATCHARD (1949, 13) verwerkt.

Het voordeel van een dergelijke, vrij bewerkelijke procedure is dat er bij het vinden van een lineaire Scatchard plot een sterke aanwijzing is voor de aanwezigheid van specifieke binding aan slechts één eiwit, ER. De hoeveelheid steroidreceptor en de dissociatieconstante van het ER-ligand-complex kunnen betrouwbaar worden afgelezen. Kwantitatief wordt het ER gehalte uitgedrukt in femtomol (f.mol) (gebonden  $^3\text{H-E}_2$ ) per mg eiwit. De bepaling van de hoeveelheid eiwit in de cytosolfractie geschiedt middels de methode van LOWRY et al (1951, 14).

Zoals KOENDERS (1979, 48) in zijn dissertatie heeft verantwoord, wordt de interpretatie van de uitkomst bij een kwantitatieve binding beneden 48 f.mol per ml cytosol minder betrouwbaar. Hoe meer eiwit per ml cytosol aanwezig is, des te lager wordt dan deze grenswaarde per mg eiwit. Bij een minimale hoeveelheid eiwit van 3 tot 4 mg per ml cytosol komt dit neer op ongeveer 16 respectievelijk 12 f.mol per mg eiwit. De minimale benodigde hoeveelheid weefsel-eiwit werd berekend op ongeveer 2 mg/ml cytosol.

In dit proefschrift wordt alleen onderscheid gemaakt tussen patienten met ER positieve tumoren en patienten met ER negatieve tumoren. ER positief wil dan zeggen, dat op betrouwbare wijze specifieke binding voor  $^3\text{H-E}_2$  in de cytosolfractie van de tumor kan worden aangetoond (lineaire Scatchard plot en lage dissociatie

constante). Indien hieraan bij overigens lege artis verzameld en bewerkt tumorweefsel niet werd voldaan, dan werd de uitkomst als ER negatief afgegeven.

Voor blind uitgevoerde biopsieën van de crista iliaca waarin tumorweefsel werd aangetoond, werd in verband met de onzekerheid over de hoeveelheid tumorweefsel in het biopt (de patholoog-anatoom spreekt van een 'enkel cel-nestje', tot 'stampvol') een ER-negatieve uitkomst niet gewaardeerd. In totaal betrof dit drie van zeven op ER activiteit onderzochte cristabiopsieën. Vier crista-biopten bleken ER positief te zijn.

Tenslotte wordt vermeld dat de uitslag van het onderzoek naar ER activiteit in het tumorweefsel alleen gewaardeerd werd, indien een eventuele behandeling met hormonen minimaal 6 weken vóór het tijdstip waarop de biopsie werd verricht gestopt was.

## § 5 BESCHRIJVING VAN EEN AANTAL GEGEVENS VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

In deze paragraaf zal besproken worden hoe een aantal klinische gegevens van de patienten werden verzameld en verwerkt. Achtereenvolgens komen aan de orde:

5.1. leeftijd

5.2. menopauzestatus

5.3. uitbreiding van de primaire tumor bij de initiële diagnose van het mammacarcinoom

5.4. behandeling van de primaire tumor

5.5. het ziektevrije interval

### 5.1. LEEFTIJD

Om een zo goed mogelijke indruk te krijgen over de leeftijdsopbouw van bepaalde patientengroepen, zijn de gemiddelde leeftijd en de leeftijdsmediaan met de uiterste waarden voor iedere patientengroep weergegeven. Verschillen in leeftijdsopbouw zijn statistisch getoetst met de Wilcoxon test voor twee reeksen ongepaarde waarnemingen (Wilcoxon, 1945, 15). Voor grotere reeksen waarnemingen (meer dan 50) wordt aangenomen dat een normale verdeling van

die leeftijden wordt benaderd. Toetsing vindt dan plaats door de standaard normaal aangepaste Wilcoxon test voor twee steekproeven (Mann Whitney U test, 16).

### 5... MENOPAUZESTATUS

Er wordt onderscheid gemaakt tussen premenopauzale en postmenopauzale patienten. Onder premenopauzaal wordt vrij willekeurig, maar in overeenstemming met de gangbare oncologische literatuur op dit terrein, verstaan, dat de patienten nog regelmatige menses hadden tot minder dan 1 jaar vóór het moment waarop de menopauzestatus werd geëvalueerd. Indien de laatste menstruatie 1 jaar of meer vóór het moment van evaluatie plaatsvond, werd de patiente op dat moment als postmenopauzaal geclassificeerd (ROZENCWEIG en HEUSON, 1975, 17). Patienten die een hysterectomie ondergingen, en op het moment van evaluatie van de menopauzestatus 55 jaar of ouder waren, werden steeds als postmenopauzaal geclassificeerd, terwijl bij jongere patienten in dit geval de menopauzestatus onbekend werd genoemd. Patienten die vóór evaluatie een ovariectomie ondergingen zijn als postmenopauzaal geclassificeerd. De menopauzestatus werd op twee data tijdens het ziekteverloop vastgesteld: ten tijde van de initiële diagnose en op het moment van detectie van metastasen. In tabel II - 4 is weergegeven hoe en met welk resultaat de menopauzestatus van de onderzochte patienten op deze tijdstippen werd beoordeeld. Uit de tabel blijkt dat in de periode tussen de initiële diagnose mammacarcinoom en het moment van vaststelling van metastasen bij 23 patienten de menopauzestatus veranderde, hetzij door het intreden van de natuurlijke menopauze (bij 11 patienten), hetzij tengevolge van een ovariectomie (bij 12 patienten). Deze bijzondere groep patienten wordt in dit proefschrift als *perimenopauzaal* geclassificeerd (voor nader commentaar: zie hoofdstuk IV).

Tabel II - 4. MENOPAUZESTATUS BIJ ONDERZOCHE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM OP HET MOMENT VAN DE INITIELE DIAGNOSE EN TEN TIJDE VAN DE DETECTIE VAN METASTASEN

	ten tijde initiële diagnose	bij detec- tie van metastasen	reeds metastasen bij eerste herkenning van de ziekte
premenopauzaal (L.M. < 1 jaar)	68	45	14
postmenopauzaal (L.M. > 1 jaar)	67	78	15
ovariectomie	5 <sup>a)</sup>	17 <sup>b)</sup>	-
hysterectomie en ouder dan 55 jaar	8	10	-
onbekende meno- pauze status	3	1	-
totaal	151	151	29

a) patienten bij wie om gynaecologische redenen vóór de primaire behandeling van het mammacarcinoom een ovariectomie werd verricht

b) inclusief de patienten bij wie bij eerste behandeling van het mammacarcinoom een zogenoemde profylactische ovariectomie werd verricht

### 5.3. UITBREIDING VAN DE PRIMAIRE TUMOR IN DE INITIELE AFLOEF VAN HET MAMMACARCINOOM

De patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom betrokken in dit onderzoek, werden in verschillende ziekenhuizen voor hun primaire tumor behandeld. Bij een retrospectief onderzoek naar de tumorstatus bij de initiële therapie krijgt men dan te maken met aanzienlijke beperkingen ten aanzien van de informatie over de lokale uitbreiding van de ziekte op dat moment. Uit de ter beschik-

king staande gegevens werden de volgende groepen patiënten onderscheiden:

- a. De patiënten bij wie de tumorgrootte volgens de TNM-classificatie (18) werd gestadieerd als T3 of T4, en/of bij wie histologisch bewezen okselkliermetastasen werden aangetoond.
- b. Patiënten bij wie de tumorgrootte werd gestadieerd als T1 of T2, en bij wie bij okseltoilet geen tumor-positieve lymfeklieren werden gevonden.
- c. Patiënten bij wie de tumorgrootte werd gestadieerd als T1 of T2, maar van wie geen informatie aanwezig was over de status van de okselklieren.
- d. Een kleine groep patiënten van wie geen gegevens over de uitbreiding van de primaire tumor aanwezig waren.
- e. Een groep patiënten bij wie de ziekte ten tijde van de primaire diagnose reeds gemetastaseerd was (M1).

#### COMMENTAAR

Het was op grond van de ter beschikking staande gegevens niet mogelijk om de locale en regionale uitbreiding van de tumor bij de initiële diagnose van het mammacarcinoom meer gedetailleerd te beschrijven. Niettemin geeft de zo gemaakte indeling wel enige informatie over de voor de prognose zo belangrijke tumoruitbreiding bij de primaire behandeling. Zo zal volgens de literatuur de recidiefkans voor patiënten met een mammacarcinoom, waarbij de tumor geclassificeerd wordt als T3 of T4, of waarbij tumor-positieve okselklieren worden gevonden, 26 tot 80 % binnen 5 jaar bedragen (FISHER et al, 1969, 19; HAAGENSEN, 1971, 3). Voor patiënten met een mammacarcinoom, geclassificeerd als T1 of T2, en bij wie geen tumor-positieve okselklieren worden gevonden, bedraagt het recidiefpercentage binnen 5 jaren 'slechts' 12 tot 20 % (FISHER et al, 1975, 20; FISHER et al, 1975, 21).

#### 5.4. BEHANDELING VAN DE PRIMAIRE TUMOR

De patiënten uit dit onderzoek werden voor hun primaire tumor volgens verschillende inzichten of protocollen behandeld. Onder-

scheid werd gemaakt tussen de volgende behandelingswijzen:

- a. Een gemodificeerde amputatio mammae volgens HALSTED (HALSTED, 1898, 22; PATEY en DYSON, 1948, 23), al of niet gevolgd door radiotherapie van de regionale lymfeklierstations en/of door schampveldbestraling van de huid.
- b. De meer behoudende ablatio mammae volgens Mc.WHIRTER (1955, 24), al dan niet gevolgd door radiotherapie van de regionale lymfeklierstations en/of door schampveldbestraling van de huid.
- c. Alleen radiotherapie van de aangedane borst, met daarbij meestal gelijktijdige bestraling van de regionale lymfeklierstations.

#### 5.5. HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL

Onder het ziektevrije interval wordt verstaan de duur van de periode tussen het moment van de initiële diagnose mammacarcinoom en het moment van detectie van metastasen. Het behoeft geen betoog dat de nauwkeurigheid van de bepaling van het ziektevrije interval afhankelijk is van de wijze van 'follow-up' van de patienten. In de groep patienten, die in deze studie zijn betrokken, was deze 'follow-up' niet bij alle patienten uniform omdat zij immers uit verschillende klinieken en ziekenhuizen afkomstig waren. Ondanks deze beperking wordt het als boven gedefinieerde vrije interval door de meeste oncologen als maat voor de groeisnelheid van het mammacarcinoom gehanteerd (A.M.A. COUNCIL ON DRUGS, 1960, 25; ROZENCWEIG en HEUSON, 1975, 17; ALLAN, 1977, 26).

Bij een aantal patienten is de ziekte bij eerste diagnose reeds gemetastaseerd. In deze gevallen bestaat geen vrij interval zoals boven gedefinieerd en vervalt dus deze mogelijkheid om de groeisnelheid van het mammacarcinoom te beoordelen. Daarom wordt deze groep patienten steeds apart vermeld en niet in de berekeningen van de mediane duur van het ziektevrije interval betrokken. Verschillen in de duur van het ziektevrije interval tussen kleine groepen patienten werden statistisch getoetst met de Wilcoxon test voor twee reeksen ongepaarde waarnemingen (WILCOXON, 1945, 15). Voor grote reeksen waarnemingen (meer dan 50) werd gebruik gemaakt van de Mann Whitney U test (16).

## 6 OVERZICHT VAN DE NIET LOCALE BEHANDELINGSWIJZEN DOOR ENDOCRIENE OF CHEMOTHERAPEUTISCHE MAATREGELEN (SYSTEEM-ANTI-TUMORBEHANDLING)

De weinig fraaie uitdrukking 'systeem-anti-tumorbehandeling' betekent dat de betreffende therapie bedoeld is om het gemetastaseerde mammacarcinoom op zo veel mogelijk plaatsen in het lichaam tegelijk te bestrijden. Zulks in tegenstelling tot de locale behandeling van metastasen, b.v. door tumorexcisie, osteosynthese of radiotherapie.

### 6.1. BEHANDELINGSWIJZEN EN OVERLEVINGSDUUR

In dit proefschrift wordt ook de overlevingsduur van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in relatie tot de aan- of afwezigheid van ER in het tumorweefsel besproken. Het is dus belangrijk om te weten of de patienten uit deze twee groepen op vergelijkbare wijze werden behandeld. Daarom zullen het aantal en de aard van de verschillende systeem-anti-tumorbehandelingen in beide patientengroepen worden vergeleken.

Lokaal gerichte behandelingen, die steeds werden uitgevoerd op tumorlocalisaties die een bedreiging voor de validiteit van de patienten vormden (b.v. ernstige pijn, fractuurgevaar bij femurmetastasen, cervicale wervelkolommetastasen), zullen niet besproken worden. Wel zal worden nagegaan of het aandeel van radiotherapie van hersen- of uitgebreide levermetastasen in beide patientengroepen vergelijkbaar was, omdat deze locale behandelingswijzen van betekenis kunnen zijn geweest voor de overlevingsduur van de patienten (TUREK-MAISCHEIDER en KAZEM, 1975, 27; SHERMAN et al, 1978, 28; DI STEFANO et al, 1978, 29).

Bij het onderzoek naar de overlevingsduur van de patienten werd geen rekening gehouden met de *evalueerbaarheid* van het resultaat van de toegepaste behandelingen.

### 6.2. HET EFFECT VAN DE VERSCHILLENDE BEHANDELINGSWIJZEN

Beoordeling van het resultaat van een ingestelde behandeling geschiedde steeds in het kader van een prospectief opgezet protocol

volgens de criteria die ook binnen de 'EORTC breast cancer cooperative group' worden gehanteerd (ROZENCWEIG en HEUSON, 1975, 17).

'Objectieve remissie' betekent, dat het produkt van de grootste diameter en de loodrecht daarop staande doorsnede, van alle meetbare metastasen (met uitzondering van skeletmetastasen) minstens 50 % moet afnemen; voor lytische skeletmetastasen geldt dat recalcificatie moet zijn opgetreden. Geeist wordt bovendien dat nergens progressie van de ziekte aantoonbaar is. De verandering ten gunste moet tenminste 3 maanden aanhouden.

'Stationaire ziekte' wil zeggen dat nergens verdere progressie van de ziekte aantoonbaar is, terwijl niet of nog niet voldaan wordt aan de criteria voor een objectieve remissie. Wordt niet aan één van deze definities voldaan, dan spreekt men van 'progressie'.

De beslissing objectieve remissie, stationaire ziekte, of progressie kwam tot stand door het gezamenlijke oordeel van minstens twee ervaren medewerkers van de afdeling Endocrinologie en minstens één ervaren medewerker van de afdeling Röntgendiagnostiek. Indien binnen deze groep van collegae geen eensluidend oordeel werd verkregen over het therapieresultaat, dan werd de ziektegeschiedenis van de betreffende patiënte extramuraal getoetst\*.

### *6.3. BESCHRIJVING VAN DE TOEGEPASTE BEHANDELINGSWIJZEN*

In de onderzoeksperiode werden verschillende behandelingswijzen getoetst. Daarbij werd onderscheid gemaakt tussen behandeling van pre- en postmenopauzale patienten. De maatregelen die als initiële behandeling werden toegepast zijn de volgende:

#### 6.3.1. Initiële behandeling van premenopauzale patienten.

De volgende therapieën werden toegepast:

##### a. Endocriene maatregelen.

a.1. Uitschakeling van de ovariumfunctie, vrijwel uitsluitend

\* Dr. E. Engelsman, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam



middels een chirurgische ovariectomie.

a.2. Een klein aantal (7) patiënten werd behandeld met het anti-oestrogene preparaat tamoxifen (1-{4-(2-dimethyl-amino-ethoxy)phenyl} trans-1.2-diphenyl-1-butene). Deze therapie werd toegepast in het kader van een kortdurende EORTC 'trial'.

b. Endocriene maatregelen in combinatie met chemotherapie.

b.1. Een deel van de patiënten bij wie een ovariectomie was verricht, werd aansluitend behandeld met 5-fluorouracil (5 FU). Voor deze therapie werd gekozen, nadat door MOORE en anderen (1974, 30) gunstige resultaten werden gemeld van behandeling middels adrenalectomie in combinatie met 5 FU.

b.2. Tamoxifen, samen met polychemotherapie middels cytoxan (CTX), methotrexate (MTX) en 5 FU (afgekort als CMF). Deze combinatie werd als initiële behandeling toegepast bij patiënten die een levensbedreigend of snel progressief metastaseringspatroon leken te hebben.

c. Chemotherapie.

Behandeling met CMF. Deze combinatie werd toegepast in het kader van een 'adjuvant therapy' bij patiënten met een lokaal of regionaal behandeld tumorrecidief, bij wie geen aanwijzingen voor meer uitgebreide metastasering werden gevonden.

### 6.3.2. Initiële behandeling van postmenopauzale patiënten.

Bij deze groep werd als volgt gehandeld:

a. Endocriene maatregelen.

a.1. Behandeling met hoge doses oestrogenen, te weten ethinyl-oestradiol (EE).

a.2. Behandeling met tamoxifen. Het was de bedoeling om het effect hiervan te vergelijken met dat van EE bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Deze studie was geen zuiver 'gerandomiseerd' onderzoek, omdat de volgende patiënten op grond van een verhoogde kans op cardiovasculaire complicaties van behandeling met EE werden uitgesloten:

- patienten met aangetoonde myocardschade.
- patienten met haemodynamisch belangrijke klepgebreken.
- patienten met een moeilijk behandelbare decompensatio cordis.
- patienten met thrombo-embolische ziekten in de voorgeschiedenis.
- patienten met ernstige hypertensie.
- patienten met een uitgebreide varicosis.

Bovendien bleek tijdens dit onderzoek dat aan patienten met galstenen EE in hoge doses niet zonder lang voortdurende bijwerkingen kon worden gegeven (eigen waarnemingen; stelling 4 bij dit proefschrift).

- b. Endocriene maatregelen in combinatie met chemotherapie.
- b.1. Tamoxifen in combinatie met 5 FU. Deze 'oriënterende studie' had tot doel na te gaan of combinatie van deze twee medicamenten mogelijk en gunstig is bij de behandeling van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Eerder werden in de literatuur resultaten van behandeling met androgenen of oestrogenen, samen met 5 FU, beschreven (GOLDENBERG et al, 1975, 31; TAYLOR et al, 1975, 32).
- b.2. Tamoxifen, samen met polychemotherapie CMF. De indicatie voor initiële behandeling met deze medicamenten was dezelfde als die genoemd onder 6.3.1. b.2. Bovendien werd deze therapie gegeven in het kader van een 'EORTC trial' (vanaf medio 1977), waarbij behandelingsresultaten van CMF met of zonder tamoxifen bij postmenopauzale patienten vergeleken zullen worden.
- c. Chemotherapie.
- c.1. Behandeling met CMF. Voor initiële behandeling hiermee gold dezelfde indicatie als aangegeven onder 6.3.1. c. Bovendien werd deze therapie toegepast in het kader van de bovengenoemde EORTC-trial.
- c.2. 5 FU als 'single-drug'.  
Na medio 1974 werd deze behandelingswijze niet meer toegepast.

### 6.3.3. Voortgezette behandeling.

Indien therapie volgens 6.3.1. a.1., 6.3.1. b. of 6.3.2. a. niet succesvol was of bij een tumorrecidief na een door deze behandelingswijzen geïnduceerde remissie, werden de patiënten verder behandeld volgens 6.3.2. b.1. Bij patiënten met een schijnbaar weinig agressief mammacarcinoom, die initiëel een ovariectomie ondergingen of hoge doses EE kregen, werd deze therapie soms voorafgegaan door nog een behandelingspoging met tamoxifen. Bij premenopauzale patiënten die niet (meer) gunstig reageerden op behandeling met tamoxifen werd meestal alsnog een ovariectomie verricht.

Indien therapie met tamoxifen en 5 FU (6.3.2. b.1.) geen resultaat (meer) had, dan werd verder behandeld volgens 6.3.2. b.2.

Indien, tenslotte, al deze behandelingswijzen niet meer effectief waren, werd overgegaan op therapie met adriamycine en vincristine of adriamycine en CTX.

Patiënten die in het kader van 'adjuvant therapy' initiëel volgens 6.3.1. c. of 6.3.2. c.1. werden behandeld met CMF, werden in geval van een nieuw tumorrecidief verder behandeld met endocriene maatregelen, al of niet in combinatie met 5 FU.

Slechts enkele patiënten werden in de eindfase van de ziekte behandeld met androgenen.

De dosering van ethinyloestradiol (Lynoral<sup>R</sup>) bedroeg steeds 3 x 1 mg daags (HEUSON, 1974, 33). De behandeling werd gecombineerd met chlorothiazide (Chlotride<sup>R</sup>), 2 tabletten à 0.5 gram om de dag, ter voorkoming van vochtretentie. Het antioestrogene preparaat tamoxifen (Nolvadex<sup>R</sup>) werd altijd in een dosering van 2 x 20 mg daags voorgeschreven (WARD, 1973, 34). Als androgeen preparaat werd gebruik gemaakt van nandrolon decanoaat (Decadurabolin<sup>R</sup>), in een dosering van 50 mg i.m. per week (MANNES, 1963, 35). De dosering en toedieningswijze van de gebruikte chemotherapeutica was als volgt:

- 5 FU als monodrug-chemotherapie werd steeds intraveneus toegediend, in een dosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht in het begin van de week met een maximum van 1000 mg per keer (JACOBS et al, 1970, 36).
- bij de polychemotherapie met 5 FU, MTX en CTX (Endoxan<sup>R</sup>) werden twee doseringsschema's gebruikt: a) 5 FU 500 mg en MTX 50 mg intraveneus op dag 1 en 8 van een behandelcyclus; CTX 75 mg per

dag per os op dag 1 tot en met dag 14. Deze kuur werd telkens om de 4 weken opnieuw gestart. Deze doses werden gekozen op geleide van studies van CREECH (1975, 37) en CANELLOS (1974, 38). b) 5 FU 600 mg/m<sup>2</sup>, MTX 40 mg/m<sup>2</sup> en CTX 100 mg/m<sup>2</sup>, in eenzelfde toedieningsschema als onder a (EORTC protocol 10762 voor postmenopauzale patienten).

- voor combinatietherapie met adriamycine (ADM) en vincristine werd uitgegaan van de volgende doses: ADM 75 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 1 van de behandelcyclus, en vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 en 8 van de behandelcyclus, telkens om de drie tot vier weken (DE LENA et al, 1975, 39).
- voor ADM in combinatie met CTX golden de volgende doseringen: ADM 30 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 1 en CTX 100 mg/m<sup>2</sup> per os op dag 3, 4 en 5, telkens om de 3 tot 4 weken (gemitigeerde doses van oorspronkelijk schema volgens JONES et al, 1975, 40).

Aanpassing van dosering van chemotherapeutica vond plaats op geleide van het bloedbeeld, de beenmergreserve en/of van algemene toxische bijwerkingen.

#### § 7 WERKMETHODE VOOR HET BEREKENEN VAN (GESCHATTE) PROCENTUELE OVERLEVINGSFUNCTIES EN VOOR DE STATISCHE TOETSING VAN VERSCHILLEN TUSSEN (GESCHATTE) PROCENTUELE OVERLEVINGSFUNCTIES

Bij de berekeningen geldt steeds dat 'overleden patienten' zijn gestorven aan rechtstreekse gevolgen van het gemetastaseerde mammacarcinoom (n = 77). Indien de dood van overleden patienten niet het directe gevolg was van het gemetastaseerde mammacarcinoom, dan werd de overlevingsduur van deze patienten (n = 7) als observatieperiode geteld. In tabel II - 5 staan de doodsoorzaken van de in de onderzoeksperiode overleden patienten weergegeven.

Tabel II - 5. DOODSOORZAKEN VAN DE IN DE ONDERZOEKPERIODE OVERLEDEN PATIENTEN

---

rechtstreeks gevolg van het	
gemetastaseerde mammacarcinoom	77
oatcell carcinoom van de long	1
longembolie	1
myocard infarct	1
massale bloeding uit ulcus ventriculi	1
bronchopneumonie	2
onbekend	1
totaal	84

---

De overlevingsduur van de aan het mammacarcinoom overleden patiënten kan grafisch worden weergegeven als het percentage nog in leven zijnde patiënten op het tijdstip  $t$  na het stellen van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom ( $S_t$ ). Daarbij geldt:

$$S_t = \frac{\text{aantal patiënten dat langer dan } t \text{ maanden overleefde}}{\text{totaal aantal overleden patiënten}} \times 100 \%$$

Wanneer het aantal patiënten niet te groot is, kan bij iedere overlevingstijd het percentage nog in leven zijnde patiënten worden berekend en uitgezet als functie van de tijd. Voor grote aantallen patiënten is het eenvoudiger om te werken met vaste tijdsintervallen en bij het begin van elk interval het percentage nog in leven zijnde patiënten te berekenen.

Als willekeurig voorbeeld worden de overlevingstijden van de patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom - die in de onderzoeksperiode zijn overleden en die bij de initiële diagnose premenopauzaal waren en van wie geen ER bepaling in tumorweefsel werd verricht - gerekend vanaf het tijdstip van vaststelling van deze diagnose, hieronder weergegeven. (Tabel II - 6).

Tabel II - 6. OVERLEVINGSTIJDEN IN MAANDEN VAN OVERLEDEN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, BIJ WIE GEEN ER BEPALING IN HET TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT, EN DIE BIJ DE INITIELE DIAGNOSE PREMENOPAUZAAL WAREN, GEREKEND VANAF HET TIJDSTIP VAN DETECTIE VAN METASTASEN

patient no.	overlevingstijden (maanden) (= t)	% in leven bij t ( $S_t$ )	
1	1	10/11 x 100 % = 90.9	
2	3	9/11	81.8
3	13	8/11	72.7
4	19	7/11	63.6
5	20	6/11	54.5
6	27	5/11	45.4
7	32	4/11	36.4
8	33	3/11	27.3
9	36		
10	36	1/11	9.1
11	63	0/11	0.0

Wanneer de gevonden percentages als functie van t worden uitgezet is het resultaat een procentuele overlevingscurve: (Fig. II - 1). Uit deze figuur kan de mediane overlevingsduur van deze elf overleden patienten gemakkelijk worden gevonden (= 27 maanden).

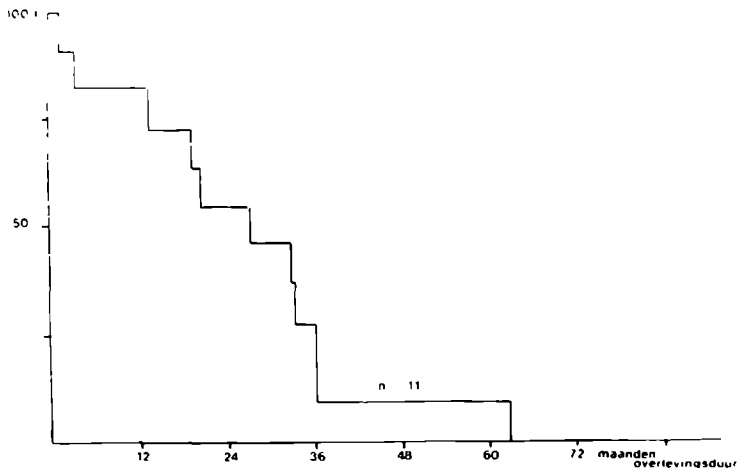


Fig. II - 1. PROCENTUELE OVERLEVINGSCURVE VAN 11 PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, DIE BIJ DE INITIELE DIAGNOSE PREMENOPAUSAAL WAREN EN BIJ WIE GEEN ONDERZOEK NAAR DE ER ACTIVITEIT IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT, GEREKEND VANAF HET MOMENT VAN DETECTIE VAN METASTASEN.

Omdat hier sprake is van werkelijke overlevingscijfers kunnen verschillen tussen twee reeksen van dergelijke willekeurige waarnemingen worden getoetst middels de niet parametrische Wilcoxon test voor twee steekproeven (WILCOXON, 1945, 15). Bij grote reeksen waarnemingen wordt verondersteld, dat een normale verdeling van deze gegevens wordt benaderd. Toetsing vindt dan plaats door de standaard normaal aangepaste Wilcoxon test voor twee steekproeven (Mann Whitney U test, 16). Voor de uitvoering van deze statistische toetsen werd een computerprogramma opgesteld (Dr. I.M. Valk, Afdeling Fysische Anthropologie), zodat in dit proefschrift alleen de overschrijdingskans en de gebruikte methode worden aangegeven. Uiteraard kunnen deze methoden ook gebruikt worden om de duur van het ziektevrije interval grafisch weer te geven en verschillen in de duur van het ziektevrije interval statistisch te toetsen.

In het voorafgaande voorbeeld was er sprake van bekende overlevingscijfers; de berekeningen en overlevingscurve werden gemaakt

voor al overleden patiënten. Echter, deze waarnemingen geven geen informatie over de ziekteduur van de patiënten, die nog niet zijn overleden.

Als men beschikt over de observatieperioden van alle patiënten en de overlevingstijden van de overleden patiënten, dan kan op een eenvoudige wijze een *schatting* worden gemaakt van de procentuele overleving als functie van de tijd.

Deze schatting ( $\hat{S}_t$ ) is het product van de procentuele overlevingskans op het voorafgaande tijdstip ( $t - 1$ ) en de overlevingsfractie van de op tijdstip ( $t$ ) nog in observatie zijnde patiënten.

$$\hat{S}_t = \hat{S}_{t-1} \times \left(1 - \frac{r_t}{n_t}\right)$$

$\hat{S}_t$  = geschatte procentuele overleving op het tijdstip  $t$

$\hat{S}_{t-1}$  = geschatte procentuele overleving op het tijdstip  $t - 1$  (= voorafgaand observatiepunt)

$n_t$  = aantal patiënten met een observatieduur van minstens  $t$

$r_t$  = aantal patiënten dat in de periode  $t - 1$  tot  $t$  is overleden

(Voor  $\hat{S}_{t-1} = 0$  geldt: 100 % van de patiënten zijn in leven).

Als afspraak bij deze berekeningen geldt, dat de patiënten die zijn overleden vóór, en de patiënten die nog niet zijn overleden (in dit geval als gevolg van het mammacarcinoom) maar op andere wijze aan observatie zijn onttrokken, ná het tijdstip  $t$  'afvallen'. De hier beschreven procedure is ontwikkeld voor relatief kleine reeksen waarnemingen (KAPLAN en MEIER, 1958, 41).

Als voorbeeld worden nu in de volgende tabel de overlevings- en observatietijden van alle patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, die bij de initiële diagnose premenopauzaal waren en bij wie geen ER bepaling werd verricht, gerekend vanaf het moment van detectie van metastasen, weergegeven. Een plus-teken achter de observatieperiode betekent dat op dat moment de patiente nog niet is overleden.



Tabel II - 7. OBSERVATIE EN OVERLEVINGSDUUR IN MAANDEN MET BEREKENING VAN DE GESCHATTE PROCENTUELE OVERLEVING VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM DIE BIJ DE INITIELE DIAGNOSE PREMENOPAUZAAL WAREN EN BIJ WIE GEEN ER BEPALING IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT, GEREKEND VANAF HET TIJDSTIP VAN DETECTIE VAN METASTASEN

observatie periode	aantal patienten dat nog in observatie is		$\hat{S}_{t-1} (\%)$	$\hat{S}_t (\%)$
0	27/27	x	100	= 100
1.	26/27	x	100	= 96.3
3.	25/26	x	96.3	= 92.6
3+	25/25	x	92.6	= 92.6
7+	24/24			
10+	23/23			
11+	22/22			
11+	21/21			
13.	19/20	x	92.6	= 90.0
13+	19/19			
14+	18/18			
19.	16/17	x	90.0	= 82.8
19+	16/16			
20.	14/15	x	82.8	= 77.3
20+	14/14			
22+	13/13			
24+	12/12			
25+	11/11			
27.	9/10	x	77.3	= 69.5
32.	8/ 9	x	69.5	= 61.8
33.	7/ 8	x	61.8	= 54.0
36.	6/ 7	x	54.0	= 46.4
36.	5/ 6	x	46.8	= 38.6
50+	5/ 5			
52+	4/ 4			
63.	2/ 3	x	38.6	= 25.8
68+	2/ 2			
156+	1/ 1			

De zo verkregen gegevens kunnen ook weer grafisch worden uitgezet (Fig. II - 2).

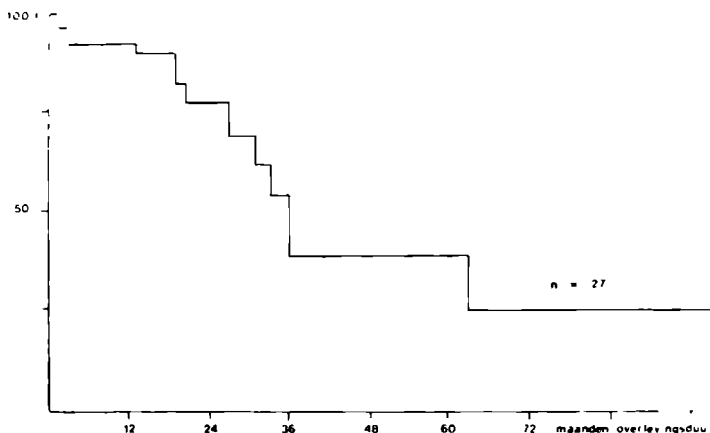


FIG. II - 2. GESCHATTE PROCENTUELE OVERLEVING VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, DIE BIJ DE INITIELE DIAGNOSE PREMENOPAUZAAL WAREN EN BIJ WIE GEEN ER BEPALING IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT, GEREKEND VANAF HET MOMENT VAN DETECTIE VAN METASTASEN

Zoals te verwachten is de geschatte procentuele overlevingscurve aanmerkelijk gunstiger dan de overlevingscurve van alleen de overleden patienten (figuur II - 1). De geschatte mediane overlevingsduur bedraagt 36 maanden.

Uit een dergelijke curve kan worden afgelezen hoe groot de kans is dat een patiente in de gegeven omstandigheden langer zal leven dan het op de horizontale as gekozen aantal maanden.

Wanneer het aantal waarnemingen groot is, kan beter gebruik gemaakt worden van een benaderingswijze, waarbij de overleving van patienten onderzocht wordt per vooraf gekozen tijdsinterval (actuariële methode, life table method, CUTLER en EDERER, 1958, 42; GEHAN, 1969, 43. Ook hierbij wordt uitgegaan van de vooronderstelling, dat de levensverwachting voor patienten wanneer zij op het einde van een observatieperiode nog in leven zijn, dezelfde is als voor de patienten van wie de observatieperiode voortduurt.

De schatting van de procentuele overleving op het tijdstip  $t$ , aan het begin van een interval, wordt ook wel de cumulatieve overleving genoemd, en is gelijk aan het product van de geschatte procentuele overleving aan het begin van het vorige ( $t - 1$ ) interval en de kans dat dit vorige ( $t - 1$ ) interval wordt overleefd.

$$\text{Dus } \hat{S}_t = \hat{S}_{t-1} \times \left(1 - \frac{r_{t-1}}{m_{t-1}}\right)$$

waarbij:

$\hat{S}_t$  = geschatte procentuele overleving bij het begin van het  $t^{\text{de}}$  interval.

$\hat{S}_{t-1}$  = geschatte procentuele overleving bij het begin van het ( $t-1$ )<sup>de</sup> interval.

$r_{t-1}$  = aantal overleden patiënten in ( $t-1$ )<sup>de</sup> interval.

$m_{t-1}$  = aantal patiënten in observatie in het ( $t-1$ )<sup>de</sup> interval.

$m_{t-1}$  is dan gedefinieerd als het aantal patiënten bij het begin van het ( $t-1$ )<sup>de</sup> interval, minus de helft van het aantal niet overleden patiënten wier observatieperiode gedurende dat ( $t-1$ )<sup>de</sup> interval eindigde. Hierbij is voorondersteld dat de tijdstippen van einde van observatieperioden ongeveer gelijk over de gekozen intervallen verdeeld zullen zijn. Dit zou onder andere afhankelijk kunnen zijn van de grootte van de gekozen tijdsintervallen. De grootte  $m_{t-1}$  zou men ook kunnen noemen het aantal patiënten dat gedurende het ( $t-1$ )<sup>de</sup> interval het risico loopt te sterven aan, in dit geval, het gemetastaseerde mammacarcinoom.

Als voorbeeld worden in tabel II - 8 de gegevens vermeld van de patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, bij wie geen ER bepaling in tumorweefsel werd verricht (hoofdstuk III, § 8, figuur III - 1). In dit proefschrift werden intervallen van telkens 3, 6 of 12 maanden gekozen.

Tabel II - 8. GESCHATTE PROCENTUELE OVERLEVING VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMA-CARCINOOM BIJ WIE GEEN ER BEPALING IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT. ACTUARIELE METHODE

interval begin  (maanden)	aantal patienten bij begin interval	aantal patienten van wie de obser- vatieduur eindigt	aantal pa- tienten met kans om te sterven $m_t$	aantal patienten dat sterft $r_t$	fractie patienten in leven $(1 - \frac{r_t}{m_t})$	cumulatieve overleving $\bar{S}_t$ %
0	69	3	67.5	5	92.6	100.0
3	61	3	59.5	4	93.3	92.6
6	54	4	52.0	1	98.0	86.4
9	49	6	46.0	-	100.0	84.7
12	43	5	40.5	2	95.1	84.7
15	36	1	35.5	2	94.4	80.5
18	33	4	31.0	2	93.5	76.0
21	27	1	26.5	-	100.0	71.1
24	26	2	25.0	2	92.0	71.1
30	22	1	21.5	4	81.4	65.4
36	17	1	17.5	2	88.6	53.2
42	14	1	14.5	-	100.0	47.1
48	13	4	11.0	-	100.0	47.1
54	9	-	9.0	-	100.0	47.1
60	9	2	8.0	1	87.5	47.1
66	6	1	5.5	-	100.0	41.3
72	5	-	5.0	1	80.0	41.3
84	4	1	3.5	-	100.0	33.0
96	3	-	3.0	-	100.0	33.0
102	3	2	2.0	1	50.0	33.0

In figuur II - 3 is de cumulatieve overleving als functie van de tijd grafisch weergegeven.

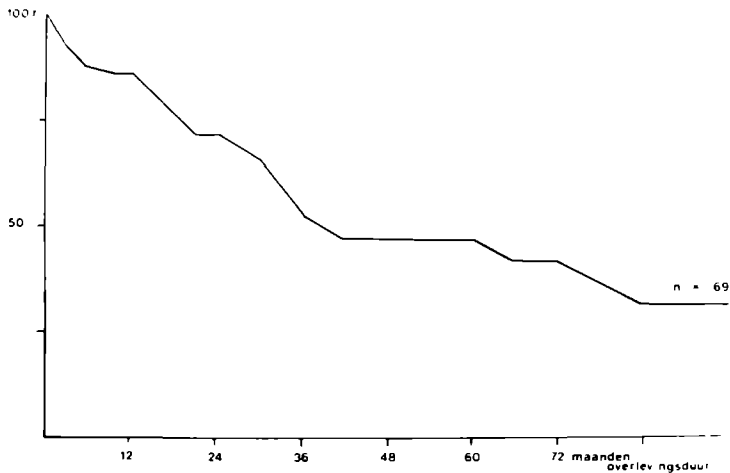


Fig. II - 3. GESCHATTE PROCENTUELE OVERLEVINGSFUNCTIE VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, VAN WIE GEEN ER BEPALING IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT, GEREKEND VANAF HET TIJDSTIP VAN DETECTIE VAN METASTASEN. ACTUARIELE METHODE

Uit figuur II - 3 valt de geschatte mediane overlevingsduur weer gemakkelijk af te lezen (39 maanden).

Daar in dit proefschrift het ziekteverloop van groepen patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom wordt bestudeerd, is het nodig om ook deze geschatte overlevingsfuncties van verschillende patientengroepen onderling te vergelijken en zonodig het verschil statistisch te toetsen. Om deze reden zou het gunstig zijn als men de gevonden overlevingsfuncties zou kunnen onderbrengen in een bekend wiskundig model (GEHAN, 1969, 43; GEHAN, 1975, 44) (exponentiele verdeling, Weibull verdeling, log-normale verdeling etc.). Daar de meeste waarnemingsreeksen echter klein zijn, werd van deze benaderingswijze afgezien.

Om te toetsen of verschillen tussen geschatte procentuele over-

levingsfuncties significant zijn, wordt in dit proefschrift gebruik gemaakt van een niet parametrische test volgens Gehan en Mantel (GEHAN, 1965, 45; MANTEL, 1967, 46), welke een modificatie is van de Wilcoxon-test voor ongepaarde waarnemingen. Daarbij vergelijkt men de waarnemingen van de twee te onderzoeken groepen op de volgende wijze:

Stel dat er twee patientengroepen zijn met  $n_1$  respectievelijk  $n_2$  waarnemingen. Van alle overleden patienten uit  $n_1$  en  $n_2$  en van elk van de nog niet overleden patienten uit  $n_1$  en  $n_2$ , zijn de overlevingstijden respectievelijk de observatieduur bekend ( $x_1$  en  $x_1'$ )

Nu wordt iedere  $x_1$  en iedere  $x_1'$  vergeleken met alle andere overlevings-, c.q. observatieperioden ( $x_j$  en  $x_j'$ ). Bij iedere vergelijking wordt een waarde van +1, 0 of -1 toegekend.

Hierbij gelden dan de volgende overwegingen:

- a. Vergelijking van de observatieperioden van nog niet overleden patienten levert geen informatie (waardering = 0).
- b. Wanneer de observatieperiode van een nog niet overleden patiente korter is dan de overlevingsduur van een overleden patiente biedt vergelijking van deze periode evenmin significante informatie (waardering = 0).
- c. Gelijke overlevingstijden of observatieperioden worden eveneens als 0 gewaardeerd. Wanneer echter de observatieperiode van een nog levende patiente gelijk is aan de overlevingsduur van een overledene, dan wordt aangenomen dat de overlevingsduur van de eerste langer zal zijn dan die van de inmiddels overleden patiente (waardering = + 1).

De waardetoekenning kan als volgt worden samengevat:

$$+ 1 \text{ als } x_1 > x_j \text{ of } x_1' \geq x_j$$

$$- 1 \text{ als } x_1 < x_j \text{ of } x_1' \leq x_j'$$

$$0 \text{ als } x_1 = x_j \text{ of } x_1' > x_j'$$

$$\text{of } x_1' < x_j \text{ of voor iedere combinatie } (x_1' \text{ en } x_j')$$

Daarna wordt voor iedere patiente de som van de toegekende waarden berekend ( $U_1$ ). Een maat voor het verschil van de twee groepen  $n_1$  en  $n_2$  wordt nu gegeven door de grootte

$$W = \sum_{i=1}^{n_1} U_i - \sum_{i=n_1+1}^{n_1+n_2} U_i$$

De variantie van deze grootheid voor de gehele populatie  $n_1 + n_2$  is gedefinieerd als:

$$\text{var } W = n_1 n_2 \sum_{i=1}^{n_1+n_2} \frac{U_i^2}{(n_1+n_2)(n_1+n_2-1)}$$

De verdeling van  $W$  is asymptotisch normaal, zodat het quotient

$$C = \frac{W}{\sqrt{\text{var } W}}$$

kan worden vergeleken met tabellen van de standaard normale verdeling.

Als voorbeeld van deze procedure is gekozen de geschatte procentuele overlevingsfunctie van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, van wie ER in tumorweefsel werd aangetoond, gerekend van het tijdstip van detectie van metastasen, die wel of niet gunstig reageerden op endocriene maatregelen (hoofdstuk V). In tabel II - 9 staan deze gegevens genoteerd.

De toetsingsgrootheid  $W$  bedraagt dus:

$$W = \sum_{i=1}^{20} U_i = +63 \quad \text{en} \quad W = \sum_{i=21}^{33} U_i = -63$$

De variantie van  $W =$

$$\text{var } W = 16 \times 17 \times \sum_{i=1}^{33} \frac{U_i^2}{(16+17)(16+17-1)} = 1017.28$$

Tabel II - 9. OVERLEVINGSTIJDEN EN OBSERVATIEPERIODEN IN MAANDEN VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM EN ER IN HET TUMORWEEFSEL, GEREKEND VANAF HET TIJDSTIP VAN DETECTIE VAN METASTASEN EN IN RELATIE TOT DE REACTIE OP ENDOCRIENE MAATREGELEN

overlevings- respectievelijk obser- vatieperiode in maanden				berekening van U waarden							
responders		non responders									
no.		no.		no.	score	U <sub>1</sub>		no.	score	U <sub>1</sub>	
1	8 +	17	3 +	1	+ 2 0	+ 2		17	0 0	0	
2	9 +	18	6 .	2	+ 2 0	+ 2		18	0 -31	-31	
3	16 +	19	7 +	3	+ 3 0	+ 3		19	+ 1 0	+ 1	
4	18 +	20	8 .	4	+ 3 0	+ 3		20	+ 1 -29	-28	
5	19 +	21	12 .	5	+ 3 0	+ 3		21	+ 2 -26	-24	
6	24 .	22	19 +	6	+ 4 -16	-12		22	+ 3 0	+ 3	
7	24 +	23	19 +	7	+ 6 0	+ 6		23	+ 3 0	+ 3	
8	29 .	24	21 +	8	+ 6 -12	- 6		24	+ 3 0	+ 3	
9	31 .	25	23 .	9	+ 7 -11	- 4		25	+ 3 -19	-16	
10	39 +	26	23 +	10	+ 9 0	+ 9		26	+ 4 0	+ 4	
11	43 +	27	24 .	11	+ 9 0	+ 9		27	+ 4 -16	-12	
12	44 .	28	27 +	12	+ 9 - 5	+ 4		28	+ 6 0	+ 6	
13	60 +	29	28 +	13	+11 0	+11		29	+ 6 0	+ 6	
14	75 +	30	31 +	14	+11 0	+11		30	+ 8 0	+ 8	
15	108 .	31	33 .	15	+11 - 1	+10		31	+ 8 - 9	- 1	
16	132 .	32	33 +	16	+12 0	+12		32	+ 9 0	+ 9	
		33	46 .					33	+10 - 4	+ 6	



Dus de standaard normale afwijking C van alle  $U_1$  waarden bedraagt dan

$$C = \frac{W}{\sqrt{\text{var } W}} = \frac{63}{31.89} = 1.975$$

Dit is statistisch significant ( $p < 0.05$ ).

Hieruit blijkt dan dat de geschatte procentuele overleving of cumulatieve overleving van de patienten die gunstig reageerden op endocriene maatregelen, significant langer is dan voor de patienten die niet gunstig reageerden op deze behandelingswijzen.

Voor de uitvoering van deze test werd een computerprogramma opgesteld (Prof.Dr. Ir. A. van der Avoird, afdeling Theoretische Chemie). In dit proefschrift worden alleen de toetsingsgrootheid W en de overschrijdingskans p bij de onderlinge vergelijking van cumulatieve overlevingscurven vermeld.

## LITERATUUR

1. CLEMMESSEN J, Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms. I Review and results  
Acta Path et Microbiol Scand 1964, suppl 1974, 543
2. MAUSNER J, SHIMKIN M, MOSS N, ROSEMOND G, Cancer of the breast in Philadelphia Hospitals 1951 - 1964  
Cancer 1969, 23, 260
3. HAAGENSEN C, Diseases of the breast 2nd edition. Chapter 22: The natural history of breast cancer, p 380  
W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto 1971
4. KESSELER H, ROBSON W, GRIER N, SEIMAN G, MELLVEEN J, Bilateral primary breast cancer  
J A M A 1976, 236, 278
5. ANDERSON D, Genetic considerations in breast cancer  
In: Breast cancer early and late. Proceedings 13th Annual Clinical Conference on Cancer. Yearbook Medical Publishers Inc. Chicago, 1968
6. COOK G, A comparison of single and multiple primary cancers  
Cancer 1966, 19, 959
7. KOSTER L, Enkele gegevens over primaire maligne dubbeltumoren (geregistreerd door het Universiteits Kankercentrum te Utrecht, van 1953 - 1970).  
Ned Tijdschr Geneesk 1971, 115, 1882
8. CUTLER S, ASIRE A, TAYLOR S III, Classification of patients with disseminated cancer of the breast  
Cancer 1969, 24, 861
9. CHU F, Radiotherapy for symptomatic relief  
In: Breast cancer management, early and late, p 101, edited by B. Stoll, London 1977

10. VAUGHAN D, COOK R, ASBURG T, General ophthalmology 4th edition, Oxford 1965
11. ESCHER G, KAUFMAN R, Advanced breast carcinoma; factors influencing survival  
ACTA U I C C 1963, 19, 1039
12. KOENDERS A, GEURTS-MOESPOT A, ZOLINGEN S, BENRAAD Th, Progesterone and estradiol receptors in D M B A induced mammary tumors before and after ovariectomy and after subsequent estradiol administration  
In: Progesterone receptors in normal and neoplastic tissues, edited by W.L. McGuire et al, p 71, Raven Press, New York 1977
13. SCATCHARD G, The attraction of proteins for small molecules and ions  
Ann N Y Acad Sci 1949, 51, 660
14. LOWRY D, ROSENBROUGH N, FARR A, RANDALL R, Protein measurement with the folin phenol reagent  
J Biol Chem 1951, 193, 265
15. WILCOXON F, Individual comparisons by ranking methods  
Biometrics Bulletin 1945, 1, 80
16. Mann Witney U test  
In: Introduction to probability and statistics, 3rd edition William Mendenhall, p 376, Duxbury Press, Belmont California 1971
17. ROZENCWEIG M, HEUSON J, Breast cancer: prognostic factors and clinical evaluation  
In: Cancer therapy, Prognostic factors and criteria of response, p 139, edited by M.J. Staquet, Raven Press New York 1975

18. T N M Classification of malignant tumors  
International Union against Cancer IUCC, second edition,  
Geneve 1974
19. FISHER B, SLACK N, BROSS I and cooperating investigators:  
Cancer of the breast. Size of neoplasm and prognosis  
Cancer 1969, 24, 1071
20. FISHER B, SLACK N, KATRYCH D, WOLMARK N, Ten year follow up of  
breast cancer patients in a cooperative clinical trial  
evaluating surgical adjuvant chemotherapy  
Surg Gynecol Obstet 1975, 140, 528
21. FISHER B, CARBONE P, ECONOMOU S, and other cooperating  
investigators:  
L phenylamine mustard (L-PAM) in the management of primary  
breast cancer: a report of early findings  
New Engl J Med 1975, 292, 117
22. HALSTED W, A clinical and histological study of certain  
adenocarcinomata of the breast  
Annals of Surgery 1898, 28, 557
23. PATEY D, DYSON W, The prognosis of carcinoma of the breast in  
relation to the type of operation performed  
Brit J Cancer 1948, 2, 7
24. Mc WHIRTER, Simple mastectomy and radiotherapy in the treatment  
of breast cancer  
Brit J Radiol 1955, 27, 128
25. AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION (AMA)  
AMA Council on drugs. Androgens and Estrogens in the treatment  
of disseminated mammary carcinoma  
J A M A 1960, 172, 135
26. ALLAN E, Breast cancer: the long latent interval  
Eur J Cancer 1977, 13, 839

27. TUREK-MAISCHEIDER M, KAZEM I, Palliative irradiation for liver metastasis  
J A M A 1975, 232, 625
28. SHERMAN D, WEICHSELBAUM R, ORDER S, CLOUD L, TREY C, PIRO A, Palliation of hepatic metastasis  
Cancer 1978, 41, 2013
29. DI STEFANO A, YAP H, HORTOBAGYI G, HAYNIE T, BLUMENSCHNEIN G, The natural history of patients with breast carcinoma metastatic to brain (abstract C 110)  
Proc Am Assoc Onc 1978
30. MOORE F, BLAN D, VANDEVANTER S, BOYDEN C, LOKICH J, WILSON R, Adrenalectomy with chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer: objective and subjective response rates; duration and quality of life  
Surgery 1974, 76, 376
31. GOLDENBERG I, SEDRANSK N, VOLK H, SEGALOFF A, KELLEY R, HAINES C, Combined androgen and antimetabolite therapy of advanced female breast cancer  
Cancer 1975, 36, 308
32. TAYLOR S, POCOCK S, SHNIDER B, COLSKY J, HALL T, Clinical studies of 5-Fluorouracil + premarin in the treatment of breast cancer  
Med Pediatr Oncol 1975, 1, 113
33. HEUSON J, Hormones by administration  
In: The treatment of breast cancer, p 113, edited by H. Atkins, Medical and Technical Publishing Co Ltd Lancaster 1974
34. WARD H, Antioestrogen therapy for breast cancer: a trial of tamoxifen at two dose levels  
B M J 1973, 1, 13

35. MANNES P, Le traitement hormonal et chimique de metastases de cancer du sein  
Ann méd-chir Centre XX, 1963, 3, 141
36. JACOBS E, REEVES Sr W, WOOD D, PUGH R, BRAUNWALD J, BATEMAN J, Treatment of cancer with weekly intravenous 5 fluorouracil, a study by the western cooperative cancer chemotherapy group (WCCCG) (Abstr)  
Proc Xth Int Cancer Congr 1970, p 480
37. CREECH R, CATALANO R, MASTRANGELO M, ENGSTROM P, An effective low dose intermittent cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil treatment regimen for metastatic breast Cancer 1975, 35, 1101
38. CANELLOS G, TAYLOR S, BAND P, POCOCK S, Combination chemotherapy for advanced breast cancer. Randomized comparison with single drug therapy (Abstract)  
Proc XIth Int Cancer Congr 1974, 3, 596
39. DeLENA M, BRAMBILLA C, MORABITO A, BONADONNA G, Adriamycine plus vincristine compared to and combined with cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil for advanced breast cancer Cancer 1975, 35, 1108
40. JONES S, DURIE B, SALMON S, Combination chemotherapy with adriamycine and cyclophosphamide for advanced breast cancer Cancer 1975, 36, 90
41. KAPLAN E, MEIER P, Nonparametric estimation from incomplete observations  
J Am Stat Assoc 1958, 53, 457
42. CUTLER S, EDERER F, Maximum utilisation of the life table method in analyzing survival  
J Chron Dis 1958, 8, 699

43. GEHAN E, Estimating survival functions from the life table  
J Chron Dis 1969, 21, 629
44. GEHAN E, Statistical methods for survival times studies  
In: Cancer therapy, prognostic factors and criteria of  
response, p 7, edited by M.J. Staquet, Raven Press New York  
1975
45. GEHAN E, A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily  
singly censored samples  
Biometrika 1965, 52, 203
46. MANTEL N, Ranking procedures for arbitrarily restricted  
observations  
Biometrics 1967, 23, 65
47. Correcting the calcium  
Editorial B M J I, 1977, 598
48. KOENDERS A, Estradiol and progesterone receptors in experimen-  
tal and human breast tumors  
Dissertatie Nijmegen 1979

VERGELIJKING VAN ANAMNESTISCHE EN KLINISCHE GEGEVENS VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, BIJ WIE WEL OF GEEN ONDERZOEK NAAR DE AANWEZIGHEID VAN RECEPTOREN VOOR OESTRADIOL IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT

In paragraaf 4 van hoofdstuk II werd reeds opgemerkt, dat slechts bij 111 van de 180 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom onderzoek naar oestradiol-receptor-(ER) activiteit in tumorweefsel kon worden verricht. De conclusies van het onderzoek naar de klinische betekenis van ER activiteit in tumorweefsel van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom kunnen pas van toepassing zijn op het gehele patientenbestand, indien de groep patienten bij wie dit onderzoek werd verricht, niet verschilt van de groep waarin dit onderzoek niet kon worden uitgevoerd. Daarom worden in dit hoofdstuk een aantal belangrijke anamnestiche en klinische kenmerken van beide patientengroepen met elkaar vergeleken. Ook wordt nagegaan of de groep van 180 patienten vergelijkbaar is met patientenseries uit de literatuur.

De volgende gegevens worden besproken:

- § 1 Leeftijd en menopauzestatus van de patienten bij de initiële diagnose en ten tijde van detectie van metastasen van het mammacarcinoom
- § 2 Uitbreiding van de primaire tumor bij de initiële diagnose van het mammacarcinoom
- § 3 Behandeling van de primaire tumor
- § 4 Het ziektevrige interval
- § 5 De duur van het ziektevrige interval in relatie tot de wijze van initiële behandeling
- § 6 De localisatie van metastasen, de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte en het voorkomen van hypercalcaemie
- § 7 Overzicht van de systeem-anti-tumorbehandelingswijzen, die bij deze patienten werden toegepast



§ 8 Overlevingsduur van de patienten, gerekend vanaf de herkenning van metastasen

§ 1 LEEFTIJD EN MENOPAUZESTATUS VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

In tabel III - 1 is de leeftijdsverdeling van alle patienten ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom weergegeven. Tevens zijn de leeftijdsverdelingen van patienten bij wie wel of geen ER bepaling in tumorweefsel werd verricht, aangegeven. Tussen deze beide groepen patienten wordt geen statistisch significant verschil in leeftijdsverdeling gevonden.

Tabel III - 1. LEEFTIJDVERDELING VAN DE PATIENTEN TEN TIJDE VAN DE DIAGNOSE GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

leeftijd jaren	alle patienten		ER bekend		ER onbekend	
	n	%	n	%	n	%
< 30	2	1.1	2	1.8	0	0
31 - 40	14	7.8	11	9.9	3	4.4
41 - 50	49	27.2	30	27.0	19	27.5
51 - 60	57	31.7	38	34.3	19	27.5
61 - 70	36	20.0	21	18.9	15	21.8
71 - 80	22	12.2	9	8.1	13	18.8
alle leef- tijden	180	100.0	111	100.0	69	100.0

$\chi^2 = 7.720$ , aantal vrijheidsgraden = 5,  $p > 0.1$

Uit tabel III - 2 valt op te maken dat de gemiddelde en de mediane leeftijden bij de primaire diagnose van de patienten in beide groepen ongeveer gelijk waren.

Tabel III - 2. GEMIDDELDE LEEFTIJD, MEDIANE LEEFTIJD EN UITERSTE  
 WAARDEN, TEN TIJDE VAN DE DIAGNOSE VAN DE PRIMAIRE TUMOR

	alle patienten n = 180	ER bekend n = 111	ER onbekend n = 69
gemiddelde			
leeftijd (jaren)	52.9	52.1	54.4
± SD	10.6	10.7	10.7
mediane			
leeftijd (jaren)	53.0	52.0	53.0
range (jaren)	24 - 76	24 - 76	36 - 75
p Wilcoxon			> 0.1

Evenmin worden wezenlijke verschillen gevonden tussen de leeftijden van deze patienten ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom (tabel III - 3).

Tabel III - 3. GEMIDDELDE LEEFTIJD, MEDIANE LEEFTIJD EN UITERSTE  
 WAARDEN TEN TIJDE VAN DE DETECTIE VAN METASTASEN

	alle patienten n = 180	ER bekend n = 111	ER onbekend n = 69
gemiddelde			
leeftijd (jaren)	55.6	54.3	57.8
± SD	10.9	10.7	11.1
mediane			
leeftijd (jaren)	56.0	54.0	57.0
range (jaren)	25 - 79	25 - 76	39 - 79
p Wilcoxon			> 0.1

Tabel III - 4 geeft informatie over de menopauzestatus van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom ten tijde van de primaire diagnose.

Tabel III - 4. MENOPAUZESTATUS TEN TIJDE VAN DE DIAGNOSE PRIMAIR MAMMACARCINOOM

	alle patienten		ER bekend		ER onbekend	
	n	%	n	%	n	%
premenopauzaal	82	45.5	54	48.6	28	40.6
postmenopauzaal	95	52.8	55	49.5	40	58.0
menopauzestatus onbekend	3	1.7	2	1.9	1	1.4
totaal	180	100.0	111	100.0	69	100.0

$$\chi^2 = 1.212, \text{ aantal vrijheidsgraden} = 2, p > 0.1$$

Er werd geen statistisch significant verschil in menopauzestatus tussen beide groepen patienten waargenomen.

De volgende tabel geeft informatie over de menopauzestatus van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom ten tijde van detectie van metastasen. Hieruit blijkt dat ook geen significant verschil in menopauzestatus tussen beide patientengroepen werd gevonden ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom.

Tabel III - 5. MENOPAUZESTATUS TEN TIJDE VAN DE DIAGNOSE GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

	alle patienten		ER bekend		ER onbekend	
	n	%	n	%	n	%
premenopauzaal	59	32.8	41	36.9	18	26.1
postmenopauzaal	120	66.7	70	63.1	50	72.5
menopauzestatus						
onbekend	1	0.5	-	-	1	1.4
totaal	180	100.0	111	100.0	69	100.0

$\chi^2 = 3.700$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p > 0.1$

#### COMMENTAAR

De leeftijdsverdeling van de hier besproken 180 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom komt goed overeen met die van ruim 900 patienten uit de AMA studie uit 1960 (5). De gemiddelde of mediane leeftijd ten tijde van de diagnose van het mammacarcinoom (tabel III - 2) bedroeg bij de patienten uit dit proefschrift ongeveer 53.0 jaren. In een aantal gepubliceerde studies varieert deze van 52.3 tot 56.4 jaren (MAUSNER et al, 1969, 6; DENNIS et al, 1975, 7; FISHER et al, 1977, 8; FISHER et al, 1977, 9; VALAGUSSA, 1978, 10).

Uit gegevens van onder andere PETERS (1968, 11) en MUELLER et al (1978, 12) blijkt, dat de kans om te sterven aan directe gevolgen van het mammacarcinoom het grootst is voor patienten die bij de *initiele* diagnose van deze ziekte ouder dan zestig jaar zijn. Op grond hiervan zou men kunnen verwachten dat de gemiddelde of mediane leeftijd ten tijde van de *initiële* diagnose mammacarcinoom voor patienten met een inmiddels gemetastaseerde ziekte hoger is dan die van alle patienten met een primair mammacarcinoom. Uit onze gegevens over de leeftijd ten tijde van de *initiële* diagnose bij patienten die allen metastasen ontwikkelden en de genoemde litera-

tuurgegevens over de leeftijd van alle patienten met een primair mammacarcinoom, komt dit verwachte verschil niet tot uitdrukking. De verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat in de oudere patientengroep meer sterfte door andere oorzaken dan het mammacarcinoom optreedt (Vademecum gezondheidsstatistiek Nederland 1977, 13).

Het aantal premenopauzale patienten ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom bedroeg in dit materiaal 59 van 180 (32.8 %). Als men dit getal corrigeert voor het aantal patienten die bij de eerste behandeling een zogenaamde profylactische ovariectomie ondergingen (zie tabel II - 4, Hoofdstuk II) dan wordt de frekwentie 35.1 % (59 van 168 patienten). Deze getallen komen goed overeen met die van CUTLER et al (1970, 4), bij wie het aantal premenopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom 209 van 640 (32.7 %) bedroeg. Het percentage premenopauzale patienten ten tijde van de initiële diagnose van het mammacarcinoom was 45.5 %. Dit getal komt overeen met dat, wat men uit de gegevens van CUTLER (1970, 4) betreffende patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom kan berekenen (43.4 %). In de literatuur vindt men voor alle patienten met een primair mammacarcinoom — dus zowel die, welke wel als die welke niet zullen metastaseren — een lager percentage premenopauzale vrouwen, variërend van 27.8 % tot 40 % (MAUSNER et al, 1969, 6; FISHER et al, 1977, 8; FISHER et al, 1977, 9; VALAGUSSA, 1978, 10).

Op grond van deze literatuurgegevens en de bevindingen van tabel III - 4 lijkt het er op, dat premenopauzale patienten met een mammacarcinoom een grotere kans zouden hebben om metastasen te krijgen dan postmenopauzale patienten. Maar dan moet men ook hier weer rekening houden met de toenemende sterfte aan andere oorzaken dan het mammacarcinoom in de oudere leeftijdsqroepen. Uit studies van onder andere McMAHON et al (1968, 14) en VALAGUSSA et al (1978, 10) blijkt dan ook dat de kans dat het mammacarcinoom recidiveert voor premenopauzale patienten zeker niet groter is dan voor postmenopauzale patienten.

## SAMENVATTING

De leeftijdsverdeling en de menopauzestatus van de patienten

met een gemetastaseerd mammacarcinoom uit dit onderzoek komen overeen met die van grote patientenseries uit de literatuur. De 111 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom bij wie onderzoek naar ER in het tumorweefsel werd verricht, mogen voor wat betreft deze klinische gegevens representatief genoemd worden voor alle 180 onderzochte patienten.

## § 2 UITBREIDING EN LOCALISATIE VAN DE PRIMAIRE TUMOR

In tabel III - 6 is de uitbreiding van de primaire tumor volgens de in hoofdstuk II, § 5.3. besproken indeling weergegeven.

Tabel III - 6. UITBREIDING VAN DE PRIMAIRE TUMOR TEN TIJDE VAN INITIELE THERAPIE BIJ PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMA-CARCINOOM

	alle patienten		ER bekend		ER onbekend	
	n	%	n	%	n	%
T3, T4, en/of positieve okselklieren	98	54.4	60	54.1	38	55.1
T1, T2, en negatieve okselklieren	24	13.3	12	10.8	12	17.4
T1, T2 en oksel- klierstatus onbekend	19	10.6	13	11.7	6	8.7
te weinig gegevens	10	5.6	4	3.6	6	8.7
M1	29	16.1	22	19.8	7	10.1
totaal	180	100.0	111	100.0	69	100.0

$$\chi^2 = 6.221, \text{ aantal vrijheidsgraden} = 4, p > 0.1$$

De tabel laat zien, dat de primaire stadiëring in de groep patienten bij wie metingen van de ER activiteit in tumorweefsel kon worden verricht, niet wezenlijk verschilde van die in de ER onbekende groep.

In tabel III - 7 wordt onderscheid gemaakt tussen lateraal en mediaal c.q. centraal gelocaliseerde mammatumoren in beide patientengroepen. Ook deze tabel laat geen significante verschillen in primaire localisatie van het mammacarcinoom tussen de groepen patienten bij wie wel of geen ER bepaling in tumorweefsel werd verricht, zien. Lateraal en mediaal of centraal gelocaliseerde primaire tumoren zijn ongeveer gelijk verdeeld.

Tabel III - 7. LOCALISATIE VAN DE PRIMAIRE TUMOR, INGEDEELD NAAR LATERAAL EN MEDIAAL OF CENTRAAL, BIJ PATIENTEN MET EEN GEMETASTEERD MAMMACARCINOOM

	alle patienten		ER bekend		ER onbekend	
	n	%	n	%	n	%
lateraal	62	49.2	39	51.0	23	47.0
mediaal of centraal	64	50.8	38	49.0	26	53.0
localisatie onbekend	54		34		20	
totaal	180		111		69	

$\chi^2 = 0.221$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p > 0.1$

In paragraaf 3.3. van hoofdstuk IV zal de localisatie van het mammacarcinoom in de linker of rechter borst nog ter sprake komen.

#### COMMENTAAR

Zoals reeds werd beschreven in paragraaf 5 van hoofdstuk II, is de initiële tumorstadiëring zoals die hier wordt gebruikt,

onvolledig. Duidelijk is, dat het aantal patiënten met een initiëel reeds uitgebreid mammacarcinoom de grootste groep vormen. Nochtans was bij iets meer dan 10 % van de patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom de initiële tumoruitbreiding beperkt. Het is uit de literatuur bekend dat een niet onaanzienlijk aantal patiënten met een op grond van de locale tumoruitbreiding schijnbaar goede prognose toch metastasen krijgen (FISHER et al, 1969, 15; HAAGENSEN, 1971, 16; FISHER et al, 1975, 17; VALAGUSSA et al, 1978, 3).

Het aantal lateraal of mediaal en centraal in de borst gelocaliseerde mammacarcinomen is in dit materiaal ongeveer gelijk verdeeld. In de literatuur vindt men voor lateraal in de mamma gelocaliseerde tumoren percentages van 39 tot 60 % (HAAGENSEN, 1971, 16; VALAGUSSA et al, 1978, 3). Overigens lijkt de prognostische betekenis van de localisatie van het mammacarcinoom in de borst niet erg groot (HAAGENSEN 1971, 16; FISHER et al, 1969, 18).

## SAMENVATTING

In overeenstemming met literatuurgegevens bleek dat de primaire tumor bij de meeste patiënten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom reeds uitgebreid was. Dit gold zowel voor de patiënten bij wie wel als de patiënten bij wie geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht. Ook de localisatie van de primaire tumor in de mamma was in beide patientengroepen vergelijkbaar, terwijl voor alle patiënten geldt dat deze localisatie in overeenstemming was met gegevens hierover uit de literatuur.

## § 3 BEHANDELING VAN DE PRIMAIRE TUMOR

In tabel III - 8 staat weergegeven hoe de patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom voor hun initiële tumor werden behandeld. Uit de gegevens van tabel III - 8 blijkt dat patiënten bij wie wel een ER onderzoek in tumorweefsel werd verricht, als initiële behandeling significant vaker een ablatio mammae ondergingen, dan de patiënten met onbekende ER activiteit in het tumorweefsel ( $\chi^2 = 9.178$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p < 0.01$ ).



Tabel III - 8. BEHANDELING VAN DE PRIMAIRE TUMOR IN DE GROEP  
 PATIENTEN BIJ WIE WEL OF GEEN ER ONDERZOEK IN TUMORWEEFSEL WERD  
 VERRICHT

	alle patienten		ER bekend		ER onbekend	
	n	%	n	%	n	%
amputatie + bestraling	50	] 39.4	18	] 28.8	32	] 56.5
amputatie	21		14		7	
ablatie + bestraling	58	] 34.5	43	] 40.6	15	] 24.6
ablatie	4		2		2	
alleen bestraling	18	10.0	12	10.8	6	8.7
geen primaire be- handeling wegens reeds aanwezige me- tastasen op afstand	29	16.1	22	19.8	7	10.2
totaal	180	100.0	111	100.0	69	100.0

$$\chi^2 = 20.865, \text{ aantal vrijheidsgraden} = 5, p < 0.01$$

De verklaring voor het gevonden verschil in toegepaste initiële behandeling is eenvoudig. In het begin der zeventiger jaren werd op de heelkundige afdeling van het St. Radboudziekenhuis een protocolwijziging voor de primaire behandeling van patienten met een mamma-carcinoom ingevoerd, waardoor het aantal amputaties in deze kliniek relatief sterk afnam ten gunste van de ablatio mammae.

Met name werd bij patienten met mediaal of centraal in de borst gelocaliseerde tumoren steeds een ablatio mammae verricht, terwijl voor lateraal in de mamma gelocaliseerde tumoren de uitgebreidheid van de ingreep afhankelijk was van de pathologisch-anatomische bevindingen van een vooraf verrichte infraclaviculaire lymfeklierbiopsie. Indien één van de okseltopklieren tumorweefsel bevatte, werd een ablatio mammae verricht. Tenslotte werden sinds 1971 in

dit instituut patiënten met een mammatumor die geclassificeerd werd als T3 of T4 (TNM classificatie), in principe niet geopereerd, doch primair bestraald. (Inmiddels werd deze werkwijze weer herzien).

Naast deze verandering van protocol in het St. Radboudziekenhuis ten gunste van de ablatio mammae blijkt er ook nog een absolute en relatieve toeneming te zijn van het aantal patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, die in dit ziekenhuis werden geopereerd. In de jaren 1973 tot en met 1977 waren 47 van de in totaal 79 primair behandelde patiënten (= 60.3 %) in het St. Radboudziekenhuis geopereerd en in de jaren daarvoor slechts 12 van de in totaal 54 patiënten (= 22.2 %).

Uit deze gegevens blijkt dat in de loop der jaren steeds meer patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom primair behandeld werden middels een ablatio mammae. Het onderzoek naar ER activiteit in tumorweefsel van deze patiënten werd pas vanaf 1974 systematisch uitgevoerd en zal dus vaker zijn verricht bij patiënten die initiëel een ablatio mammae ondergingen. Het is daarbij onwaarschijnlijk dat het verschil in primaire behandelingswijze van de patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met bekende of onbekende ER activiteit in het tumorweefsel veroorzaakt is door een selectie welke de representativiteit van de ER bekende groep patiënten geweld aan zou doen.

#### COMMENTAAR

Over de betekenis van de primaire behandeling van het mammacarcinoom voor het verdere verloop van de ziekte bestaat weinig eenstemmigheid (HAAGENSEN, 1973, 19). In 1971 werd door FISHER et al een onderzoek gestart om na te gaan of andere primaire behandelingswijzen dan radicale mamma-amputatie betere of slechtere resultaten gaven. Bij een evaluatie van dit onderzoek, drie jaren nadat de 'trial' werd gesloten, was het uiteindelijke behandelingsresultaat in alle groepen nog hetzelfde (FISHER et al, 1977, 8).

In paragraaf 5 zal worden nagegaan of bij de patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom uit dit onderzoek de duur van het ziektevrije interval afhankelijk is geweest van de initiële behandelingswijze. Dit bleek niet het geval te zijn.

In de laatste jaren werd bij de patienten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom als initiële behandeling significant vaker een ablatie dan een amputatie van de mamma verricht. In dezelfde periode werd systematisch onderzoek naar ER activiteit in het tumorweefsel van deze patienten ingevoerd. Het is dus begrijpelijk dat patienten van wie de ER activiteit in tumorweefsel bekend is vaker een ablatio mammae ondergingen dan zij bij wie dit onderzoek niet kon worden uitgevoerd.

### § 4 DE DUUR VAN HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL

Van de 180 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom hadden er 29 (16.1 %) reeds metastasen bij de primaire diagnose.

De mediane duur van het ziektevrije interval van de overige 151 patienten bedroeg 22 maanden. Voor de groep patienten, bij wie geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, was dit 27.5 maanden en voor de groep met bekende ER activiteit 19 maanden ( $p$  Wilcoxon  $< 0.05$ ). Het percentage patienten zonder ziektevrij interval was in beide groepen niet significant verschillend (10.1 % respectievelijk 19.8 %). De gegevens staan op de volgende bladzijde in tabel III - 9 bijeen.

Het verschil in de duur van het ziektevrije interval tussen beide groepen patienten wordt inzichtelijk als rekening wordt gehouden met de jaren waarin de patienten voor haar primaire carcinoom werden behandeld. Immers, uit § 3 bleek dat op grond van de datum, waarop de ER bepaling operationeel werd, de primaire behandelingsdata voor de patienten uit de ER bekende groep gemiddeld later waren dan die voor de ER onbekende groep. In tabel III - 10 zijn de patienten verdeeld naar de jaren waarin zij haar primaire behandeling kregen.

Tabel III - 9. MEDIANE DUUR VAN HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL (MAANDEN) VAN DE PATIENTEN BIJ WIE WEL OF GEEN ONDERZOEK NAAR DE ER ACTIVITEIT IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT

	alle patienten		ER bekend		ER onbekend		
	n	%	n	%	n	%	
geen ziektevrij interval	29	16.1	22*	19.8	7*	10.1	
wel ziektevrij interval	151	83.9	89*	80.2	62*	89.9	
mediane duur	22		19		27.5		
range	2 - 360		2 - 168		2 - 360		
p Wilcoxon						< 0.05	

\*  $\chi^2 = 2.27$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

Tabel III - 10. MEDIANE DUUR VAN HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL (MAANDEN) VAN DRIE ONDERSCHIEDEN GROEPEN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, BIJ WIE WEL OF GEEN ONDERZOEK NAAR DE ER ACTIVITEIT IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT

primaire behandeling	voor 1971		1971, 1972, 1973		na 1973	
	ER bekend	ER onbekend	ER bekend	ER onbekend	ER bekend	ER onbekend
aantal patienten*	18	21	25	24	46	17
mediane duur	72	72	22	24.5	11.5	15
range	12-360	12-168	5-60	5-72	2-31	2-36
p Wilcoxon	> 0.1		> 0.1		> 0.1	

\*  $\chi^2 = 9.062$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p < 0.02$

Tabel III - 10 laat zien dat de aantallen patiënten van de oudste groepen (1973 en vroeger) gelijkelijk over de ER bekende en ER onbekende categorieën verdeeld zijn. Voor het jongste cohort (na 1973) geldt evenwel dat daarin het aantal patiënten met ER bekende tumoren veel groter is. Binnen de onderscheiden perioden bleek de duur van het ziektevrrije interval tussen de groepen patiënten met ER positieve of ER negatieve tumoren niet significant te verschillen.

Uit deze gegevens volgt dat het verschil in de duur van het ziektevrrije interval tussen de groepen patiënten, bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit werd verricht, veroorzaakt wordt door het verschil in de aantallen patiënten van beide groepen die in de jaren na 1973 primair werden behandeld.

#### COMMENTAAR

Er was een significant verschil in de duur van het ziektevrrije interval tussen de groepen patiënten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit werd verricht.

De verklaring hiervoor is, dat van de groep patiënten bij wie onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, het aantal patiënten dat vanaf 1974 voor haar primaire carcinoom werd behandeld, groter was dan dat van de ER onbekende groep. Uit tabel III - 10 blijkt, dat de hierdoor ontstane selectie het meest uitgesproken is voor de groep patiënten bij wie geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd gedaan.

Het is uit de analyse van de duur van het ziektevrrije interval wel duidelijk, dat bij vergelijking van deze parameter tussen twee patientengroepen een nauwkeurige omschrijving van de samenstelling van deze groepen vereist is. Dit moge ook blijken uit de grote verschillen in de mediane duur van het ziektevrrije interval van groepen patiënten uit enkele literatuurstudies. Uit de gegevens van CUTLER et al (1969, 20) kan berekend worden, dat de mediane duur van het ziektevrrije interval van een grote groep patiënten 24 maanden bedroeg. In een recente studie van KARABALI - DALAMAGA et al (1978, 21) bleek dat bij 50 % van 365 patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, de ziekte binnen 15 maanden na de primaire

behandeling al gerecidiveerd was.

Het percentage patienten dat bij de initiële diagnose mammacarcinoom reeds metastasen had, verschilde tussen beide groepen niet significant. Voor alle patienten uit het eigen onderzoek was dit 16.1 %. Dit komt precies overeen met de gegevens van CUTLER et al (1969, 20), die vonden dat van 888 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, er 143 geen ziektevrij interval hadden (16.1 %).

## SAMENVATTING

De duur van het ziektevrije interval was voor de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom bij wie geen onderzoek naar de ER activiteit in tumorweefsel kon worden verricht, significant langer dan bij de groep patienten bij wie dit onderzoek wel was gedaan.

Dit verschil is verklaarbaar, doordat bij de patienten die voor haar primaire tumor behandeld werden in de periode 1974 - 1977, veel vaker wel dan geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel plaats vond. Om deze reden is vooral bij de groep patienten bij wie geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel plaats vond, sprake van selectie ten gunste van patienten met een lang ziektevrij interval. Overigens is de mediane duur van het ziektevrije interval van alle patienten uit het eigen onderzoek in orde van grootte van die van patienten uit enkele grote literatuurstudies. De aantallen patienten in beide groepen bij wie de ziekte bij de primaire diagnose reeds gemetastaseerd was, verschilden onderling niet significant. Dit percentage was in onze gehele groep patienten gelijk aan dat, opgegeven in de literatuur.

## § 5 DE DUUR VAN HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL IN RELATIE TOT DE WIJZE VAN INITIELE BEHANDELING VAN HET MAMMACARCINOOM

In verband met het in een van de vorige paragrafen gesignaleerde significante verschil in primaire chirurgische benadering middels ablatie of amputatie tussen de patienten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in tumorweefsel werd verricht,

is nog nagegaan of dit verschil in chirurgische aanpak van invloed is geweest op de mediane duur van het ziektevrije interval. Tabel III - 11 toont dat de mediane duur van het ziektevrije interval in de groep patienten die primair middels amputatie (met of zonder nabestraling) werden behandeld 25 maanden bedroeg, terwijl dit in de groep patienten bij wie de primaire behandeling bestond uit de meer conservatieve ablatie, gevolgd door nabestraling, 22.5 maanden was.

Tabel III - 11. MEDIANE DUUR VAN HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, BIJ WIE ALS INITIELE THERAPIE EEN AMPUTATIO MAMMAE, AL OF NIET GEVOLGD DOOR RADIOTHERAPIE, OF EEN ABLATIO MAMMAE GEVOLGD DOOR RADIOTHERAPIE WERD VERRICHT

	amputatie plus bestraling	amputatie	ablatie plus bestraling
aantal patienten	50	21	58
mediane duur van ziektevrij interval (maanden)	25	25	22.5
range (maanden)	2 - 360	5 - 168	2 - 166
p Wilcoxon		> 0.1	> 0.1

#### COMMENTAAR

Deze gegevens laten zien, dat de genoemde verschillende initiële behandelingswijzen geen grote invloed hebben uitgeoefend op de duur van het ziektevrije interval van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Dit ondanks het feit, dat bij een groot deel van de patienten bij wie een beperkte chirurgische ingreep werd verricht, zeker geen sprake was van een wat betreft de prognose gunstige tumorstadiering (zie § 3). FISHER et al (1977, 8) kwamen tot dezelfde conclusie.

Al deze gegevens steunen de veronderstelling, dat de prognose van een patiënte met een mammacarcinoom, die volgens een van de gangbare methoden initiëel wordt behandeld, vrijwel uitsluitend afhangt van het type en/of de uitbreiding van de primaire tumor of van moeilijker te omschrijven afweermogelijkheden van de patiënte (PATEY et al, 1948, 22; FORREST, 1974, 23; FISHER, 1977, 9; VALAGUSSA, 1977, 10; MEYER et al, 1978, 24).

## SAMENVATTING

De mediane duur van het ziektevrjje interval van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom lijkt niet afhankelijk te zijn van de toegepaste initiële behandelingswijze.

### § 6 DE LOCALISATIE VAN DE METASTASEN, HET VOORKOMEN VAN HYPERCALCIAEMIE EN DE UITGEBREIDHEID VAN DE GEMETASTASEERDE ZIEKTE

In 6.1. worden de belangrijkste localisaties van de metastasen van de patienten met een mammacarcinoom, bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in tumorweefsel werd verricht, met elkaar vergeleken (zie ook hoofdstuk II, § 3). Daarbij zal het metastaseringspatroon bij de eerste klinische diagnose en in het eindstadium van de gemetastaseerde ziekte worden onderzocht. De frekwentie van voorkomen van hypercalciaemie (zie ook hoofdstuk II, § 3) wordt ook in deze paragraaf besproken, omdat er bij patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom een duidelijke relatie is tussen de aanwezigheid van skeletmetastasen en het voorkomen van tumorhypercalciaemie.

In 6.2. zal de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte ten tijde van de diagnose van metastasen bij de patienten uit beide groepen besproken worden.

#### 6.1. DE LOCALISATIE VAN DE METASTASEN EN HET VOORKOMEN VAN HYPERCALCIAEMIE

In tabel III - 12 zijn de belangrijkste localisaties van de



metastasen bij patienten bij wie wel of geen ER bepaling in tumorweefsel werd verricht, weergegeven. Daarbij is uitgegaan van de situatie bij de eerste klinische diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom.

Tabel III - 12. LOCALISATIE VAN METASTASEN BIJ PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM BIJ WIE WEL OF GEEN ER BEPALING IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT. SITUATIE TEN TIJDE VAN DE DETECTIE VAN METASTASEN

belangrijkste localisatie	totaal		ER bekend		ER onbekend	
	n	%	n	%	n	%
weke delen	44	24.5	33	29.7	11	6.0
skelet	51	28.3	29	26.1	22	31.9
'viscera'	85	47.2	49	44.2	36	52.1
alle patienten	180	100.0	111	100.0	69	100.0

$\chi^2 = 4.388$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p > 0.1$

Het totale aantal patienten met skeletmetastasen, ongeacht de aanwezigheid van andere tumorlocalisaties, bedroeg ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom 88 (48.9 %), waarvan 50 maal bij patienten bij wie wel en 38 maal bij patienten bij wie geen onderzoek naar de ER activiteit in tumorweefsel werd verricht (45.0 % en 55.1 % respectievelijk).

Bij 20 van de 180 patienten (11 %) kwam in de onderzoeksperiode minstens eenmaal een hypercalcaemie voor. Dat was bij 14 van de patienten bij wie wel en bij 6 van de patienten bij wie geen onderzoek naar de ER activiteit in tumorweefsel werd verricht ( $\chi^2 = 0.324$ ,  $p > 0.1$ ).

Patienten met viscerale metastasen worden in de volgende tabel nog onderverdeeld in patienten met hersenmetastasen of uitgebreide levermetastasen.

Tabel III - 13. UITZAAIINGEN IN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL OF UITGEBREIDE LEVERMETASTASEN BIJ DE PATIENTEN BIJ WIE WEL OF GEEN ER BEPALING IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT. SITUATIE TEN TIJDE VAN DE DETECTIE VAN METASTASEN

localisatie	aantal patienten		ER bekend		ER onbekend	
	n	%	n	%	n	%
centrale zenuwstelsel	6	3.3	4	3.6	2	3.0
lever	13	7.2	9	8.1	4	5.7
andere localisaties	161	89.5	98	88.3	63	91.3
totaal	180	100.0	111	100.0	69	100.0

$\chi^2 = 0.421$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p > 0.1$

De vrij kleine verschillen tussen beide groepen in frekwenties van localisaties van metastasen zijn statistisch niet significant, zodat wat betreft het metastaseringspatroon op het moment van detectie van metastasen de groep patienten, bij wie onderzoek naar ER activiteit in tumorweefsel werd verricht, ten opzichte van de hele groep patienten niet geselecteerd is. Hetzelfde geldt voor het aantal patienten die een hypercalcaemie kregen.

De nu volgende gegevens betreffen de patienten die in de observatieperiode aan directe gevolgen van het gemetastaseerde mammacarcinoom overleden zijn. In tabel III - 14 zijn de belangrijkste localisaties van de metastasen op het moment van overlijden weer gegeven.

Tabel III - 14. BELANGRIJKSTE LOCALISATIE VAN METASTASEN BIJ DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM BIJ WIE WEL OF GEEN ONDERZOEK NAAR DE ER ACTIVITEIT IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT. SITUATIE OP HET MOMENT VAN OVERLIJDEN

belangrijkste localisatie	totaal		ER bekend		ER onbekend	
	n	%	n	%	n	%
weke delen	2	2.5	2	4.1	-	-
skelet	7	9.1	3	6.1	4	14.3
viscera	68	88.4	44	89.8	24	85.7
alle patienten	77	100.0	49*	100.0	28**	100.0

$\chi^2 = 2.482$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p > 0.1$

\* obductiegegevens bij 21 patienten

\*\* obductiegegevens bij 12 patienten

Uit deze tabel blijkt dat bij bijna 90 % van de patienten uit beide groepen op het moment van overlijden viscerale metastasen konden worden aangetoond. Skeletmetastasen, ongeacht andere localisaties werden bij in totaal 52 van de 77 overleden patienten aangetoond (67.5 %). Voor de patienten uit de ER bekende groep was dit 69.4 % en voor de patienten uit de ER onbekende groep 64.3 % ( $\chi^2 = 0.043$ ,  $p > 0.1$ ). Meestal, maar niet altijd, zijn orgaanlocalisaties de belangrijkste bijdrage aan de doodsoorzaak geweest. In tabel III - 15 is de tumorlocalisatie, die het meest heeft bijgedragen tot de dood van de patienten, weergegeven.

Tabel III - 15. LOCALISATIE VAN METASTASEN INGEDEELD NAAR DE BELANGRIJKSTE BIJDRAGE AAN DE DOODSOORZAAK BIJ DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM BIJ WIE WEL OF GEEN ONDERZOEK NAAR DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT

localisatie	overleden patienten		ER bekend		ER onbekend	
	n	%	n	%	n	%
weke delen	6	7.8	5	10.2	1	3.6
skelet	13	16.9	8*	16.3	5**	17.9
longen, medias- tinum, lymfangi- tis carcinomatosa, pleuritis en peri- carditis carcino- matosa	17	22.0	13	26.5	4	14.3
centrale zenuw- stelsel	14	18.2	8	16.3	6	21.4
lever, peritoneum	15	19.5	10	20.5	5	17.8
diffuse viscerale metastasen	12	15.6	5	10.2	7	25.0
totaal	77	100.0	49	100.0	28	100.0

$\chi^2 = 5.058$ , aantal vrijheidsgraden = 5,  $p > 0.1$

\* 3 patienten ten gevolge van tumorhypercalcaemie

\*\* 1 patiente ten gevolge van tumorhypercalcaemie

Tumorhypercalcaemie werd bij 15 van de 77 overleden patienten waargenomen (19.5 %) en bij 4 patienten was deze complicatie de oorzaak van de dood.

In de beginfase van de gemetastaseerde ziekte bleken geen belangrijke verschillen te bestaan wat betreft de belangrijkste localisatie van metastasen tussen beide groepen patienten. Viscerale metastasen werden bij 47.2 % van de patienten gevonden. MOORE et al (1967, 26) vonden dat bij 40.6 % van 192 patienten bij het begin van de gemetastaseerde ziekte viscerale metastasen aanwezig waren. Uit de gegevens van SMALLEY et al (1976, 27) kan eenvoudig berekend worden dat dit percentage 47 bedroeg. Uit de laatstgenoemde studie bleek eveneens dat de percentages patienten met metastasen in weke delen of skelet als belangrijkste localisaties in overeenstemming waren met onze gegevens.

Uitzaaiingen in het centrale zenuwstelsel en in de lever werden ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom bij 3.3 % respectievelijk 7.2 % van de patienten aangetoond. Uit de gegevens van CUTLER et al (1969, 20) valt te lezen dat 3.8 % respectievelijk 10.6 % van totaal 725 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, ten tijde van deze diagnose, centrale zenuwstelsel- respectievelijk levermetastasen hadden. Het percentage patienten in onze serie met skeletmetastasen, ongeacht andere localisaties, bedroeg aan het begin van de gemetastaseerde ziekte 48.9 %. MOORE et al (1967, 26) vonden hiervoor 34 % en CUTLER et al (1969, 20) 51.1 %.

Van de inmiddels overleden patienten hadden bijna 90 % in de eindfase van de ziekte viscerale metastasen. Dit is in overeenstemming met gegevens die door HAAGENSEN (1971, 16) en VIADANA et al (1973, 28) werden verzameld. VALAGUSSA et al (1977, 10) vonden dat 94 % van de patienten met een locoregionaal tumorrecidief binnen 10 jaren viscerale metastasen hadden.

Ook skeletmetastasen worden in de eindfase van de ziekte frekwent gevonden (eigen serie 67.5 %, VIADANA et al (1973, 28) ongeveer 70 %).

Tumorhypercalcaemie komt vrij vaak bij patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom voor. In de serie van KENNEDY et al (1955, 29) hadden 12 % van de patienten minstens één periode met hypercalcaemie. GALASKO et al (1971, 30) geeft een percentage van 14 % op. Van de 77 overleden patienten uit dit onderzoek hadden 15 een periode met hypercalcaemie (19.4 %).

Bij patienten met een mammacarcinoom is hypercalcaemie bijna altijd een direct gevolg van lytische botmetastasen. De aandoening gaat dan ook gepaard met een verhoogde calciumuitscheiding in de urine (NORDIN et al, 1969, 31; PAK et al, 1974, 32; SCHUSSLER et al, 1972, 33; BEEEX et al, nog niet gepubliceerde waarnemingen). Slechts zelden wordt hypercalcaemie bij patienten met een mammacarcinoom veroorzaakt door osteolytische factoren die door de tumor worden afgescheiden, in afwezigheid van manifeste skeletmetastasen (pseudo-hyperparathyreoidie) (MAVLIGIT 1971, 34; LAFFERTY 1966, 35). Tenslotte is sedert de invoering van endocriene maatregelen bij patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom bekend, dat hierdoor soms een hypercalcaemie geïnduceerd kan worden (KENNEDY et al, 1955, 29; SWAROOP et al, 1973, 36). Ook bij behandeling met tamoxifen werd dit waargenomen (ENGELSMAN, 1978, 38; VELDHUIS, 1978, 39; TEATLE et al, 1978, 40; BEEEX et al, 1978, 41). Dit hoeft voor de prognose niet ongunstig te zijn (HALL, 1963, 37; ENGELSMAN, 1978, 38; eigen waarnemingen).

#### SAMENVATTING

De gegevens over de localisatie van metastasen en het voorkomen van tumorhypercalcaemie die in deze paragraaf werden beschreven, komen overeen met waarnemingen in de literatuur. De groepen patienten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, zijn wat betreft deze parameters niet wezenlijk verschillend.

#### *6.2. UITGEBREIDHEID VAN GEMETASTASEERDE ZIEKTE TEN TIJDE VAN DE DIAGNOSE GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM*

In § 3 van hoofdstuk II werd de wijze van classificering naar de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte uiteengezet. In tabel III - 16 zijn de resultaten van deze indeling voor de patienten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, weergegeven.

Tabel III - 16. UITGEBREIDHEID VAN DE GEMETASTASEERDE ZIEKTE TEN TIJDE VAN DE DIAGNOSE GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM BIJ DE PATIENTEN BIJ WIE WEL OF GEEN ONDERZOEK NAAR DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT

		alle patienten n = 180	ER bekend n = 111	ER onbekend n = 69
I	('een' localisatie)	55	35	20
II	('enkele' localisaties)	50	30	20
III	(uitgebreide metastasering)	56	33	23
	centrale zenuwstelsel	6	4	2
	uitgebreide levermetastasen	13	9	4

$\chi^2 = 0.705$ , aantal vrijheidsgraden = 4,  $p > 0.1$

Significante verschillen in de uitgebreidheid van de ziekte werden tussen beide groepen patienten niet aangetoond.

#### COMMENTAAR

De prognose van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom is slechter naarmate de ziekte meer uitgebreid is. Bovendien geldt dat patienten met uitzaaiingen in het centrale zenuwstelsel of met uitgebreide levermetastasen een bijzonder sombere levensverwachting hebben (zie voor literatuur § 3 van hoofdstuk II).

#### SAMENVATTING

De uitbreiding van de gemetastaseerde ziekte was bij de patienten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, ongeveer gelijk.

§ 7 OVERZICHT VAN DE SYSTEEM-ANTI-TUMORBEHANDELINGSWIJZEN, DIE BIJ DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM WERDEN TOEGEPAST

In hoofdstuk II, §6.3. werden behandelingswijzen van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom besproken. In deze paragraaf zal worden nagegaan of de patienten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, op vergelijkbare wijze werden behandeld. Dit is nodig omdat in de volgende paragraaf de overlevingsduur van beide patientengroepen ter sprake komt.

Bij het onderzoek naar toegepaste behandelingswijzen werd geen rekening gehouden met de volgorde van de toegepaste therapieën. In de tabellen worden alleen aantal en type van de toegepaste behandelingswijzen genoemd. Daarbij geldt steeds dat een ingestelde therapie adequaat moet zijn, dat wil zeggen, dat in geval van een ablatieve behandeling de ingreep volledig was, en dat bij medicamenteuze therapie de behandeling voldoende lang (minimaal 2 maanden) werd voortgezet.

Tabel III - 17 geeft een overzicht van de toegepaste behandelingswijzen van de bij eerste behandeling nog premenopauzale patienten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht.



Tabel III - 17. OVERZICHT VAN DE BEHANDELINGSPOGINGEN BIJ DE BIJ EERSTE THERAPIE NOG PREMENOPAUAZALE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, BIJ WIE WEL OF GEEN ONDERZOEK NAAR DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT

	alle patienten n = 59	ER bekend n = 41	ER onbekend n = 16
	aantal behandle- lingen	aantal behandle- lingen	aantal behandle- lingen
ovariectomie ± 5 FU	37	26	11
tamoxifen (premenopauze)	10	7	3
EE (postmenopauze)	2	2	0
tamoxifen (postmenopauze)	7	5	2
tamoxifen + 5 FU	17	13	4
tamoxifen + CMF	19	15	4
chemotherapie	25	19	6
totaal aantal behandelingen	117	87	30
gemiddeld per patiente	2.0	2.1	1.7
niet behandeld	2	-	2

$\chi^2 = 1.430$ , aantal vrijheidsgraden = 6,  $p > 0.1$

In de nu volgende tabel III - 18 wordt een overzicht gegeven van de behandelingswijzen bij alle postmenopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Dit zijn dan de patienten die bij de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom reeds postmenopauzaal

waren. Ook de patiënten met onbekende menopauzestatus zijn in deze tabel opgenomen.

Tabel III - 18. OVERZICHT VAN DE BEHANDELINGSPOGINGEN BIJ POSTMENO-PAUZALE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, BIJ WIE WEL OF GEEN ONDERZOEK NAAR DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT

	alle patiënten n = 105	ER bekend n = 61	ER onbekend n = 44
	aantal behande- lingen	aantal behande- lingen	aantal behande- lingen
EE <sub>2</sub>	27	16	11
tamoxifen	38	25	13
tamoxifen + 5 FU	41	26	15
tamoxifen + CMF	29	21	8
chemotherapie	61	37	24
totaal aantal behandelingen	196	125	71
gemiddeld per patiente	1.9	2.0	1.6
niet behandeld	16	9	7

$$\chi^2 = 1.501, \text{ aantal vrijheidsgraden} = 4, p > 0.1$$

Uit de twee tabellen blijkt, dat het gemiddelde aantal toegepaste therapieën bij de patiënten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht ongeveer gelijk is. Ook verder worden geen grote verschillen in behandelingswijzen van de patiënten uit beide groepen waargenomen. Met de volgorde van de toegepaste therapieën werd geen rekening gehouden.

Het percentage patiënten dat (nog) geen adequate behandelings-

poging kreeg, bedroeg voor de patienten bij wie onderzoek naar de ER activiteit in tumorweefsel werd verricht 8.1 %, en voor de patienten bij wie de ER status onbekend bleef 13.0 % (9 patienten van 111 en 9 patienten van 69 respectievelijk,  $\chi^2 = 0.668$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$ ).

Tenslotte is in tabel III - 19 weergegeven, hoeveel patienten voor hersen- of uitgebreide levermetastasen lokaal bestraald werden.

Tabel III - 19. RADIOTHERAPEUTISCHE BEHANDELING VAN LOCALISATIES IN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL EN UITGEBREIDE LEVERMETASTASEN BIJ PATIENTEN BIJ WIE WEL OF GEEN ER BEPALING IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT

localisatie	ER bekend			ER onbekend		
	n	behandeld	%	n	behandeld	%
centrale zenuwstelsel	9	3	33	4	1	25
lever	16	2	12.5	6	2	33
totaal	25*	5*	20	10*	3*	31

\*  $\chi^2 = 0.036$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

#### COMMENTAAR

Bij dit onderzoek werd geen rekening gehouden met de volgorde van de verschillende toegepaste therapieën. De mogelijke invloed van de volgorde van behandelingswijzen op de overlevingsduur van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom is moeilijk na te gaan. Op grond van onderzoek naar de overlevingsduur van patienten uit twee verschillende instituten vond BRENNAN (1967, 42) dat de totale overlevingsduur van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom weinig afhankelijk is van de volgorde van de verschillende toegepaste therapieën.

DONOVAN (1977, 44) is van mening dat de wijze van sequentiële behandeling weinig invloed zal hebben op de totale overlevingsduur van de patiente. De auteur benadrukt overigens het ontbreken van goed vergelijkbare studies, die deze veronderstelling zouden kunnen bevestigen. YONEMOTO et al (1977, 43) vonden in een gerandomiseerd onderzoek geen significant verschil in overlevingsduur tussen patienten bij wie de volgorde van behandeling middels adrenalectomie en andere endocriene maatregelen verschillend was. Uit een recente studie van Priestman et al (1978, 55) bleek dat, met uitzondering van patienten met een snel progressief ziekteverloop, de sequentie van endocriene maatregelen en chemotherapie geen invloed had op de uiteindelijke overlevingsduur van de behandelde patienten.

De overlevingsduur van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom wordt gunstig beïnvloed, indien behandeling leidt tot een of meer objectieve remissies (GOLDENBERG, 1964, 45; HEUSON, 1974, 46; ANSFIELD et al, 1969, 47; JONES, 1975, 48; DONOVAN, 1977, 44). Op grond daarvan lijkt het aantrekkelijk om patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom zo snel mogelijk te behandelen met polychemotherapie, gezien de hoge remissie-percentages die daarmee bereikt kunnen worden. Voorstanders van een dergelijke benaderingswijze zijn onder andere CARTER (1972, 49), LEE et al (1974, 50), CARBONE (1975, 51) en MANNES (1976, 52). Echter, ANSFIELD (1974, 53) en DONOVAN (1977, 44) betwijfelen of een dergelijke agressieve aanpak de totale overlevingsduur van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom ten goede zal komen. De studie van BAKER et al (1974, 54) is in dit opzicht interessant. Deze auteurs vonden geen verschil in overlevingsduur tussen patienten die behandeld werden met combinatie-chemotherapie, en patienten die de in deze combinatie toegepaste chemotherapeutica sequentieel kregen toegediend.

Bij al deze overwegingen geldt dan nog, dat het remissiepercentage van initiële behandeling middels endocriene maatregelen weliswaar niet zo hoog is, echter de gemiddelde remissieduur aanzienlijk, terwijl het ontbreken van beenmergtoxiciteit van voordeel is voor verdere behandeling met chemotherapie. Remissies door endocriene maatregelen bij patienten die tevoren met chemotherapeutica zijn behandeld, worden ook gezien, maar de kans hierop lijkt

aanmerkelijk kleiner dan bij patienten die nog geen chemotherapie kregen (ANSFIELD, 1974, 53).

Al met al zijn er tot nu toe weinig harde gegevens waaruit zou blijken dat bij een aantal toegepaste behandelingswijzen de volgorde van deze therapieën van grote betekenis is voor de overlevingsduur van de patienten.

## SAMENVATTING

Significante verschillen tussen de aantallen verschillende behandelingswijzen van de patienten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, konden niet worden aangetoond.

Bij dit onderzoek werd geen rekening gehouden met de volgorde van de toegepaste therapieën. Het aantal patienten dat radiotherapeutisch werd behandeld voor hersen- of uitgebreide levermetastasen was in beide groepen ongeveer gelijk. Tenslotte waren de aantallen vrouwen die gedurende de observatieperiode (nog) geen behandeling kregen in beide patientengroepen evenmin wezenlijk verschillend.

## § 8 OVERLEVINGSDUUR VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMA-CARCINOOM

In deze paragraaf zal worden nagegaan of er belangrijke verschillen bestaan in de actuele en geschatte procentuele overlevingsduur van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht. De methode van dit onderzoek werd in paragraaf 7 van hoofdstuk II beschreven.

Gedurende de observatieperiode (tot eind 1977) zijn 77 patienten aan rechtstreekse gevolgen van het gemetastaseerde mammacarcinoom overleden. In tabel III - 20 zijn het aantal gestorven patienten en de mediane overlevingsduur, gerekend vanaf het tijdstip van detectie van metastasen, weergegeven.

Tabel III - 20. MEDIANE OVERLEVINGSDUUR VAN DE OVERLEDEN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM BIJ WIE WEL OF GEEN ER BEPALING IN TUMORWEEFSEL WERD VERRICHT, GEREKEND VANAF HET MOMENT VAN KLINISCH HERKENDE METASTASEN

	alle patienten		ER bekend		ER onbekend	
	(n = 180)		(n = 111)		(n = 69)	
	n	%	n	%	n	%
overleden	77	42.8	49	44.1	28	40.6
mediane overlevingsduur (maanden)	15		15		15	
range (maanden)	1 - 132		1 - 132		1 - 112	
p Wilcoxon					> 0.1	

$\chi^2 = 0.390$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

Uit deze tabel blijkt dat de mediane overlevingsduur van inmiddels overleden patienten 15 maanden bedroeg. Deze periode was voor de groep patienten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd gedaan, even lang. Bovendien bleek dat de frekwenties van overlijden in beide groepen niet duidelijk verschilden.

Om een indruk te krijgen over het te verwachten ziekteverloop van alle patienten in beide groepen worden in de nu volgende figuur de geschatte overlevingsfuncties vanaf het moment waarop de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom werd gesteld, berekend volgens de actuariële methode, weergegeven. De beide getrokken lijnen geven de geschatte procentuele overlevingsfuncties weer berekend uit de gegevens die eind 1977 bekend waren.

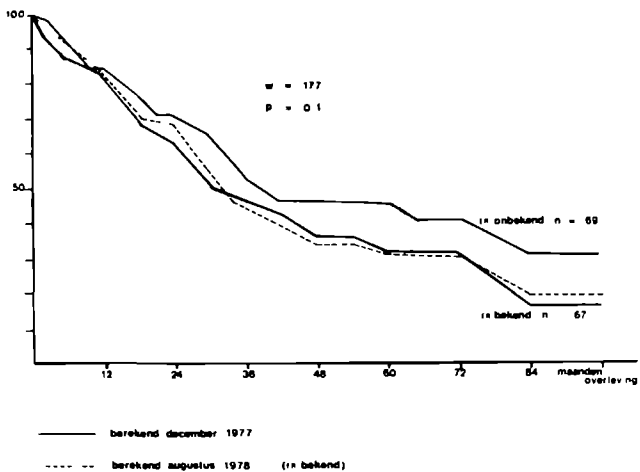


Fig. III - 1. GESCHATTE PROCENTUELE OVERLEVINGSFUNCTIES VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM BIJ WIE WEL OF GEEN ONDERZOEK NAAR DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL WERD verricht GEREKEND VANAF HET MOMENT VAN KLINISCH HERKENBARE METASTASEN

De geschatte mediane overlevingsduur voor de patienten bij wie onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, bedroeg rond 30 maanden. Voor de patienten bij wie de ER activiteit in het tumorweefsel onbekend bleef, bedroeg de geschatte mediane overlevingsduur ongeveer 38 maanden. Dit verschil is niet significant. Om de validiteit van de gebruikte methode te illustreren werd voor de 111 patienten bij wie onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, de geschatte procentuele overlevingsfunctie opnieuw berekend met de gegevens die op 1 augustus 1978, dus 8 maanden na de eerder genoemde datum, voorhanden waren. Op dat moment waren 61 van de 111 patienten overleden. De onderbroken lijn in figuur III - 1 geeft deze geschatte overlevingsfunctie weer. De curve verloopt vrijwel identiek aan die van de eerder berekende geschatte overlevingsfunctie.

De overlevingsfuncties van de patienten, bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, waren niet wezenlijk verschillend. Omdat beide groepen vergelijkbaar behandeld werden (§ 7) mag geconcludeerd worden dat de groep patienten bij wie ER onderzoek in tumorweefsel werd verricht, ook in dit opzicht representatief is voor de gehele groep onderzochte patienten. De geschatte mediane overlevingsduur van alle 180 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, gerekend vanaf het tijdstip van metastasering, zal een waarde tussen 30 en 38 maanden hebben. In de oudere literatuur vindt men in het algemeen ongunstiger uitkomsten. Zo heeft de geschatte mediane overlevingsduur in de grote groep patienten die ESCHER et al (1963, 56) onderzochten een waarde tussen 12 en 24 maanden, bij CUTLER et al (1969, 20) tussen 6 en 19 maanden en bij ANSFIELD et al (1969, 47) tussen 12 en 29 maanden.

De spreiding van de overlevingsduur van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom is groot. Belangrijke factoren die hierbij genoemd worden zijn vooral de duur van het ziektevrije interval, de localisatie van metastasen, de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte en het effect van de toegepaste behandelingen (ROZENCWEIG et al, 1975, 1).

Bij de bespreking van de eerste twee kenmerken eerder in dit hoofdstuk kwamen tussen de gegevens van dit onderzoek en de literatuur geen al te grote verschillen aan het licht. Het is mogelijk, maar niet objectiveerbaar, dat de gemetastaseerde ziekte bij een relatief groot aantal patienten die in dit proefschrift worden besproken, bij eerste herkenning minder uitgebreid was dan bij de patienten die in de literatuur werden onderzocht. Evenzo is vergelijking van de behandelingswijzen en aantal gunstige reacties hierop met literatuurstudies vrijwel onmogelijk.

De ten opzichte van de literatuurgegevens verheugend gunstige geschatte procentuele overlevingsfunctie van deze patienten dient in ieder geval met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.



## SAMENVATTING

De actuele en geschatte mediane overlevingsduur van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom bedraagt in deze serie 15 respectievelijk ongeveer 35 maanden. Significante verschillen tussen deze gegevens van de patienten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, waren niet aantoonbaar. Voor de patienten uit de ER bekende groep werd nog nagegaan of de geschatte overlevingsfuncties, berekend uit de gegevens zoals die voorhanden waren aan het einde van 1977 of op 1 augustus 1978 van elkaar verschilden. De resultaten van beide berekeningen kwamen goed met elkaar overeen.

## LITERATUUR

1. ROZENCWEIG M, HEUSON J, Breast Cancer: prognostic factors and clinical evaluation  
In: Cancer therapy, prognostic factors and criteria of response, p 139, edited by M.J. Staquet, Raven Press New York 1975
2. STOLL B, Palliation by castration or by hormone administration  
In: Management of breast cancer, early and late, p 133, edited by B.A. Stoll  
W. Hunemann Medical Books Ltd London 1977
3. ESCHER G, KAUFMAN R, Advanced breast carcinoma. Factors influencing survival  
Acta U I C C 1963, 19, 1039
4. CUTLER S, ASIRE A, TAYLOR S, An evaluation of ovarian status as a prognostic factor in disseminated cancer of the breast  
Cancer 1970, 26, 938
5. AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION (AMA) Council on Drugs. Androgens and estrogens in the treatment of disseminated mammary carcinoma  
J A M A 1960, 12, 1271
6. MAUSNER J, SHIMKIN M, MOSS N, ROSEMOND G, Cancer of the breast in Philadelphia hospitals 1951 - 1964  
Cancer 1969, 23, 260
7. DENNIS C, GARDNER B, LIM B, Analysis of survival and recurrence versus patient and doctor delay in treatment of breast cancer  
Cancer 1970, 35, 714
8. FISHER B, and cooperating investigators, Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer  
Cancer 1977 , 39, 2827

9. FISHER B, Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer  
Cancer 1977 , 40, 574
10. VALAGUSSA P, BONADONNA G, VERONESI U, Patterns of relapse and survival following radical mastectomy  
Cancer 1978, 41, 1170
11. PETERS M, The role of local excision and radiation in early breast cancer  
In: Breastcancer early and late, Yearbook Medical publishers inc Chicago 1970
12. MUELLER C, AMES F, ANDERSON G, Breast cancer in 3.558 women: age as a significant determinant in the rate of dying and causes of death  
Surgery 1978, 83, 123
13. Vademecum gezondheidsstatistiek Nederland 1977  
Centraal bureau voor de statistiek, Staatsuitgeverij, 's Gravenhage 1977
14. Mc MAHON B, LIST N, EISENBERG H, Relationship of survival of breast cancer patients to parity and menopausal status  
In: Prognostic factors in breast cancer, p 56, edited by A.P.M. Forrest and P.B. Kunkler, Livingstone, Edinburgh 1968
15. FISHER B, SLACK N, BROSS I and cooperative investigators,  
Cancer of the breast. Size of neoplasm and prognosis  
Cancer 1969, 24, 1071
16. HAAGENSEN C, Diseases of the breast 2nd edition  
W.B. Saunders Company Philadelphia - London - Toronto 1971

17. FISHER B, SLACK N, KATRYCK D, WOLMARK N, Ten year follow up of breast cancer patients in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy  
Surg Gynecol Obstet 1975, 140, 528
18. FISHER B, SLACK N, AUSMAN R, BROSS I, Location of breast carcinoma and prognosis  
Surg Gynecol Obstet 1969, 129, 705
19. HAAGENSEN C, A great leap backward in the treatment of carcinoma of the breast  
Editorial J A M A 1973, 224, 1181
20. CUTLER S, ASIRE A, TAYLOR S, Classification of patients with disseminated cancer of the breast  
Cancer 1969, 24, 861
21. KARABALI - DALAMAGA, SOUHAMI R, O'HIGGINS N, SOUMILAS A, CLARK C, Natural history and prognosis of recurrent breast cancer  
B M J 1978, II, 730
22. PATEY D, DYSON W, The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed  
Brit J Cancer 1948, 2, 7
23. FORREST A, ROBERTS M, PREECE P, HENK J, CAMPBELL H, HUGHES L, DESAI S, HULBERT M, The Cardiff - St. Mary's trial  
Brit J Surg 1974, 61, 766
24. MEYER A, SMITH S, POTTER M, Carcinoma of the breast. A clinical study  
Arch Surg 1978, 113, 364
25. TURNBULL A, CHANT A, BUCHANAN R, TURNER D, SHEPHERD J, FRASER J, Treatment of early breast cancer  
Lancet 1978, II, 7

26. MOORE F, WOODROW S, ALIAPOULIOS M, WILSON R, Carcinoma of the breast. A decade of new results with old concepts  
N Eng J Med 1967, 277, 411
27. SMALLEY R, Southeastern Cancer Study Group. Five clinical patterns of recurrence of carcinoma of the breast (abstract)  
Proc Am Assoc Cancer Res 1976, 17, 172
28. VIADANA E, COTTER R, PICREN J, BROSS I, Autopsy study of metastatic sites of breast cancer  
Cancer Res 1973, 33, 179
29. KENNEDY B, NATHANSON I, TIBBETTS D, AUB J, Biochemical alterations during steroid hormone therapy of advanced breast cancer  
Am J Med 1955, 19, 337
30. GALASKO C, BURN J, Hypercalcemia in patients with advanced mammary cancer  
B M J 1971, I, 573
31. NORDIN B, PEACOCK M, Role of kidney in regulation of plasma calcium  
Lancet 1969, II, 1280
32. PAK C, OHATA M, LAWRENCE E, SNIJDER W, The hypercalciurias  
J Clin Invest 1974, 54, 387
33. SCHUSSLER G, VERSO A, NEMOTO L, Phosphaturia in hypercalcemic breast cancer patients  
J Clin Endocrinol Metab 1972, 35, 497
34. MAVLIGIT G, COHEN J, SHERWOOD L, Ectopic production of parathyroid hormone by carcinoma of the breast  
N Eng J Med 1971, 285, 154
35. LAFFERTY F, Pseudo hyperparathyroidism  
Medicine 1966, 45, 247

36. SWAROOP S, KRANT M, Rapid estrogens induced hypercalcemia  
J A M A 1973, 223, 913
37. HALL T, DEDERICK M, NEVINNY H, Prognostic value of hormonally  
induced hypercalcemia in breast cancer  
Cancer Chemother Rep 1963, 30, 21
38. ENGELSMAN E, Oestrogeen receptoren en hormonale behandeling van  
mammacarcinoom  
Dissertatie Amsterdam 1978
39. VELDHUIS J, Tamoxifen and hypercalcemia. Letter to the editor  
Ann Intern Med 1978, 88, 574
40. TEATLE R, HENDELSON J, GREEN M, Hypercalcemia and tamoxifen  
readministered. Letter to the editor  
Ann Int Med 1978, 88, 287
41. BEECH L, PIETERS G, SMALS A, KOENDERS A, BENRAAD Th,  
KLOPPENBORG P, Ethinyl estradiol versus tamoxifen in the  
treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer  
Symposium: De betekenis van anti-oestrogenen bij de behandeling  
van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, Nijmegen  
1978
42. BRENNAN M, Comparison of cumulative survival functions for  
breast cancer series differing in treatment plan  
In: Current concepts in breast cancer, p 208, edited by  
A. Segaloff, K. Meyer and S. DeBakey, Baltimore 1967
43. YONEMOTO R, TAN M, BYRON R, RHIMAKI D, KEATING J, JACOBS W,  
Randomized sequential hormonal therapy versus adrenalectomy for  
metastatic breast cancer  
Cancer 1977, 39, 547
44. DONOVAN A, Sequential therapy of advanced disease  
In: Breast cancer management early and late, p 91, edited by  
B. Stoll London 1977

45. GOLDENBERG I, Cooperative breast cancer group. Testosterone propionate therapy in breast cancer  
J A M A 1964, 188, 1969
46. HEUSON J, Hormones by administration  
In: The treatment of breast cancer, p 113, edited by H. Atkins, Lancaster 1974
47. ANSFIELD F, RAMIREZ G, MACKMAN S, BRYAN G, CURRERI A, A ten year study of 5 fluorouracil in disseminated breast cancer with clinical results and survival times  
Cancer Res 1969, 29, 1062
48. JONES S, DURIE B, SALMON S, Combination chemotherapy with adriamycin and cyclophosphamide for advanced breast cancer  
Cancer 1975, 36, 90
49. CARTER S, Single and combination nonhormonal chemotherapy in breast cancer  
Cancer 1972, 30, 1543
50. LEE J, ABELOFF M, LENHARD R, BAKER R, An evaluation of five drug combination chemotherapy in the management of recurrent carcinoma of the breast  
Surg Gynec Obstet 1974, 138, 77
51. CARBONE P, Chemotherapy in the treatment strategy of breast cancer  
Cancer 1975, 36, 633
52. MANNES P, DERRIKS R, MOENS R, LAURENT C, DALQ J, Multidisciplinary curative treatment for disseminated carcinoma of the breast  
Cancer treatment rep 1976, 60, 85
53. ANSFIELD F, Chemotherapy of breast cancer  
In: The treatment of breast cancer, p 165, edited by H. Atkins Lancaster 1974

54. BAKER L, VAUGHN C, MUHYI AL-SARRAF, REED M, VAITKEVICIUS V,  
Evaluation of combination versus sequential cytotoxic chemo-  
therapy in the treatment of advanced breast cancer  
Cancer 1974, 33, 513
  
55. PRIESTMAN T, BAUM M, JONES V, FORBES J, Treatment and survival  
in advanced breast cancer  
B M J 1978, II, 1673
  
56. ESCHER G, KAUFMAN R, Advanced breast carcinoma - factors  
influencing survival  
Acta UICC 1963, 19, 1039



### KLINISCHE KENMERKEN VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT VAN HET TUMORWEEFSEL

In dit hoofdstuk zal worden nagegaan of er verschillen zijn in een aantal belangrijke klinische gegevens tussen patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom bij wie onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel positief of negatief uitviel. Daarbij zullen de volgende punten aan de orde komen:

- § 1 Frekwentie van voorkomen van ER in primair of metastatisch tumorweefsel van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Daarbij worden de resultaten van onderzoek naar de ER activiteit in herhaalde tumorbiopten bij dezelfde patiente besproken
- § 2 Leeftijd en menopauzestatus van de patienten op het tijdstip van de initiële diagnose en bij de detectie van metastasen van het mammacarcinoom
- § 3 Uitbreiding, localisatie en behandeling van de primaire tumor bij de initiële diagnose van het mammacarcinoom
- § 4 Duur van het ziektevrije interval
- § 5 Localisatie van de metastasen en het voorkomen van tumorhypercalcaemie
- § 6 Uitbreiding van de gemetastaseerde ziekte

#### § 1 FREKWENTIE VAN VOORKOMEN VAN ER ACTIVITEIT IN TUMORWEEFSEL VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOM

In de onderzoeksperiode 1974 tot en met 1977 werd bij 111 van 180 patienten met een histologisch bewezen gemetastaseerd mammacarcinoom ten minste eenmaal tijdens het ziekteverloop een ER bepaling in tumorweefsel verricht. In tabel IV - 1 staan de resultaten van dit onderzoek weergegeven. Daarbij is aangeduid of het biopten uit

primaire tumoren of uit metastasen — voor of na enige behandeling — betrof.

Tabel IV - 1. RESULTAAT VAN ER BEPALING IN WEEFSEL UIT DE PRIMAIRE TUMOR OF METASTASEN VAN 111 PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMA-CARCINOOM

	aantal patienten		ER positief		ER negatief	
	n		n	%	n	%
ER bepaling in primaire tumor	37		22	59.5	15	40.5
ER bepaling in metastasen						
voor enige therapie	46		27	58.7	19	41.3
na systeemtherapie	28		18	64.3	10	35.7
totaal	111		67	60.4	44	39.6

$\chi^2 = 0.246$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p > 0.1$

Uit deze tabel blijkt dat bij ruim 60 % van de 111 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom ER activiteit in tumorweefsel kon worden aangetoond. Daarbij zijn de percentages ER positieve biopten uit primaire tumoren en uit metastasen niet significant verschillend. Bovendien blijkt dat ook indien patienten reeds behandeld zijn voor haar gemetastaseerde mammacarcinoom het percentage ER positieve biopten uit metastasen nauwelijks verandert.

Zoals uit tabel IV - 1 blijkt, werd bij 37 patienten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom ER onderzoek in weefsel van de primaire tumor verricht. In dezelfde onderzoeksperiode werd door dit laboratorium bij 202 andere patienten onderzoek naar ER activiteit in weefsel van primaire mammacarcinomen gedaan (patienten uit de chirurgische afdelingen van het St. Radboudziekenhuis en het St. Canisiusziekenhuis te Nijmegen). In tabel IV - 2 worden de uitkomsten van dit onderzoek in beide groepen patienten met elkaar vergeleken.

Tabel IV - 2. ER ACTIVITEIT IN PRIMAIR TUMORWEEFSEL VAN PATIENTEN DIE IN DE PERIODE 1974 - 1977 WERDEN GEOPEREERD WEGENS EEN MAMMACARCINOOM EN VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM UIT HET EIGEN ONDERZOEK

	totaal		ER positief		ER negatief	
	n	n	%	n	%	
dit onderzoek	37	22	59.5	15	40.5	
andere primaire mammacarcinomen	202	135	66.9	67	33.2	

$$\chi^2 = 0.462, \text{ aantal vrijheidsgraden} = 1, p > 0.1$$

Uit de tabel blijkt dat er geen significant verschil is tussen de frekwenties van ER positieve biopten uit primaire tumoren van de in dit onderzoek betrokken patienten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom en de overige patienten, bij wie in dezelfde periode onderzoek naar de ER activiteit in de primaire tumor werd verricht.

Bij 32 van de patienten uit het eigen onderzoek werd meer dan eenmaal een tumorbipt, genomen op verschillende tijdstippen tijdens het ziekteverloop, onderzocht op ER activiteit. De periode tussen deze opeenvolgende biopsieën varieerde van 1 maand tot enkele jaren. In deze periode werd bij de meeste patienten op enigerlei wijze systeembehandeling toegepast. De gedetailleerde gegevens staan weergegeven in tabel IV - 3. Daarbij zijn ook de kwantitatieve uitkomsten van de ER activiteit vermeld. Uit deze tabel blijkt allereerst, dat slechts bij één van de 14 patienten bij wie onderzoek naar de ER activiteit in de primaire tumor en in metastasen werd verricht, een kwalitatieve verandering van de ER status optrad (patiente no. 5). Van de patienten bij wie de achtereenvolgende biopsieën steeds uit metastasen afkomstig waren (n = 18) veranderde de ER status tweemaal van positief naar negatief (patiente no. 18 en 19) en eenmaal van negatief naar positief (patiente no. 32). Dus bij 32 patienten trad gedurende het ziekteverloop 4 maal een verandering van de ER status op (12.5 %). Verder blijkt uit de tabel, dat bij 15 van de 19 patienten met aanvanke-

Tabel IV - 3. GEGEVENS OVER HET VERLOOP VAN DE KWANTITATIEVE ER ACTIVITEIT IN HERHAALDE BIOPSIEEN VAN TUMORWEEFSEL VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

patient no.	ER activiteit (fmol/mg eiwit)			$\Delta$	interval (maanden)	therapie in interval
	PRIM.	MET.1	MET.2			
1	48	27		- 21	34	R
2	60	28		- 32	36	OVEX, TAMOX, CH
3	512	49		-463	11	-
4	30	115		+ 85	3	EE
5	33	neg		- 33	29	R
6		92	43	- 49	2	OVEX, CH
7		65	104	+ 39	3	EE
8		155	17	-138	7	TAMOX
9		75	23	- 52	17	OVEX
10		242	211	- 31	2	OVEX
11		822	244	-578	10	EE
12		207	145	- 62	27	EE, TAMOX, CH
13		25	19	- 6	3	PROGEST
14		70	50	- 20	1	OVEX
15		31	21	- 10	10	TAMOX, CH
16		32	300	+268	11	EE
17		25	44	+ 19	15	TAMOX
18		101	neg	-101	18	TAMOX, CH
19		45	neg	- 45	6	EE
20	neg	neg		-	31	OVEX, TAMOX, CH
21	neg	neg		-	15	-
22	neg	neg		-	27	OVEX, CH
23	neg	neg		-	10	-
24	neg	neg		-	8	TAMOX, CH
25	neg	neg		-	33	TAMOX, CH
26	neg	neg		-	34	-
27	neg	neg		-	24	R
28	neg	neg		-	6	R, CH
29		neg	neg	-	4	TAMOX
30		neg	neg	-	13	TAMOX, CH
31		neg	neg	-	22	TAMOX, CH
32		neg	71	+ 71	10	CH

PRIM = primaire tumor

MET = metastase

$\Delta$  = kwantitatief verschil van ER activiteit

OVEX = ovariectomie

TAMOX = tamoxifen

EE = ethinyloestradiol

PROGEST = medroxyprogesteron

CH = chemotherapie

R = radiotherapie

lijk ER positieve tumoren er een kwantitatieve daling van de ER activiteit optrad. Bij in totaal 5 patienten nam de ER activiteit toe. De gegevens suggereren een daling van de kwantitatieve ER activiteit gedurende het ziekteverloop. Overigens bleken deze veranderingen bij statistische toetsing niet significant te zijn (Wilcoxon test voor gepaarde waarnemingen  $n = 32$ ,  $0.1 > p > 0.05$ ). De tijdsduur tussen twee opeenvolgende biopten en de kwantitatieve verandering van de ER activiteit waren niet significant met elkaar gecorreleerd (Spearman rangcorrelatie coëfficiënt  $r = 0.173$ ,  $n = 20$ ,  $p > 0.1$ ).

Tenslotte lijkt het dat de toegepaste behandelingen in de perioden tussen de opeenvolgende biopten geen herkenbare invloed op de kwantitatieve ER activiteit hebben gehad.

## COMMENTAAR

Ongeveer tweederde deel van alle mammacarcinomen blijkt specifieke receptoren voor ER te bezitten (McGUIRE et al, 1975, 1; BARNES et al, 1977, 2; SAEZ et al, 1976, 3; LIPPMAN en ALLEGRA, 1978, 4; KOENDERS, 1979, 19). Daarbij wordt opgegeven dat het percentage ER positieve tumoren voor metastasen wat lager is dan voor biopsieën uit de primaire tumor. Slechts indien op deze wijze grote patientenseries worden onderzocht, blijkt dit geringe verschil statistisch significant te zijn. Zo kon uit de gegevens van HORWITZ et al (1977, 5), die betrekking hebben op totaal 521 patienten, een significant verschil tussen de aantallen ER positieve biopten van primaire tumoren en van metastasen berekend worden. Het percentage ER positieve tumoren van het hier onderzochte patientenmateriaal komt goed overeen met dat van de patientenseries uit de boven aangehaalde literatuur. In de eigen serie werd geen significant verschil gevonden tussen de percentages ER positieve tumorbiopten uit primaire tumoren en uit metastasen.

Uit recente literatuurgegevens van KNIGHT et al (1977, 6), MAYNARD et al (1978, 7) en RICH et al (1978, 8) is duidelijk geworden, dat patienten met ER negatieve primaire mammacarcinomen met positieve okselklieren een grotere kans hebben om metastasen te krijgen dan patienten met een ER positief primair carcinoom met

overeenkomstige uitbreiding. Deze waarneming kan wellicht het verschil in frekwentie van voorkomen van ER positieve biopoten tussen patienten met een primair of inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom verklaren.

Uit onderzoek van herhaalde tumorbiopoten bij dezelfde patienten bleek, dat er in 12.5 % van de gevallen een verandering van de ER status was opgetreden. Deze verandering van de ER status werd zowel gezien bij de patienten bij wie dit onderzoek in weefsel van de primaire tumor en metastasen werd verricht, als bij de patienten bij wie achtereenvolgende biopsieën van metastasen werden onderzocht.

In de literatuur wordt een verandering van de ER status in opeenvolgende biopsieën herhaaldelijk besproken. JENSEN et al (1975, 9) vonden bij 23 patienten bij wie biopsieën werden herhaald, driemaal dat de aanvankelijk 'positief' genoemde ER activiteit afnam tot 'borderline' (2 x primaire tumor-metastasen) of negatief (1 x metastasen). Eenmaal was er een toeneming van de ER activiteit van 'borderline' tot positief. Bij WALT et al (1976, 10) bleken biopsieën van 7 van 15 patienten van ER positief, negatief geworden. Daarbij werd niet opgegeven in wat voor weefsel het onderzoek werd verricht. ROSEN et al (1977, 11) lieten zien dat bij 5 van 19 patienten een verandering van ER status in weefsel van de primaire tumor en van de later onderzochte metastasen optrad. Voor alleen metastasen bedroegen deze aantallen 2 van 10. KEISHI MATSUMOTO en HARUO SUGANO (1978, 12) beschreven dat in 2 van 32 patienten gedurende het ziekteverloop een verandering van de ER status optrad. Tenslotte liet ENGELSMAN (1978, 13) in zijn dissertatie zien dat bij ruim de helft van 33 patienten bij wie opeenvolgende biopsieën werden verricht, een verandering van de ER status optrad. Deze verandering van de ER status werd vrijwel even vaak gezien indien het biopoten uit de primaire tumor en metastasen, of uit metastasen en metastasen betrof.

Bij de patienten uit dit proefschrift was er geen statistisch significante toe- of afnemng van de kwantitatieve ER activiteit in opeenvolgende tumorbiopoten. Wel was er een aanwijzing voor een afnemende kwantitatieve ER activiteit gedurende het verloop van de ziekte. WALT et al (1976, 10) beschreven dat bij 14 van 15 patienten een daling van de ER activiteit in opeenvolgende biopoten was

opgetreden. Uit de studie van ROSEN et al (1977, 11) bleek dat even vaak een kwantitatieve toeneming als een afneming van de ER activiteit in opeenvolgende tumorbipten werd waargenomen.

Noch uit de patientengegevens van dit proefschrift, noch uit de gegevens van ROSEN et al (1977, 11) blijkt er enige relatie te bestaan tussen de grootte van de kwantitatieve verandering in ER activiteit van opeenvolgende bipten en de tijd die verloopt tussen deze biptieën. Wel vonden genoemde auteurs dat de gemiddelde duur van dit interval voor de patienten bij wie een kwalitatieve verandering van ER status optrad, langer was dan voor de patienten bij wie de ER status van het tumorweefsel dezelfde bleef.

Tenslotte lijkt ook de ingestelde endocriene of chemotherapeutische behandelingswijze in de periode tussen twee opeenvolgende biptieën van weinig invloed te zijn op de kwalitatieve ER status van het tumorweefsel. Daarbij wordt nog eens benadrukt dat de biptieën minimaal 6 weken na beëindiging van additieve hormonale therapie werden verricht. Dit patientenmateriaal is onvoldoende groot om conclusies te mogen verbinden aan de kwantitatieve veranderingen van ER activiteit in relatie tot de toegepaste behandelingswijzen. Ook ROSEN et al (1977, 11) waren niet in staat om het effect van met name endocriene maatregelen op het verloop van de ER activiteit te evalueren. Wel bleek uit de studie van KIANG et al (1977, 14) dat chemotherapie weinig invloed heeft op de ER activiteit. De gegevens van tabel IV - 3 ondersteunen deze bevinding.

Bij interpretatie van de kwalitatieve of kwantitatieve verschillen in ER activiteit in opeenvolgende tumorbipten dient rekening te worden gehouden met de door LEUNG et al (1975, 15) genoemde verschillen in ER activiteit tussen verschillende tumormetastasen van dezelfde patient, die ongeveer gelijktijdig werden gebiopteerd. Daarbij vonden zij bij 12 van de 43 patienten zowel ER positieve als ER negatieve metastasen. Ook JENSEN et al (1975, 9) en KIANG et al (1977, 14) beschrijven overeenkomstige bevindingen in kleinere patientenseries. Deze heterogeniteit van tumorweefsel, wat betreft de ER activiteit, kan heel goed een grote rol spelen bij de bevindingen zoals die werden gedaan bij opeenvolgende tumorbiptieën.

Verder is in experimenteel onderzoek aangetoond, dat de ER activiteit van mammatumoren in de loop van de tijd verloren kan

gaan als uiting van dedifferentiatie van de tumor (SLUYSER, 1976, 16). Recent hebben BLOCK et al (1978, 54) aangetoond, dat er een goede correlatie is tussen de ER activiteit in primair mammatumoreweefsel en het resultaat van endocriene maatregelen bij later opgetreden metastasen. De grote mate van overeenstemming tussen de kwalitatieve ER activiteit van opeenvolgende biopten bij dezelfde patiënte en het voorspellend effect van de uitkomsten van deze bepaling ten aanzien van het effect van endocriene maatregelen bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, zijn argumenten om dit onderzoek in weefsel van alle primaire mammacarcinomen te laten verrichten.

#### SAMENVATTING

In overeenstemming met de meeste literatuurgegevens was het percentage patiënten met ER positieve tumoren in dit onderzoek ruim 60 %. Er was een grote mate van overeenstemming tussen de kwalitatieve ER activiteit van biopten uit primair of metastatisch tumorweefsel en tussen de kwalitatieve ER activiteit van opeenvolgende biopsieën bij dezelfde patiënte. Een duidelijk positieve of negatieve invloed van endocriene of chemotherapeutische behandelingswijzen op de ER activiteit kon niet worden aangetoond.

De bevindingen ondersteunen het belang van onderzoek naar de ER activiteit in primair mammatumoreweefsel, omdat de uitkomst van deze bepaling kan dienen als leidraad voor de te kiezen behandeling in geval metastasering optreedt.

#### § 2 LEEFTIJD EN MENOPAUZESTATUS VAN DE PATIËNTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL

Uit tabel IV - 4 blijkt dat de menopauzestatus van de patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom ten tijde van de initiële diagnose in de ER positieve groep niet significant verschilde van die in de ER negatieve groep.

Zowel voor de pre- als voor de postmenopauzale patiënten geldt



dat de gemiddelde en mediane leeftijd ten tijde van de initiële diagnose in de ER positieve en ER negatieve groep nagenoeg gelijk zijn.

Tabel IV - 4. LEEFTIJD EN MENOPAUZESTATUS BIJ DE INITIELE DIAGNOSE VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMORBIOPTEN

	aantal patienten		ER positief		ER negatief	
	n	%	n	%	n	%
premenopauze**	54	100	31*	57.4	23*	42.6
gemiddelde						
leeftijd	44		44		43.5	
+ SD	7		6		9	
mediaan	44		44		44	
range	24 - 57		33 - 56		24 - 57	
p Wilcoxon					> 0.1	
postmenopauze	55	100	34*	61.8	21*	38.2
gemiddelde						
leeftijd	60		60		60	
+ SD	7		7		7	
mediaan	59		58.5		59	
range	48 - 76		48 - 76		51 - 74	
p Wilcoxon					> 0.1	

\*  $\chi^2 = 0.075$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

\*\* bij 2 patienten was de menopauzestatus onbekend

De leeftijd en menopauzestatus van patienten met een mammacarcinoom zullen op het tijdstip van de klinische detectie van metastasen anders zijn dan op het moment van diagnose van de primaire tumor, althans wanneer er sprake is van een ziektevrij interval c.q. indien de patienten gedurende dat interval postmenopauzaal worden.

Tabel IV - 5. LEEFTIJD EN MENOPAUZESTATUS OP HET MOMENT VAN DETECTIE VAN METASTASEN BIJ PATIENTEN MET EEN MAMMACARCINOOM. VERGELIJKING VAN DE ER POSITIEVE EN DE ER NEGATIEVE GROEP

	aantal patienten		ER positief		ER negatief	
	n	%	n	%	n	%
premenopauze	41	100	23*	56.1	18*	43.9
gemiddelde						
leeftijd	43.5		44		43	
± SD	7		5		9	
mediaan	45.5		44.0		47.0	
range	29 - 57		34 - 54		29 - 57	
p Wilcoxon				> 0.1		
postmenopauze	70	100	44*	62.9	26*	37.1
gemiddelde						
leeftijd	60		60.5		60	
± SD	8		7.5		8.5	
mediaan	59.0		59.5		59.0	
range	41 - 76		41 - 76		41 - 74	
p Wilcoxon				> 0.1		

\*  $\chi^2 = 0.251$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

Uit deze tabel kan men lezen dat er wat betreft de gemiddelde en mediane leeftijden en menopauzestatus geen belangrijke verschillen tussen de ER positieve en ER negatieve patientengroepen werden gevonden.

Door vergelijking van de gegevens van tabel IV - 4 met die van IV - 5 kan berekend worden dat gedurende het ziektevrije interval in totaal 13 patienten postmenopauzaal werden, respectievelijk 8 patienten uit de ER positieve groep ( $8/31 = 25.8\%$ ) en 5 patienten uit de ER negatieve groep ( $5/23 = 21.7\%$ ). Ten gevolge van deze verandering in menopauzestatus is er slechts weinig verschil in de gemiddelde en mediane leeftijd van de pre- en postmenopauzale

patienten, op het moment van de primaire diagnose mammacarcinoom of op het moment van detectie van metastasen. Natuurlijk bleken de gemiddelde en mediane leeftijden voor alle patienten ten tijde van de detectie van metastasen hoger dan ten tijde van de behandeling van de primaire tumor (gemiddelde leeftijd respectievelijk 52.1 en 54.3 jaren) (zie hoofdstuk III, tabel III - 2 en tabel III - 3).

Tenslotte werd nagegaan bij hoeveel van de patienten, bij wie de initiële diagnose van het mammacarcinoom werd gesteld in de periode van 1 tot 4 jaren na de laatste menstruatie, ER activiteit in tumorweefsel kon worden aangetoond. Deze patienten waren toen dus volgens de in paragraaf 5.2. van hoofdstuk II gegeven definitie, 0 tot 3 jaren in de postmenopauze. De gegevens staan vermeld in tabel IV - 6.

Tabel IV - 6. ER ACTIVITEIT IN TUMORWEEFSEL VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, DIE BIJ DE INITIELE DIAGNOSE 0 TOT 3 JAREN POSTMENOPAUAZAAL WAREN. VERGELIJKING MET DE OVERIGE POST- EN DE PREMENOPAUAZALE PATIENTEN

	ER positief		ER negatief	
	n	%	n	%
premenopauzaal	31	57.4	23	42.6
0 - 3 jaren				
postmenopauzaal	5	38.5	8	61.5
> 3 jaren				
postmenopauzaal	29	69.0	13	31.0

$$\chi^2 = 4.078, \text{ aantal vrijheidsgraden} = 2, p > 0.1$$

Uit deze tabel blijkt, dat het percentage ER positieve tumoren in de groep patienten bij wie het mammacarcinoom kort na het begin van de menopauze werd ontdekt, opvallend lager is dan bij de overige post- en premenopauzale patienten. Bij de kleine groepen patienten bleek dit verschil overigens niet significant.

Verscheidende onderzoekers hebben aangetoond dat het percentage ER positieve tumoren bij premenopauzale patienten met een mammacarcinoom weliswaar kleiner, maar zelden significant lager is dan bij postmenopauzale patienten (SAEZ et al, 1976, 3; WALT et al, 1976, 10; KIANG et al, 1977, 14; ENGELSMAN, 1978, 13; KOENDERS, 1979, 19). Deze verschillen lijken voor weefsel uit de primaire tumor meer uitgesproken dan voor biopten uit metastasen (HÄHNEL et al, 1975, 17; KIANG et al, 1977, 14; KOENDERS, 1979, 19).

Veel duidelijker dan het kwalitatieve verschil in ER activiteit in tumorweefsel van pre- en postmenopauzale patienten met een mammacarcinoom, zijn de in de literatuur genoemde kwantitatieve verschillen in ER activiteit bij deze patientengroepen. Vrijwel alle auteurs vermelden dat de hoogste ER activiteit gevonden wordt in tumorweefsel van postmenopauzale patienten (BRAUNSBURG et al, 1974, 18; SAEZ et al, 1976, 3; MCGUIRE et al, 1975, 1; LEUNG et al, 1975, 15; WALT et al, 1976, 10; KOENDERS, 1979, 19).

Het is in het licht van deze gegevens niet vreemd, dat er in een aantal studies betreffende grote groepen patienten ook een positieve relatie wordt gevonden tussen de leeftijd en de kwantitatieve en, weer veel minder uitgesproken, de kwalitatieve ER activiteit in tumorweefsel van de patienten (BRAUNSBURG et al, 1974, 18; MCGUIRE et al, 1975, 1; LEUNG et al, 1975, 15; SAEZ et al, 1976, 3; ENGELSMAN, 1978, 13; KOENDERS, 1979, 19).

Het is onwaarschijnlijk dat de genoemde verschillen in kwalitatieve en kwantitatieve ER activiteit uitsluitend een gevolg zijn van het verschil in hoogte van de endogene oestradiolspiegels van patienten, zoals werd gesuggereerd door MCGUIRE et al (1973, 20), MAASS et al (1975, 21) en THEVE et al (1978, 22). Dit blijkt o.a. uit studies van SAKAI en SAEZ (1976, 23) en FISHMAN et al (1977, 24). Andere factoren die in de literatuur genoemd worden, zijn de hoogte van de endogene progesteronspiegels (SAEZ et al, 1976, 3; SAEZ et al, 1978, 25; HENRICKS en HARRIS, 1978, 26) en de celdichtheid en het elastinegehalte van de tumor (MASTERS et al, 1978, 27).

In overeenstemming met de meeste literatuurgegevens blijkt uit de gegevens van de patienten die in dit proefschrift worden

besproken, dat er een klein niet significant verschil is tussen het percentage ER positieve tumoren van pre- en postmenopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. In de leeftijdsverdeling werd tussen de patienten uit de ER positieve of ER negatieve groepen geen verschil gevonden.

Verschillende auteurs hebben gewezen op de slechte resultaten van endocriene maatregelen bij patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, bij wie de menopauze kort geleden was ingetreden (AMA, 1960, 28; CBCG, 1961, 29; STOLL, 1973, 30). Het is om deze reden, dat de groep patienten die 0 tot 3 jaren postmenopauzaal waren, apart is onderzocht wat betreft het aantal patienten met ER positieve of ER negatieve tumorbiopsieën. Uit deze berekening blijkt dat het aantal patienten met ER positieve tumorbiopsieën, binnen deze groep, opvallend lager is dan bij de overige post- en premenopauzale patienten. Deze bevinding is in overeenstemming met de gegevens van KIANG en KENNEDY (1977, 14). Gezien de positieve relatie tussen het effect van endocriene maatregelen bij patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom en de ER activiteit in het tumorweefsel (zie verder in dit proefschrift), kan worden verwacht dat de patienten die nog kort postmenopauzaal zijn, vaak niet zullen reageren op deze behandelingswijzen.

#### SAMENVATTING

In overeenstemming met de meeste literatuurgegevens wordt geen significant verschil gevonden tussen de percentages ER positieve tumorbiopsieën van pre- of postmenopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Wel is het percentage ER positieve tumoren van de kleine groep patienten, bij wie het primaire mammacarcinoom gevonden werd kort na het intreden van de menopauze, aanmerkelijk lager dan van de overige patienten. Deze laatste bevinding vormt een mogelijke verklaring voor de in het algemeen slechte behandelingsresultaten door endocriene maatregelen bij deze groep patienten.

### § 3 UITBREIDING EN LOCALISATIE VAN DE PRIMAIRE TUMOR BIJ DE INITIELE DIAGNOSE VAN HET MAMMACARCINOOM. VERGELIJKING VAN DE ER POSITIEVE MET DE ER NEGATIEVE GROEP

In paragraaf 3.1. wordt de uitgebreidheid van de primaire tumor bij de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel besproken. Paragraaf 3.2. handelt over de localisatie van de primaire tumor in de aangedane borst. In paragraaf 3.3. zal worden nagegaan of er een relatie is tussen de primair aangedane mamma en de ER activiteit in het tumorweefsel van de patienten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom.

#### *3.1. UITBREIDING VAN DE PRIMAIRE TUMOR BIJ DE INITIELE DIAGNOSE VAN HET MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL*

De wijze van initiële tumorstadiëring — en vooral de gebrekkige wijze daarvan — werd in paragraaf 5.3. van hoofdstuk II uiteengezet. Tabel IV - 7 geeft informatie over de uitbreiding van de primaire ziekte bij patienten met ER positieve of ER negatieve mammatumoren. Binnen de eerder besproken beperkingen van de hier gemaakte stadiëring werden ten tijde van de primaire tumor geen significante verschillen tussen de ER positieve en de ER negatieve groepen waargenomen.

Tabel IV - 7. UITBREIDING VAN DE PRIMAIRE TUMOR TEN TIJDE VAN DE EERSTE BEHANDELING. VERGELIJKING VAN DE ER POSITIEVE MET DE ER NEGATIEVE GROEP

tumoruitbreiding (TNM)classificatie	aantal patienten		ER positief		ER negatief	
	n	%	n	%	n	%
T3, T4 en/of positieve okselklieren	60	54.1	36	53.8	24	54.5
T1, T2 en negatieve okselklieren	12	10.8	7	10.4	5	11.4
T1, T2 en onbe- kende oksel- klierstatus	13	11.7	7	10.4	6	13.6
te weinig gegevens	4	3.6	2	3.0	2	4.5
M1	22	19.8	15	22.4	7	16.0
totaal	111	100.0	67	100.0	44	100.0

$\chi^2 = 0.996$ , aantal vrijheidsgraden = 4,  $p > 0.1$

#### COMMENTAAR

De uitbreiding van de primaire tumor is voor patienten met een mammacarcinoom van grote prognostische betekenis (zie hoofdstuk II, paragraaf 5.3.). Uit de literatuur blijkt, dat de loco-regionale uitbreiding van primaire mammacarcinomen onafhankelijk is van de ER status van de tumor (McGUIRE et al, 1975, 1; HEUSON et al, 1975, 31; HÄHNEL en VIVIAN, 1975, 32; MAASS et al, 1975, 21; ROSEN et al, 1975, 32). Voor de patienten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom met ER positieve of ER negatieve tumoren werd in dit

onderzoek evenmin een verschil gevonden in de primaire tumoruitbreiding.

#### SAMENVATTING

In overeenstemming met literatuurgegevens werd geen verschil gevonden in de primaire tumoruitbreiding tussen de groepen patiënten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom met ER positieve en ER negatieve tumoren.

#### 3.2. LOCALISATIE VAN DE PRIMAIRE TUMOR IN DE AANGEDANE BORST BIJ DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

Zoals beschreven in paragraaf 2 van hoofdstuk III, wordt onderscheid gemaakt tussen twee categorieën: lateraal of mediaal/centraal in de borst gelocaliseerde tumoren. Bij een groot aantal (34) van de 111 patiënten waren de gegevens over de eerste behandeling onvoldoende nauwkeurig om dit onderscheid te maken. In tabel IV - 8 is de localisatie van de primaire tumor van de overige 77 patiënten weergegeven.

Tabel IV - 8. LOCALISATIE VAN DE PRIMAIRE TUMOR IN DE AANGEDANE BORST BIJ DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER STATUS VAN DE TUMOR

	aantal patiënten		ER positief		ER negatief	
	n	%	n	%	n	%
lateraal	39	50.1	22	52.4	17	48.6
mediaal/centraal	38	49.9	20	47.6	18	51.4

$$\chi^2 = 0.011, \text{ aantal vrijheidsgraden} = 1, p > 0.1$$

In beide groepen patiënten was de primaire tumor even vaak lateraal als mediaal/centraal in de mamma gelocaliseerd.



De prognostische betekenis van de localisatie van een mammacarcinoom in de aangedane borst is niet erg groot (hoofdstuk III, § 2). In dit materiaal was de verhouding ER positieve/ER negatieve tumoren bij patienten bij wie het primaire mammacarcinoom lateraal of mediaal/centraal in de borst was gelocaliseerd, ongeveer gelijk. Dit is in overeenstemming met de gegevens van HEUSON et al (1975, 31).

## SAMENVATTING

ER activiteit werd ongeveer even vaak aangetoond in tumorweefsel van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, bij wie de primaire tumor lateraal of mediaal/centraal in de aangedane borst was gelocaliseerd.

### *3.3. DE LINKER OF DE RECHTER BORST ALS PLAATS VAN DE PRIMAIRE TUMOR. VERGELIJKING VAN DE ER POSITIEVE MET DE ER NEGATIEVE GROEP*

Bij de 180 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom uit deze studie bleek de primaire tumor iets vaker in de rechter dan in de linker borst gelocaliseerd te zijn: links/rechts ratio 0.93. Dat is daarom opvallend omdat voor grote series patienten met een nog niet gemetastaseerd primair mammacarcinoom in de literatuur wordt opgegeven dat deze tumor iets vaker in de linker dan in de rechter borst wordt gevonden. (Voor literatuur zie verder). Dit gevonden verschil is overigens niet groot, gemiddeld 6 % meer linkszijdig gelocaliseerde mammacarcinomen. De vraag is nu of primaire carcinomen in de rechter mamma vaker metastaseren dan die in de linker. In het kader van deze studie kan men zich bovendien afvragen of de primaire localisatie van ER positieve en ER negatieve tumoren ook verschillend verdeeld is voor beide mammae. Deze probleemstelling is daarom zinvol omdat uit zeer recente literatuurgegevens bleek dat patienten met ER negatieve carcinomen binnen de eerste jaren na primaire behandeling een grotere recidiefkans hebben dan patienten met ER positieve tumoren (voor literatuur zie verder).

In tabel IV - 9 staan gegevens over de primair aangetaste borst bij de 180 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Het blijkt dat de links/rechts verhouding van ER positieve tumoren significant verschilt van die in de ER negatieve groep (links/rechts ratios respectievelijk 1.28 en 0.48).

Tabel IV - 9. PRIMAIR AANGETASTE BORST BIJ DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

	aantal patienten n	ER onbekend n	ER bekend n	ER positief n	ER negatief n
linker mamma	83	33*	50*	36**	14**
rechter mamma	89	32*	57*	28**	29**
links/rechts ratio	0.93	1.03	0.88	1.28	0.48
beide mammae	8	4	4	3	1
totaal	180	69	111	67	44

\*  $\chi^2 = 0.116$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

\*\*  $\chi^2 = 4.887$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p < 0.05$

Uit tabel IV - 10 wordt duidelijk dat het gevonden verschil in links/rechts ratio tussen de groepen patienten met ER positieve en ER negatieve tumoren geheel op rekening komt van de groepen patienten die ten tijde van de primaire diagnose premenopauzaal waren.

Tabel IV - 10. PRIMAIR AANGETASTE BORST BIJ PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, IN RELATIE TOT DE MENOPAUZE STATUS TEN TIJDE VAN DE INITIELE DIAGNOSE EN TOT DE ER STATUS VAN DE TUMOR

	alle patienten n	ER onbekend n <sup>1)</sup>	ER bekend n <sup>1)</sup>	ER positief n <sup>2)</sup>	ER negatief n <sup>2)</sup>
premenopauze					
linker mamma	36	13	23	19*	4*
rechter mamma	44	14	30	12*	18*
postmenopauze					
linker mamma	46	20	26	16**	10**
rechter mamma	43	17	26	15**	11**
beide mammae	8	4	4	3	1
onbekende menopauze status					
	3	1	2	2	0
totaal	180	69	111	67	44

1)  $\chi^2 = 1.899$ , aantal vrijheidsgraden = 5,  $p > 0.1$

2)  $\chi^2 = 11.72$ , aantal vrijheidsgraden = 5,  $p < 0.05$

\*  $\chi^2 = 8.059$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p < 0.005$

\*\*  $\chi^2 = 0.079$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

De voorkeurslocalisatie van ER negatieve tumoren in de rechter borst van premenopauzale patienten valt het meeste op.

Voor alle patiënten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom uit deze studie bleek, dat de primaire tumor iets vaker in de rechter dan in de linker borst was gelocaliseerd (links/rechts verhouding 0.93). In de literatuur werden geen gegevens gevonden over de primair aangedane borst bij patiënten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom. Wel bleek dat voor patiënten met een primair mammacarcinoom geldt, dat deze tumor significant vaker in de linker dan in de rechter mamma werd vastgesteld (BUSK en CLEMMESSEN, 1947, 33; ANDERSON et al, 1958, 34; GARFINKEL et al, 1959, 35; MAUSNER et al, 1969, 36; HAAGENSEN, 1971, 37; ING et al, 1977, 38; McMANUS, 1977, 39; BLOT et al, 1977, 40). De gevonden verschillen zijn daarbij niet groot, variërend van - 3 % tot + 18 %, met een gemiddelde van ongeveer 6 % meer tumoren in de linker borst. Deze studies betreffen geen systematisch bevolkingsonderzoek, zoals die, welke onder andere in de stad Nijmegen, tegenwoordig worden uitgevoerd. De carcinomen uit de genoemde studies werden dus vrijwel allemaal (rond 90 %) door de patiënten zelf ontdekt (MOORE et al, 1967, 43; MAUSNER et al, 1969, 36; LESNICK, 1977, 44). Nu hebben GARFINKEL et al (1959, 35) en WEINSTEIN et al (1970, 42) gesuggereerd dat mammatumoren in de linker borst gemakkelijker door de rechter palperende hand van (meestal immers) rechtshandige vrouwen worden gevoeld. Deze auteurs gaan er kennelijk van uit dat de werkelijke frekwentie van ontwikkeling van carcinomen voor beide mammae ongeveer gelijk is. Als beide veronderstellingen van deze auteurs juist zouden zijn, zouden een aantal rechtszijdig gelocaliseerde tumoren niet of later ontdekt worden. Dan zouden deze wellicht daarom vaker metastaseren en/of zouden vrouwen vaker overlijden met een niet waargenomen carcinoom in de rechter dan in de linker borst. Omgekeerd zou men dan ook verwachten, dat de door de vrouw zelf vroeg ontdekte tumoren in de linker borst eerder, en wellicht dan ook met een geringer risico van metastasering, radicaal verwijderd kunnen worden. Ook zou, indien de genoemde hypothesen van GARFINKEL en WEINSTEIN juist zijn, moeten blijken dat bij vrouwen bij wie detectie van het mammacarcinoom middels bevolkingsonderzoek met een objectieve methode als mammografie plaats vindt, de meeste carcinomen in de rechter borst gevonden worden. Immers,

door zelfonderzoek vaker vastgestelde tumoren in de linker borst zijn uit de populatie verdwenen.

De eerste resultaten van het bevolkingsonderzoek op borstkanker middels mammografie te Nijmegen (HENDRIKS en anderen, nog niet gepubliceerde waarnemingen) wijzen in deze richting. Daarbij moet worden aangetekend dat de groep patiënten met aldus ontdekte mammacarcinomen nog vrij klein is. Ook moet voor een juiste interpretatie van deze gegevens bedacht worden, dat vrouwen die reeds behandeld werden voor een mammacarcinoom, doorgaans niet aan dit epidemiologische onderzoek deelnamen. Tabel IV - 11 laat zien dat bij mammografisch onderzoek van ruim 20.000 vrouwen in de leeftijdsgroep boven 35 jaar meer carcinomen in de rechter dan in de linker borst ontdekt werden.

Tabel IV - 11. LINKS/RECHTS RATIO BIJ PATIENTEN MET EEN PRIMAIR MAMMACARCINOOM, WAARVAN DETECTIE PLAATSVOND MIDDELS SCREENING DOOR MAMMOGRAFISCH ONDERZOEK IN DE PERIODE 1975 TOT EN MET NOVEMBER 1978\*

	aantal patiënten met eenzijdige localisatie	dubbelzijdige tumorlocalisatie
totaal	152	4 (2.6 %)
links	67	
rechts	85	
links/rechts ratio	0.79	

Gezien de samenstelling van deze populatie moet men dus verwachten dat bij de in Nijmegen wegens een primair mammacarcinoom vóór 1975 reeds behandelde patiënten, méér linkszijdig gelocaliseerde tumoren voorkwamen. Daaromtrent hebben wij op dit moment geen informatie.

\* Gegevens welwillend ter beschikking gesteld door Drs. J. Hendriks (stuurgroep bevolkingsonderzoek op borstkanker in de regio Nijmegen, hoofd Prof.Dr. W. Penn).

Slechts bij een klein gedeelte van de patienten uit het Nijmeegse bevolkingsonderzoek kon de uitslag van onderzoek naar de ER activiteit van het tumorweefsel geanalyseerd worden. Van de eerste 38 patienten hadden er 26 ER positieve en 12 ER negatieve tumoren. Van deze laatste waren er 6 in de linker en 6 in de rechter borst gelocaliseerd.

Tot nu toe bleef onverklaard waarom alleen premenopauzale patienten met meestal door haar zelf ontdekte ER negatieve tumoren in de rechter borst blijkbaar een grotere kans hebben om metastasen te krijgen dan patienten met dergelijke tumoren in de linker mamma. Indien men weer aanneemt dat ER positieve en ER negatieve carcinomen even vaak in de linker als in de rechter borst ontstaan, dan kan in het licht van voorgaande overwegingen ook verwacht worden, dat deze rechtszijdige ER negatieve tumoren relatief laat in hun natuurlijke historie worden herkend door de ongeoefende linker hand van (doorgaans) rechtshandige patienten en daardoor relatief vaak zullen metastaseren. Dat dit verschil alleen tot uiting komt voor ER negatieve en niet voor ER positieve tumoren kan wellicht verklaard worden uit de recente gegevens betreffende de grotere recidiefkans na primaire behandeling van ER negatieve carcinomen ten opzichte van ER positieve carcinomen (KNIGHT et al, 1977, 6; RICH et al, 1978, 7; MAYNARD et al, 1978, 8). Bovendien is het niet onmogelijk dat bij langer onontdekt blijven van de rechtszijdige mammacarcinomen de oorspronkelijke receptor activiteit door dedifferentiatie van de tumor verloren kan gaan. De vraag waarom het in deze paragraaf gesignaleerde verschil in verdeling van ER positieve en ER negatieve tumoren over de linker en rechter borst niet voor postmenopauzale patienten werd gevonden, blijft nog open. Wellicht speelt hier een rol, dat bij deze vrouwen cyclische veranderingen in het klierweefsel van de mammae niet meer optreden, waardoor zij minder vaak geattendeerd worden op mogelijke afwijkingen in beide mammae, en daardoor ook tumoren in de linker borst relatief laat ontdekken.

#### SAMENVATTING

Bij de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom uit dit

onderzoek, die bij de diagnose van haar primaire tumor premenopau-  
zaal waren, bleken ER negatieve carcinomen significant vaker in de  
rechter dan in de linker borst gelocaliseerd te zijn.

Op grond van de eerste gegevens uit het Nijmeegse bevolkings-  
onderzoek is het onwaarschijnlijk, dat ER negatieve tumoren vaker  
in de rechter dan in de linker mamma ontstaan. Waarschijnlijker is  
dat verschillen in detectie van links of rechts gelocaliseerde, dan  
wel verschillen in de recidiefpercentages van ER positieve of ER  
negatieve tumoren, de verklaring voor deze merkwaardige bevinding  
kunnen vormen.

#### *3.4. BEHANDELING VAN DE PRIMAIRE TUMOR EN DE ER ACTIVITEIT IN TUMORWEEFSEL VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMA- CARCINOOM*

In hoofdstuk II, paragraaf 5.4. werden de verschillende initiële  
behandelingswijzen genoemd. In hoofdstuk III, paragraaf 3 werd de  
betekenis van de primaire behandelingswijze voor het verdere ziekte-  
verloop nagegaan. Volledigheidshalve wordt daarom in deze paragraaf  
verantwoord of er grote verschillen waren in de primaire behande-  
lingswijze van de patienten met een inmiddels gemetastaseerd mamma-  
carcinoom, bij wie onderzoek naar de ER activiteit in het tumor-  
weefsel positief of negatief uitviel. Tabel IV - 12 geeft een  
overzicht van de initiële therapieën bij de patienten met een geme-  
tastaseerd mammacarcinoom in relatie tot de ER status.

Statistisch significante verschillen in primaire behandeling  
werden tussen de groepen patienten met een inmiddels gemetastaseerd  
mammacarcinoom, met of zonder ER in het tumorweefsel niet gevonden.

Tabel IV - 12. INITIELE THERAPIE VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, IN RELATIE TOT DE ER STATUS VAN HET TUMORWEEFSEL

behandelingswijze	aantal patienten		ER positief		ER negatief	
	n	%	n	%	n	%
amputatie + bestraling	18	28.8	14	31.3	4	25.0
amputatie	14		7		7	
ablatie + bestraling	43	40.6	25	38.8	18	43.2
ablatie	2		1		1	
alleen bestraling	12	10.8	5	7.5	7	15.9
M1	22	19.8	15	22.4	7	15.9
totaal	111	100.0	67	100.0	44	100.0

$\chi^2 = 5.403$ , aantal vrijheidsgraden = 5,  $p > 0.1$

#### § 4 HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN TUMORWEEFSEL VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

In paragraaf 4 van hoofdstuk III werd uiteengezet, dat de mediane duur van het ziektevrije interval van de patienten bij wie onderzoek naar de ER activiteit werd verricht, 19 maanden bedroeg. Het percentage patienten zonder ziektevrij interval bedroeg 19.8. In deze paragraaf zal worden nagegaan of het ziektevrije interval van de groep patienten met ER positieve mammatumoren verschilt van dat van de patienten uit de ER negatieve groep. De gegevens betreffende deze belangrijke klinische parameter van de groeisnelheid van tumoren staan bijeen in tabel IV - 13.



Tabel IV - 13. MEDIANE DUUR VAN HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL (IN MAANDEN) BIJ DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, BIJ WIE WEL OF GEEN ER ACTIVITEIT IN TUMORWEEFSEL WERD AANGETOOND

	aantal patienten		ER positief		ER negatief		
	n	%	n	%	n	%	
geen ziekte- vrij interval	22	19.8	15*	22.4	7*	15.9	
wel ziekte- vrij interval	89	80.2	52*	77.6	37*	84.1	
mediaan	19		23		12		
range	2 - 168		2 - 168		3 - 156		
p Wilcoxon						< 0.05	

\*  $\chi^2 = 0.35$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

Uit de tabel blijkt dat de duur van het ziektevrije interval van de groep patienten met ER activiteit in haar tumorweefsel significant lager was dan dat van de groep patienten met ER negatieve tumoren. De frekwenties van patienten zonder ziektevrij interval waren in beide groepen ongeveer gelijk.

In figuur IV - 1 is de duur van het ziektevrije interval van de patienten met ER positieve en van haar met ER negatieve tumoren grafisch weergegeven. De patienten zonder ziektevrije periode zijn daarbij niet inbegrepen.

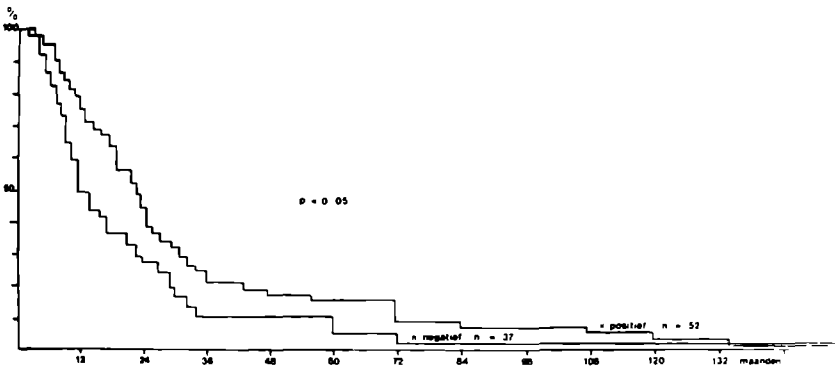


Fig. IV - 1. ZIEKTEVRIJE INTERVAL. PERCENTAGE VAN DE PATIENTEN MET EEN NOG NIET GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM ALS FUNCTIE VAN DE TIJD NA DE INITIELE BEHANDELING

Uit de verdere analyse, op de wijze zoals dat in paragraaf 4 van hoofdstuk III gebeurde, blijkt dat het gevonden verschil in de duur van het ziektevrije interval vooral veroorzaakt wordt door het verschil in de aantallen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren, die vóór 1970 behandeld werden voor haar primaire carcinoom (tabel IV - 14).

Tabel IV - 14. DUUR VAN HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL (IN MAANDEN) VAN PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN IN RELATIE TOT DE PERIODE WAARIN PRIMAIRE BEHANDELING VAN HET MAMMACARCINOOM PLAATS VOND

	voor 1971		1971, 1972, 1973		na 1973	
	ER +	ER -	ER +	ER -	ER +	ER -
aantal						
patienten	14	3	11	14	27	20
mediane duur						
van het ziekte-						
vrije interval	72	60	22	22.5	13	8.5
range	12-168	10-156	15-56	5-72	2-36	3-27
p Wilcoxon	> 0.1		> 0.1		> 0.1	

+ = positief

- = negatief

Van de 17 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, die vóór 1971 primair behandeld werden, waren er 14 met ER positieve en 3 met ER negatieve tumoren. Voor de patienten die na 1971 primair behandeld werden, bedroeg deze verhouding 38/34.

( $\chi^2 = 3.809$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p = 0.05$ ).

Nadere beschouwing van deze 17 patienten leerde, dat 9 van haar tot de zogenaamde perimenopauzale groep behoorden (in dit proefschrift gedefinieerd als patienten bij wie de menopauzestatus gedurende het ziektevrije interval veranderde). Om dit gegeven verder te analyseren zijn in de volgende tabel IV - 15 de patienten ingedeeld naar de menopauzestatus ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom. Daarbij zijn de perimenopauzale patienten onderscheiden van de overige postmenopauzale patienten.

Tabel IV - 15. DUUR VAN HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL (IN MAANDEN) VAN PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN, IN RELATIE TOT DE MENOPAUSTATUS TEN TIJDE VAN DE DIAGNOSE GEMETASTASEERD MAMMA-CARCINOOM

	aantal patienten	ER positief	ER negatief
<hr/>			
premenopauzaal, n =	31	17	14
gemiddelde duur	17.9 $\pm$ 13.6	18.0 $\pm$ 12.7	17.7 $\pm$ 14.5
mediane duur	13.5	13	14
range	2 - 60	2 - 48	5 - 60
p Wilcoxon			> 0.1
<hr/>			
perimenopauzaal, n =	13	8	5
gemiddelde duur	57.5 $\pm$ 52.6	83.3 $\pm$ 52.0	16.2 $\pm$ 10.1
mediane duur	30	72	12
range	4 - 168	10 - 168	4 - 29
p Wilcoxon			< 0.02
<hr/>			
overigen			
postmenopauzaal, n =	45	27	18
gemiddelde duur	28.7 $\pm$ 29.9	29.3 $\pm$ 24.5	27.6 $\pm$ 37.7
mediane duur	22	23	12
range	3 - 156	5 - 120	3 - 156
p Wilcoxon			> 0.1
<hr/>			

Uit deze tabel blijkt dat de duur van het ziektevrije interval van de perimenopauzale patientengroep met ER positieve carcinomen significant langer was dan dat van de groep perimenopauzale patienten met ER negatieve tumoren. De ziektevrije perioden van de overige postmenopauzale en van de premenopauzale patientengroepen met ER positieve of ER negatieve tumoren verschilden niet significant in

duur. Niettemin valt het op dat de mediane duur van het ziektevrije interval van postmenopauzale patienten met ER positieve tumoren opvallend langer is dan dat van haar met ER negatieve carcinomen. Een andere bevinding is, dat het ziektevrije interval van de perimenopauzale patientengroep met ER positieve tumoren significant langer was dan dat van de overige postmenopauzale of van de premenopauzale patienten met ER positieve carcinomen (n = 8 en 27, p Wilcoxon < 0.01 en n = 8 en 17, p Wilcoxon < 0.01). Tussen de onderscheiden groepen patienten met ER negatieve tumoren werden geen significante verschillen in de duur van de ziektevrije perioden gevonden.

Van de 8 perimenopauzale patienten met ER positieve tumoren waren er 7 bij wie tijdens het ziektevrije interval de natuurlijke menopauze was ingetreden. Bij 1 patiente werd ovariectomie verricht ten tijde van de primaire behandeling (ziektevrij interval 72 maanden). Voor de perimenopauzale patienten uit de ER negatieve groep was dit 2 maal een natuurlijke menopauze en 3 maal ovariectomie ten tijde van de primaire behandeling.

Tenslotte is in figuur IV - 2 de duur van het ziektevrije interval van de perimenopauzale en van de overige patienten in relatie tot de ER activiteit grafisch weergegeven.

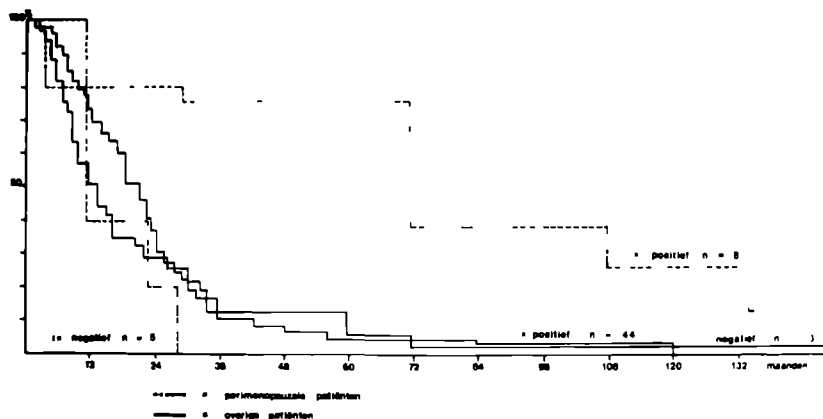


Fig. IV - 2. ZIEKTEVRIJ INTERVAL. PERCENTAGES VAN DE PATIENTEN MET EEN NOG NIET GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM ALS FUNCTIE VAN DE TIJD NA INITIELE BEHANDELING. DE PERIMENOPAUAZALE PATIENTEN ZIJN APART VAN DE OVERIGE PATIENTEN WEERGEGEVEN

Het is uit al deze gegevens wel duidelijk dat het in het begin van deze paragraaf gesignaleerde juist significante verschil in de duur van het ziektevrije interval tussen de groepen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren (vrijwel) uitsluitend veroorzaakt werd door de zeer lange ziektevrije perioden van de perimenopauzale patienten met ER positieve tumoren.

Indien de groep perimenopauzale patienten buiten beschouwing blijft, dan is er geen significant verschil in de duur van het ziektevrije interval tussen de groepen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren (n = 44, respectievelijk n = 32, p Wilcoxon > 0.1).

#### COMMENTAAR

De mediane duur van het ziektevrije interval van alle patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom bij wie onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, bedroeg 19 maanden. In twee grote patientenseries uit de literatuur was de mediane duur van het ziektevrije interval ongeveer 15 en 24 maanden (zie hoofdstuk III, paragraaf 4). Het percentage patienten zonder ziektevrij interval bedroeg in onze studie 19.8. Uit de studie van CUTLER et al (1969, 45) kon een percentage van 16 berekend worden.

Bij de patienten die in dit proefschrift werden beschreven, bleek de duur van het ziektevrije interval in de ER positieve groep significant langer te zijn dan in de ER negatieve groep. Bij groepering van de patienten naar de menopauzestatus ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom bleek, dat de duur van het ziektevrije interval van perimenopauzale patienten met ER positieve tumoren uitzonderlijk lang was. Hierdoor kon het gevonden verschil in de duur van het ziektevrije interval tussen de groep patienten met ER positieve en die met ER negatieve tumoren grotendeels verklaard worden. Indien de kleine groep perimenopauzale patienten buiten beschouwing bleef, was het verschil in de duur van het ziektevrije interval tussen de overige groepen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren niet significant meer. McGUIRE et al (1975, 1) suggereerden dat er een toeneming was van het percentage ER positieve patienten naarmate de duur van het ziektevrije interval langer werd. Uit statistische toetsing van zijn gegevens

bleek echter dat deze relatie niet significant was. Ook SINGHAKOWINTA et al (1976, 46) vonden geen significant verschil in de duur van het ziektevrjje interval tussen patienten met ER positieve of ER negatieve carcinomen. HEUSON et al (1975, 31) vonden evenmin een relatie tussen de hoogte van de ER activiteit en de duur van de ziektevrjje periode.

Recent hebben KNIGHT et al (1977, 6), RICH et al (1978, 7) en MAYNARD et al (1978, 8) aangetoond, dat patienten die behandeld werden voor een primair mammacarcinoom, waarin geen ER activiteit aantoonbaar was, een grotere kans hebben om binnen 3 jaren metastasen te krijgen dan patienten met ER positieve tumoren. Uit deze gegevens, die betrekking hebben op een primair mammacarcinoom, kan over de duur van het ziektevrjje interval van alle patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met of zonder ER activiteit in het tumorweefsel nog geen enkele conclusie getrokken worden. Wel zijn deze literatuurgegevens in overeenstemming met de bevinding, dat het percentage patienten met ER positieve tumoren in de gemetastaseerde groep kleiner is dan in de groep patienten met een primair mammacarcinoom (zie paragraaf 1 van dit hoofdstuk).

Het verschil in de lengte van de ziektevrjje periode tussen perimenopauzale patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren werd in de literatuur niet beschreven gevonden. Wel is reeds lang bekend dat perimenopauzale patienten als groep een langere ziektevrjje periode hebben dan de overige patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom (CLEMMESSEN et al, 1948, 47; SMITHERS et al, 1952, 48; HADFIELD en HOLT, 1956, 49; AMA STUDIE, 1960, 28; CUTLER et al, 1970, 50; STOLL, 1972, 51). Het aantal patienten dat door het intreden van de natuurlijke menopauze perimenopauzaal werd, bedroeg in de AMA-studie (1960, 28) 48 van 172 patienten (28 %). CUTLER et al (1970, 50) geven een percentage van 23 op. In de groep patienten van dit proefschrift was dit 9 van 44 (24 %). Bij de overige 4 patienten werd ovariectomie verricht.

De vraag of de perimenopauzale patienten met ER positieve tumoren een zeer geselecteerde groep vormen met van nature langzaam groeiende carcinomen, waarbij de kans groot is dat er gedurende het lange ziektevrjje interval een verandering van menopauzestatus optreedt (ROZENCWEIG en HEUSON, 1975, 52), dan wel dat er sprake is van tumorregressie of groeivertraging door de ingetreden verandering

van hormonale status (STOLL, 1972, 51) blijft hier onbeantwoord.

## SAMENVATTING

De duur van het ziektevrrije interval van de groep patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met ER positieve tumoren verschilde niet significant van die in de ER negatieve groep, althans wanneer de perimenopauzale patiënten buiten beschouwing bleven. Het aantal patiënten zonder ziektevrrij interval was in beide groepen ongeveer gelijk. Het in de literatuur gemelde lange ziektevrrije interval van perimenopauzale patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom blijkt alleen op te treden in de groep patiënten met ER positieve tumoren.

### § 5 DE LOCALISATIE VAN METASTASEN EN HET VOORKOMEN VAN HYPERCALCIAEMIE BIJ PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM EN ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

Omdat bij het gemetastaseerde mammacarcinoom hypercalciaemie vrijwel uitsluitend wordt gezien bij patiënten met skeletmetastasen, worden zowel de localisatie van metastasen als het voorkomen van hypercalciaemie in deze paragraaf besproken.

#### 5.1. DE LOCALISATIE VAN METASTASEN

In paragraaf 2 van hoofdstuk II werd het onderzoekprotocol ter vaststelling van de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte beschreven. In paragraaf 3 van dat hoofdstuk werd de wijze van classificering voor de belangrijkste localisatie van metastasen uiteengezet. In de nu volgende tabel worden de belangrijkste localisaties van de metastasen op het moment van detectie en in relatie tot de ER activiteit in tumorweefsel weergegeven.



Tabel IV - 16. BELANGRIJKSTE LOCALISATIE VAN METASTASEN BIJ PATIEN-  
TEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, MET BETREKKING TOT DE ER  
ACTIVITEIT IN TUMORWEEFSEL. SITUATIE TEN TIJDE VAN DE KLINISCHE  
DIAGNOSE GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

belangrijkste localisatie	ER positief		ER negatief	
	n	%	n	%
weke delen	19	28.4	14	31.8
skelet	20	29.9	9	20.5
viscera	28	41.7	21	47.7
alle patienten	67	100.0	44	100.0

$\chi^2 = 1.22$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p > 0.1$

Het aantal patienten met skeletlocalisaties, ongeacht andere tumoruitzaaiingen, bedroeg ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom 34 (50.7 %) in de ER positieve groep en 16 (36.4 %) in de ER negatieve groep ( $\chi^2 = 1.676$ ,  $p > 0.1$ ).

De volgende tabel geeft informatie over het aantal patienten die bij de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom centrale zenuwstelsel- of uitgebreide levermetastasen hadden.

Tabel IV - 17. METASTASEN IN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL OF UITGEBREI-  
DE LEVERMETASTASEN TEN TIJDE VAN DE DIAGNOSE GEMETASTASEERD MAMMA-  
CARCINOOM BIJ PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

localisatie	ER positief	ER negatief
	n = 67	n = 44
centrale zenuwstelsel	0	4
lever	3	6

Bijeengeteld werden beide localisaties significant vaker gevonden bij de patienten uit de ER negatieve groep dan bij patienten met ER positieve tumoren (10 van 44 respectievelijk 3 van 67,  $\chi^2 = 5.471$ ,  $p < 0.02$ ).

Om een indruk te krijgen over het metastaseringspatroon op een later tijdstip worden in de volgende tabel de belangrijkste localisaties van tumoruitzaaiingen in de begin- en eindfase van de gemetastaseerde ziekte van inmiddels overleden patienten weergegeven.

Tabel IV - 18. BELANGRIJKSTE LOCALISATIE VAN METASTASEN AAN HET BEGIN EN IN DE EINDFASE VAN DE GEMETASTASEERDE ZIEKTE VAN INMIDDELS OVERLEDEN PATIENTEN. VERGELIJKING VAN DE GROEPEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

belangrijkste localisatie	ER positief				ER negatief			
	begin		bij overlijden		begin		bij overlijden	
	n	%	n*	%	n	%	n*	%
weke delen	3	14	0	-	9	32	2	7
skelet	5	24	2	9.5	3	11	1	3.5
viscera	13	62	19	90.5	16	57	25	89.5
alle overleden patienten	21	100	21**	100.0	28	100	28***	100.0

\*  $\chi^2 = 2.196$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p > 0.1$

\*\* obductiegegevens van 9 patienten

\*\*\* obductiegegevens van 12 patienten

Uit deze tabel blijkt dat bij ongeveer 90 % van de patienten ten tijde van overlijden viscerale metastasen konden worden aangetoond, ongeacht de aan- of afwezigheid van ER activiteit in het tumorweefsel.

Het aantal patienten met aangetoonde skeletmetastasen, ongeacht andere tumorlocalisaties, bedroeg ten tijde van overlijden 18 (85.7 %) in de ER positieve groep en 16 (57.1 %) in de ER negatieve

groep ( $\chi^2 = 3.36$ ,  $0.05 < p < 0.1$ ). Voor de groep overleden patienten bij wie obductie werd verricht, waren deze percentages 88.9 respectievelijk 58.3. Voor centrale zenuwstelsel- en uitgebreide levermetastasen ten tijde van overlijden zijn de gegevens bijeengebracht in de volgende tabel.

Tabel IV - 19. METASTASEN IN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL OF UITGEBREIDE LEVERMETASTASEN BIJ PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN. SITUATIE TEN TIJDE VAN OVERLIJDEN

localisatie	ER positief n = 21	ER negatief n = 28
centrale zenuwstelsel	2	6
lever	7	7

Vergeleken met tabel IV - 17 blijkt dat het bij de eerste diagnose aangegeven significante verschil in voorkomen van centrale zenuwstelsel- en uitgebreide levermetastasen tussen de groepen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren verdwenen is (ER positief 9/21, ER negatief 13/28,  $\chi^2 = 0.002$ ,  $p > 0.1$ ).

In de volgende tabel is bijeengezet waaraan deze patienten tenslotte overleden. Daarbij dient men zich te realiseren dat het mogelijk is, dat een patiente wat betreft de belangrijkste localisatie van metastasen geclassificeerd kan zijn in de categorie viscerale metastasen, terwijl de doodsoorzaak een gevolg kan zijn van bijvoorbeeld skeletmetastasen (bijvoorbeeld fractuur van een van de halswervels, hypercalcaemie etc.).

De tabel laat zien dat geen grote verschillen in de doodsoorzaak tussen beide groepen patienten werden waargenomen.

Tabel IV - 20. LOCALISATIE VAN METASTASEN, DIE IN BELANGRIJKE MATE BIJDROEGEN TOT DE DOOD VAN PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMA-CARCINOOM IN DE ER POSITIEVE EN DE ER NEGATIEVE GROEP

localisatie	overleden patienten		ER positief		ER negatief	
	n	%	n	%	n	%
weke delen	5	10.2	3	14.3	2	7.1
skelet	8	16.3	3*	14.3	5**	17.8
longen, mediastinum, lymfangitis carcino- matusa, pleuritis en pericarditis carci- nomatusa	13	26.5	5	23.8	8	28.6
centrale zenuw- stelsel	8	16.3	2	9.5	6	21.4
lever, peritoneum	10	20.5	6	28.6	4	14.4
diffuse viscerale metastasen	5	10.2	2	9.5	3	10.7
totaal	49	100.0	21	100.0	28	100.0

$\chi^2 = 3.054$ , aantal vrijheidsgraden = 5,  $p > 0.1$

\* 1 patiente overleden ten gevolge van hypercalcaemie

\*\* 2 patienten overleden ten gevolge van hypercalcaemie

Uit de laatste drie tabellen blijkt, dat er in de terminale fase van de ziekte geen significant verschil in tumorlocalisaties tussen de groepen patienten met ER positieve of ER negatieve carcinomen werd gevonden. Wel is er een aanwijzing dat patienten met ER positieve tumoren in de eindfase van de ziekte vaker skeletmetastasen hebben dan patienten met ER negatieve tumoren.

De verdeling van de belangrijkste localisaties van de metastasen was tussen de groepen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren niet significant verschillend. Dit gold zowel in het begin als in de eindfase van de gemetastaseerde ziekte. Wel werden aan het begin van de gemetastaseerde ziekte binnen de categorie viscerale metastasen, bij patienten met ER negatieve tumoren vaker localisaties in het centrale zenuwstelsel en de lever waargenomen dan bij patienten met ER positieve tumoren. Dit verschil was bij de overleden patienten niet meer aantoonbaar. Er is een aanwijzing dat skeletmetastasen, ongeacht andere localisaties, uiteindelijk vaker bij patienten met ER positieve dan bij patienten met ER negatieve tumoren worden gevonden. In de literatuur is een dergelijk verschil in frekwentie van voorkomen van skeletmetastasen tussen de beide hier bedoelde groepen patienten beschreven (WALT et al, 1976, 10; ENGELSMAN, 1978, 3). Overigens werd in deze studies het tijdstip waarop de tellingen werden uitgevoerd niet gedetailleerd opgegeven. WALT et al (1976, 10) vonden ook dat viscerale metastasen bij patienten met ER negatieve tumoren vaker optraden. Ook in deze studie werd niet vermeld op welk moment tijdens het ziekteverloop de gegevens werden verkregen.

Uit het verschil in metastaseringspatroon aan het begin en in de terminale fase van de ziekte blijkt wel, dat het van groot belang is, op welk moment tijdens het ziekteverloop onderzoek naar de localisatie van metastasen wordt verricht. Het is op grond van de bevindingen in de terminale fase van de ziekte onwaarschijnlijk, dat viscerale metastasen uiteindelijk vaker bij patienten met ER negatieve dan bij patienten met ER positieve tumoren zouden voorkomen.

## SAMENVATTING

Ten tijde van de eerste detectie van metastasen bleken er bij patienten met ER negatieve mammacarcinomen significant vaker localisaties in het centrale zenuwstelsel en in de lever te zijn dan bij patienten met ER positieve tumoren. In de terminale fase van de

gemetastaseerde ziekte werden bij de patienten met ER positieve tumoren wat vaker skeletmetastasen gevonden dan bij patienten met ER negatieve carcinomen. Overigens was het metastaseringspatroon in beide patientengroepen niet significant verschillend. In beide groepen nam het percentage patienten met viscerale uitzaaiingen naar het einde van ziekte tot ongeveer 90 % toe. De meeste overleden patienten stierven aan de directe gevolgen van deze viscerale metastasen.

5.2. SPONTANE EN DOOR BEHANDELING GEINDUCEERDE HYPERCALCIAEMIE BIJ PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

Bij 14 van de 111 patienten (12.5 %) met een gemetastaseerd mammacarcinoom bij wie onderzoek naar de ER activiteit in tumorweefsel werd verricht, kwam gedurende de observatieperiode minstens eenmaal een periode met hypercalciaemie voor. Al deze patienten hadden skeletmetastasen. Meestal was er een duidelijke relatie tussen progressie van de skeletmetastasering en het optreden van de hypercalciaemie. De volgende tabel geeft een overzicht van deze bevindingen.

Tabel IV - 21. SKELETMETASTASEN EN SPONTANE HYPERCALCIAEMIE BIJ DE PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

	ER positief n = 67	ER negatief n = 44
aantal patienten met skeletmetastasen *	47	24
aantal patienten met hypercalciaemie	8 (12 %)	6 (14 %)
aantal hypercalciaemische perioden	10	6

\* Aangetoonde skeletmetastasen ten tijde van deze telling (eind 1977)

Het kleine verschil in voorkomen van hypercalcaemie tussen de beide groepen patienten is niet significant ( $\chi^2 = 0.234$ ,  $p > 0.1$ ). Van de 21 overleden patienten met ER positieve tumoren hadden er 4 minstens eenmaal een periode met spontane hypercalcaemie. In de ER negatieve groep was dit bij 6 van de 28 patienten het geval ( $\chi^2 = 0.009$ ,  $p > 0.1$ ) (in beide groepen ongeveer 20 %). Om een indruk te krijgen over de frekwentie van voorkomen van door endocriene maatregelen geïnduceerde hypercalcaemieën werd het aantal endocriene maatregelen (ovariectomie, ethinyloestradiol, tamoxifen) bij patienten met skeletmetastasen in beide groepen geteld. De gegevens staan in de volgende tabel.

Tabel IV - 22. AANTAL ENDOCRIENE MAATREGELLEN EN DOOR DEZE BEHANDELINGSWIJZEN GEÏNDUCEERDE HYPERCALCAEMIEËN BIJ PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE MAMMACARCINOMEN MET SKELETMETASTASEN

	ER positief n = 47	ER negatief n = 24
aantal endocriene therapieën	39	16
aantal geïnduceerde hypercalcaemieën	3	0

Eenmaal ontstond de hypercalcaemie kort na het begin van behandeling met ethinyloestradiol, tweemaal was dit in directe relatie met tamoxifen (hypercalcaemie steeds binnen 14 dagen na begin van de behandeling). Nooit werd een initiële hypercalcaemie waargenomen door behandeling met chemotherapie.

#### COMMENTAAR

Ongeveer 20 % van de overleden patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom had tijdens de observatieperiode minstens eenmaal een hypercalcaemie (zie ook hoofdstuk III, paragraaf 6). Al deze

patienten hadden skeletmetastasen. Binnen de groepen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren was dit percentage ongeveer hetzelfde.

Bij de patienten met ER positieve tumoren met skeletmetastasen werd in ruim 7 % van de gevallen een door endocriene maatregelen geïnduceerde hypercalcaemie waargenomen. Bij de patienten uit de ER negatieve groep was dit 0. De waarnemingen komen overeen met die van ENGELSMAN (1978, 13), die significant vaker een door endocriene maatregelen geïnduceerde hypercalcaemie bij patienten met skeletmetastasen met ER positieve tumoren dan bij zulke patienten met ER negatieve tumoren vond. Voor tamoxifen alleen vond VELDHUIS (1978, 53) eveneens dat initiële hypercalcaemie vooral werd waargenomen bij patienten met ER positieve tumoren.

## SAMENVATTING

Hypercalcaemie in relatie met actieve skeletmetastasen kwam even vaak voor bij patienten met ER positieve als bij haar met ER negatieve mammacarcinomen. Alleen binnen de groep patienten met ER positieve tumoren werd bovendien enkele malen een door endocriene maatregelen geïnduceerde hypercalcaemie waargenomen.

## § 6 UITGEBREIDHEID VAN DE METASTASERING TEN TIJDE VAN DE DIAGNOSE GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM BIJ DE PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

In paragraaf 3 van hoofdstuk II werd onderscheid gemaakt tussen 3 categorieën. Patienten met uitzaaiingen in het centrale zenuwstelsel of uitgebreide levermetastasen worden niet in één van deze groepen ingedeeld, maar apart vermeld (zie paragraaf 5 van dit hoofdstuk). In tabel IV - 23 is voor de overige patienten de uitbreiding van de gemetastaseerde ziekte weergegeven.



Tabel IV - 23. UITBREIDING VAN DE METASTASERING TEN TIJDE VAN DE DIAGNOSE GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL

	aantal patienten n = 98*	ER positief n = 64*	ER negatief n = 34*
I** één localisatie	35	23	12
II enkele localisaties	30	19	11
III uitgebreide metastasering	33	22	11

$\chi^2 = 0.081$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p > 0.1$

\* exclusief patienten met uitzaaiingen in het centrale zenuwstelsel of uitgebreide levermetastasen (n = 13)

\*\* zie paragraaf 3 van hoofdstuk II

Uit de gegevens blijkt dat er geen grote verschillen in de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte tussen de patienten uit beide groepen werden waargenomen.

#### COMMENTAAR

De uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte is prognostisch van belang (zie paragraaf 3, hoofdstuk II). In de literatuur werden geen gegevens aangetroffen over de tumoruitbreiding bij patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom.

#### SAMENVATTING

Indien de patienten met uitzaaiingen in het centrale zenuwstelsel of uitgebreide levermetastasen buiten beschouwing blijven,

werden bij het begin van de gemetastaseerde ziekte geen significante verschillen in tumoruitbreiding tussen de patienten met een ER positief of ER negatief mammacarcinoom gevonden.

## LITERATUUR

1. McGUIRE W, PEARSON O, SEGALOFF A, Predicting hormone responsiveness in human breast cancer  
In: Estrogen receptors in human breast cancer, p 17, edited by W.L. McGuire, P.P. Carbone and E.P. Volmer, Raven Press New York 1975
2. BARNES D, Two methods for measurement of oestradiol-17 $\beta$  and progesterone receptors in human breast cancer and correlation with response to treatment  
Eur J Cancer 1977, 13, 1133
3. SAEZ S, CHOUVET C, SAKAI F, MAYER M, COLON J, POMMATAU E, CHEIX F, CLAVEL M, Les recepteurs d'oestradiol dans le cancer mammaire chez la femme  
In: Les éditions de l'institut national de la santé et de la recherche medicale: hormones et cancer du sein, p 45, Inserm vol 55, 1976
4. LIPPMAN M, ALLEGRA J, Receptors in breast cancer  
N Engl J Med 1978, 17, 930
5. HORWITZ K, McGUIRE W, Estrogen and progesteron: their relationship in hormone dependent breast cancer  
In: Progesterone receptors in normal and neoplastic tissues, p 103, edited by W.L. McGuire, J.P. Raynaud and E.E. Beaulieu, Raven Press New York 1977
6. KNIGHT W, LIVINGSTONE R, GREGORY E, McGUIRE W, Estrogen receptors as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer  
Cancer Res 1977, 37, 4669
7. RICH M, FURMANSKI P, BROOKS S, Prognostic value of estrogen receptor determinations in patients with breast cancer  
Cancer Res 1978, 38, 4296

8. MAYNARD P, BLAMEY R, ELSTON C, HAYBITTLE J, GRIFFITHS K,  
Estrogen receptor assay in primary breast cancer and early  
recurrence of the disease  
Cancer Res 1978, 38, 4292
9. JENSEN E, POLLEY T, SMITH S, BLOCK G, FERGUSON D, DeSOMBRE E,  
Prediction of hormone dependency in human breast cancer  
In: Estrogen receptors in human breast cancer, p 37, edited by  
W.L. McGuire, P.P. Carbone and E.P. Volmer, Raven Press New  
York 1975
10. WALT A, SINGHAKOWINTA A, BROOKS S, CORTEZ A, The surgical  
implications of estrophile protein estimations in carcinoma of  
the breast  
Surgery 1976, 80, 506
11. ROSEN P, MENENDEZ-BOTET C, URBAN G, FRACCHIA A, SCHWARTZ M,  
Estrogen receptor protein in multiple tumor specimens from  
individual patients with breast cancer  
Cancer 1977, 39, 2194
12. MATSUMOTO K, SUGANO H, Human breast cancer and hormone receptors  
In: Endocrine Control in neoplasia, p 191, edited by R.K. Sharma  
and W.E. Criss, Raven Press New York 1978
13. ENGELSMAN E, Oestrogeen receptoren en hormonale behandeling van  
mammacarcinoom  
Dissertatie Amsterdam 1978
14. KIANG D, KENNEDY B, Factors affecting estrogen receptors in  
breast cancer  
Cancer 1977, 40, 1571
15. LEUNG B, MOSELEY H, DAVENPORT C, KRIPPAEHNE W, FLETCHER W,  
Estrogen receptors in prediction of clinical responses to endo-  
crine ablation  
In: Estrogen receptors in human breast cancer, p 107, edited by  
W.L. McGuire, P.P. Carbone and E.P. Volmer, Raven Press New York  
1975

16. SLUISER M, Invloed van hormonen op borstkanker  
Chemisch weekblad, augustus 1976, 415
17. HÄHNEL R, VIVIAN A, Biochemical and clinical experience with  
the estimation of estrogen receptors in human breast carcinoma  
In: Estrogen receptors in human breast cancer, p 205, edited by  
W.L. McGuire, P.P. Carbone and E.P. Volmer, Raven Press New  
York 1975
18. BRAUNSBURG H, JAMES V, JAMIESON C, DESAI S, CARTER A, HULBERT M,  
Effect of age and menopausal status on estimates of oestrogen  
binding by human malignant breast tumors  
B M J 1974, 4, 745
19. KOENDERS A, Estradiol and progesterone receptors in experimen-  
tal and human breast tumors  
Dissertatie Nijmegen 1979
20. MCGUIRE W, CHAMNESS G, Studies on the estrogen receptor in  
breast cancer  
Adv Exp Med Biol 1973, 36, 113
21. MAASS H, ENGEL B, NOWAKOWSKI H, STOLZENBACH G, TRAMS G,  
Estrogen receptors in human breast cancer and clinical  
correlations  
In: Estrogen Receptors in human breast cancer, p 175, edited by  
W.L. McGuire, P.P. Carbone and E.P. Volmer, Raven Press New  
York 1975
22. THEVE N, CARLSTRÖM K, GUSTAFSSON J, GUSTAFSSON S, NORDENSKJÖLD  
B, SKÖLDEFORS H, WRANGE Ö, Oestrogen receptors and peripheral  
serum levels of estradiol-17 $\beta$  in patients with mammary carcinoma  
Eur J Cancer 1978, 14, 1337
23. SAKAI F, SAEZ S, Existence of receptors bound to endogenous  
estradiol in breast cancers of premenopausal and postmenopausal  
women  
Steroids 1976, 27, 99

24. FISHMAN J, NISSELBAUM J, MENENDEZ-BOTET C, SCHWARTZ M, Estrone and estradiol content in human breast tumors: relationship to estradiol receptors  
J Steroid Biochem 1977, 8, 893
25. SAEZ S, MARTIN P, CHOUVET C, Estradiol and progesterone receptor levels in human breast adenocarcinoma in relation to plasma estrogen and progesterone levels  
Cancer Res 1978, 38, 3466
26. HENRICKS D, HARRIS R, Cytoplasmic estrogen receptors and estrogen concentration in bovine uterine endometrium  
Endocrinology 1978, 103, 176
27. MASTERS J, HAWKINS R, SANGSTER K, HAWKINS W, SMITH I, SHIVAS A, ROBERTS M, FORREST A, Oestrogen receptors cellularity, elastosis and menstrual status in human breast cancer  
Eur J Cancer 1978, 14, 303
28. AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION (AMA), Council on Drugs. Androgens and estrogens in the treatment of disseminated mammary carcinoma  
J A M A 1960, 12, 1271
29. COOPERATIVE BREAST CANCER GROUP (CBCG), Results of studies by the CBCG: progress report  
Cancer Chemother Rep 1961, 11, 109
30. STOLL B, Hypothesis: breast cancer regression under oestrogen therapy  
B M J 1973, 3, 446
31. HEUSON J, LECLERCQ G, LONGEVAL E, DEBOEL C, MATTHEIEM W, HEIMANN R, Estrogen receptors: prognostic significance in breast cancer  
In: Estrogen receptors in human breast cancer, p 57, edited by W.L. McGuire, P.P. Carbone, E.P. Volmer, Raven Press New York 1975

32. ROSEN P, MENENDEZ-BOTET C, NISSELBAUM J, URBAN J, FRACCHIA A, SCHWARTZ M, Pathological review of breast lesions analyzed for estrogen receptor protein  
Cancer Res 1975, 35, 3187
33. BUSK T, CLEMMESSEN J, The frequencies of left and right-sided breast cancer  
Brit J Cancer 1947, 1, 345
34. ANDERSON V, GOODMAN H, REED S, Variables related to human breast cancer: a study from the Dight Institute of human Genetics  
The University of Minnesota Press, Minneapolis 1958
35. GARFINKEL L, CRAIG L, SEIDMAN H, An appraisal of left and right breast cancer  
J Natl Cancer Inst 1959, 23, 617
36. MAUSNER J, SHIMKIN M, MOSS N, ROSEMOND G, Cancer of the breast in Philadelphia hospitals 1951 - 1964  
Cancer 1969, 23, 260
37. HAAGENSEN C, Diseases of the breast, 2nd edition p 380, W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto 1971
38. ING R, HO J, PETRAKIS N, Unilateral breast feeding and breast cancer  
Lancet 1977, II, 297
39. Mc MANUS B, Letter to the Editor  
Lancet 1977, II, 297
40. BLOTT W, FRAUMENI Jr J, YOUNG Jr J, Letter to the Editor  
Lancet 1977, II, 762
41. Mc MAHON B, TRICHOPOULOS D, Letter to the Editor  
Lancet 1977, II, 655

42. WEINSTEIN S, VETTER R, SERSEN E, Phantoms following breast amputation  
Neuropsychologia 1970, 8, 185
43. MOORE F, WOODROW S, ALIAPOLIUS M, WILSON R, Carcinoma of the breast. A decade of new results with old concepts  
N Eng J Med 1967, 277, 411
44. LESNICK G, Detection of breast cancer in young women  
J A M A 1977, 237, 967
45. CUTLER S, ASIRE A, TAYLOR S, Classification of patients with disseminated cancer of the breast  
Cancer 1969, 24, 861
46. SINGHAKOWINTA A, POTTER H, BUROKER T, SAMAL B, BROOKS C, VAITKEVICIUS V, Estrogen receptors and natural course of breast cancer  
Ann Surg 1976, 183, 84
47. CLEMMESSEN J, Carcinoma of the breast. Results from statistical research  
Brit J Rad 1948, 21, 583
48. SMITHERS D, RIGBY-JONES P, GALTON D, PAYNE P, Cancer of the breast. A review  
Brit J Rad Suppl 1952, 4, 1
49. HADFIELD G, HOLT J, The physiological castration syndrome in breast cancer  
B M J 1956, II, 972
50. CUTLER S, ASIRE A, TAYLOR S, An evaluation of ovarian status as a prognostic factor in disseminated cancer of the breast  
Cancer 1970, 26, 938
51. STOLL B, Endocrine therapy in malignant disease, p 155, edited by B.A. Stoll, W.B. Saunders, London 1972



52. ROZENCWEIG M, HEUSON J, Breast Cancer: prognostic factors and clinical evaluation  
In: Cancer therapy: prognostic factors and criteria of response, p 139, edited by M.J. Staquet, Raven Press New York 1975
53. VELDHUIS J, Tamoxifen and hypercalcemia. Letter to the Editor  
Ann Int Med 1978, 88, 574
54. BLOCK G, ELLIS R, DeSOMBRE E, JENSEN E, Correlation of estrophilin content of primary mammary cancer to eventual endocrine treatment  
Ann Surg 1978, 188, 373



## HOOFDSTUK V

### ONDERZOEK NAAR HET EFFECT VAN ENDOCRIENE MAATREGELEN, ENDOCRIENE MAATREGELEN IN COMBINATIE MET CHEMOTHERAPIE OF CHEMOTHERAPIE ALLEEN BIJ PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT VAN HET TUMORWEEFSEL

In paragraaf 6.3. van hoofdstuk II werden de toegepaste behandelingswijzen voor pre- en postmenopauzale patienten besproken. In dit hoofdstuk zullen de effecten daarvan in relatie tot de ER activiteit van het tumorweefsel van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom nagegaan worden. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen het resultaat van endocriene maatregelen, endocriene maatregelen in combinatie met mono- of polychemotherapie of van chemotherapie alleen. Van elk van de toegepaste behandelingswijzen zal het aantal patienten bij wie een dergelijke therapie als eerste of als latere behandeling voor het gemetastaseerde mammacarcinoom werd toegepast, aangegeven worden. Voor alle therapieën geldt, dat de resultaten ervan beoordeeld werden volgens de in paragraaf 6.2. van hoofdstuk II genoemde criteria. Patienten met uitgebreide levermetastasen of hersenmetastasen blijven in dit hoofdstuk buiten beschouwing.

In paragraaf 1 worden de behandelingsresultaten van enkele endocriene maatregelen bij pre- en postmenopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel besproken. Voor de premenopauzale patienten betreft dit behandeling middels een chirurgische ovariectomie. Bovendien kon het effect van behandeling met anti-oestrogenen bij 6 premenopauzale patienten beoordeeld worden. Met nadruk zij daarbij vermeld, dat deze laatstgenoemde behandelingswijze beslist niet als 'standaard therapie' voor premenopauzale patienten wordt gehanteerd (zie hoofdstuk II, paragraaf 6.3.). Voor postmenopauzale patienten worden de resultaten van behandeling middels hoge doses ethinyloestradiol of middels tamoxifen genoemd.

In paragraaf 2 worden de resultaten van therapie middels ovariectomie in combinatie met 5-fluorouracil (5 FU) bij

premenopauzale patienten en van de combinatie tamoxifen met 5 FU bij postmenopauzale patienten in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel besproken. Bovendien zal daar ook de combinatie van tamoxifen met polychemotherapie aan de orde gesteld worden.

In paragraaf 3 wordt het effect van (poly)chemotherapie bij patienten bij wie wel of geen ER activiteit in het tumorweefsel aantoonbaar was, vergeleken.

Bij de keuze van de toegepaste behandelingswijzen bij de patienten die hier besproken worden, heeft de uitkomst van onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel nog geen rol gespeeld. Voor de toedieningswijze en doses van de gebruikte medicamenten wordt verwezen naar hoofdstuk II, paragraaf 6.3.3.

#### § 1 HET RESULTAAT VAN OVARIECTOMIE OF BEHANDELING MET EEN ANTI-OESTROGEEN (TAMOXIFEN) BIJ PREMENOPAUZALE PATIENTEN EN VAN BEHANDELING MET OESTROGENEN OF TAMOXIFEN BIJ POSTMENOPAUZALE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL

Tijdens de 'workshop' in Bethesda in 1974 (1) werden studies gerapporteerd, waaruit overtuigend bleek dat de aan- of afwezigheid van ER in tumorweefsel van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom een voorspellende betekenis heeft voor het te verwachten effect van endocriene maatregelen. Toen bleek overigens ook, dat een absolute scheiding tussen patienten die wel of niet gunstig op endocriene maatregelen zullen reageren op deze wijze niet bereikt kan worden. Ook in de literatuur van de daarop volgende jaren zal men vergeefs zoeken naar patientenseries met 100 % 'responders' in de ER positieve groep. Afhankelijk van de bepalingmethode die gebruikt wordt voor het aantonen van ER activiteit in het tumorweefsel en de (vaak empirisch vastgestelde) betekenis die men geeft aan de gevonden uitslag, zal de verhouding ER positieve versus ER negatieve tumoren van instituut tot instituut kunnen verschillen, en daardoor ook de mate van relatie tussen de ER activiteit van het tumorweefsel en het effect van endocriene maatregelen.

Een andere belangrijke factor die verschillen in resultaten kan veroorzaken, is de wijze waarop het begrip 'objectieve remissie'

door verschillende onderzoekers wordt gedefinieerd en belangrijker nog, wordt gehanteerd. De beoordeling van het therapieresultaat geschiedde in de eigen studie volgens de criteria die in paragraaf 6.2. van hoofdstuk II zijn genoemd.

In tabel V - 1 staan de resultaten van behandeling middels ovariectomie of tamoxifen bij premenopauzale patienten en van behandeling met ethinyloestradiol of tamoxifen bij postmenopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel bijeen. Het aantal zo behandelde patienten bedroeg in de ER positieve groep 36, van wie er 16 (45 %) minstens eenmaal een objectieve remissie kregen. Bij drie van deze 36 patienten werd het voordien nog progressieve ziekteverloop door de endocriene behandeling stationair. Deze zijn overeenkomstig de criteria in paragraaf 6.2. van hoofdstuk II niet als objectieve remissie gerekend. Het aantal patienten in de ER negatieve groep bedroeg 19. Op de genoemde endocrinologische maatregelen werd binnen deze groep patienten niet één objectieve remissie waargenomen.

Uit de tabel blijkt bovendien dat het totale aantal objectieve remissies als resultaat van de eerste hormonale behandeling 16 van 55 bedroeg (29.1 %), een vanouds bekend remissiepercentage voor endocriene maatregelen bij het gemetastaseerde mammacarcinoom. Het remissiepercentage voor alle behandelingswijzen bij de patienten met ER positieve tumoren was 43.2 % en voor de patienten met ER negatieve tumoren 0 %. Het percentage postmenopauzale patienten dat gunstig reageerde op een tweede hormonale behandeling middels tamoxifen was even hoog als dat voor de eerste endocriene therapie bij deze patienten. Daarbij dient men zich te realiseren dat een tweede behandelingspoging middels endocriene maatregelen slechts bij een kleine groep geselecteerde patienten met een ogenschijnlijk weinig agressief mammacarcinoom plaats vond.

Reeds lang is bekend dat een aantal klinische parameters van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom van waarde kan zijn om het effect van endocriene maatregelen te voorspellen. De volgende tabel (V - 2) laat voor patienten met ER positieve tumoren zien hoe de duur van het ziektevrije interval en de belangrijkste localisatie van de metastasen hiertoe kunnen bijdragen.

Tabel V - 1. RESULTAAT VAN ENDOCRIENE MAATREGELEN BIJ PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMA-CARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL

		aantal patiënten n = 55			ER positief n = 36			ER negatief n = 19		
		aantal objectieve n <sup>a)</sup> remissies %			aantal objectieve n remissies %			aantal objectieve n remissies		
premenopauze										
ovariectomie	I	12	3	25.0	8	3	37.5	4	0	
tamoxifen	I	6	1	16.6	4	1	25.0	2	0	
postmenopauze										
ethinyl-										
oestradiol	I	16	5	31.3	10	5	50.0	6	0	
	II	2	0	-	2	0	-			
tamoxifen	I	21	7	33.3	14	7	50.0	7	0	
	II	8	3	37.5	6	3	50.0	2	0	
alle therapieën	I <sup>b)</sup>	55	16	29.1	36	16	44.4	19	0	
	II	10	3	30.0	8	3	37.5	2	0	
totaal		65	19	29.2	44 <sup>d)</sup>	19 <sup>c)</sup>	43.2	21 <sup>e)</sup>	0	

I = eerste endocriene maatregel

II = tweede hormonale behandeling

a) aantal behandelingen

b) in totaal 2 patiënten kregen vóór de eerste endocriene behandeling chemotherapie

c) niet inbegrepen 3 ER positieve patiënten, bij wie de ziekte stationair werd

d) 44 behandelingen bij 36 patiënten

e) 21 behandelingen bij 19 patiënten

Tabel V - 2. EFFECT VAN BEHANDELING MIDDELS OVARIECTOMIE, OESTROGENEN OF ANTI-OESTROGENEN (TAMOXIFEN) BIJ PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM MET ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL IN RELATIE TOT DE DUUR VAN HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL EN DE BELANGRIJKSTE LOCALISATIE VAN METASTASERING, UITGEDRUKT ALS RESPONDERS/TOTAAL AANTAL BEHANDELDE PATIENTEN

	geen ziekte- vrij interval	wel ziekte- vrij interval		totaal
		<1 jaar	≥1 jaar	
weke delen	1/1	-	3/4	4/5
skelet	1/2	0/2	3/10	4/14
viscera	2/2	0/4	6/8	8/14
totaal	4/5	0/6**	12/22**	16/33*

\* De patiënten bij wie de ziekte stationair werd, zijn in deze tabel niet meegerekend (n = 3)

\*\*  $\chi^2 = 3.72$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $0.05 < p < 0.1$

De belangrijkste bevinding uit deze gegevens lijkt het verschil in effect van endocriene maatregelen tussen patiënten met een kort en met een langer ziektevrij interval. Bovendien valt op dat patiënten met metastasen in het skelet als belangrijkste localisatie veel minder vaak gunstig op de toegepaste endocriene maatregelen reageerden dan patiënten met alleen localisaties in de weke delen.

Tenslotte werd voor de pre- en postmenopauzale patiënten met ER positieve tumoren nagegaan of er een relatie was tussen de hoogte van de ER activiteit en het effect van de toegepaste endocriene maatregelen. De gegevens zijn in de nu volgende figuur bijeengebracht. De kwantitatieve ER activiteit was in de groepen patiënten die gunstig reageerden op endocriene maatregelen niet significant verschillend van die in de groepen met progressieve ziekte.

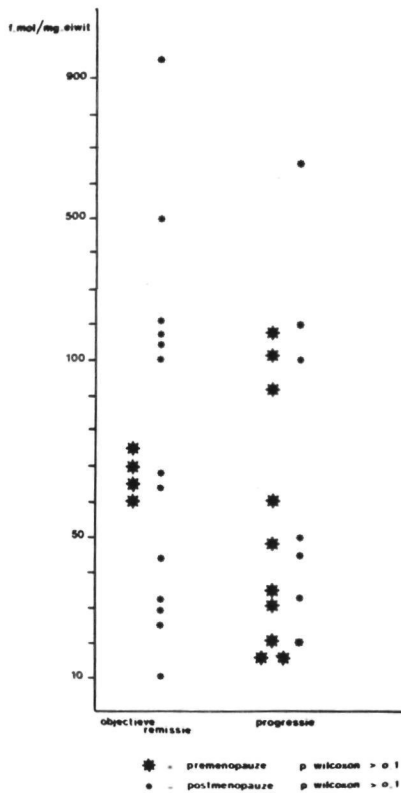


Fig. V - 1. REACTIE OP ENDOCRIENE MAATREGELLEN BIJ PRE- EN POSTMENO-PAUZALE PATIENTEN MET ER POSITIEVE TUMOREN IN RELATIE TOT DE HOOGTE VAN DE ER ACTIVITEIT (Exclusief 3 patienten bij wie de ziekte stationair werd)

COMMENTAAR

De prognostische betekenis van ER bepalingen in tumorweefsel van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom ten aanzien van het effect van endocriene maatregelen is volgens de gegevens in deze paragraaf het grootst voor patienten met ER negatieve tumoren.



Ook op grond van deze gegevens wordt in dit instituut sinds enige tijd afgezien van ovariectomie en behandeling met ethinyloestradiol of tamoxifen bij respectievelijk premenopauzale en postmenopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, bij wie de ER bepaling in het tumorweefsel, volgens de in dit proefschrift genoemde voorwaarden (hoofdstuk II, paragraaf 4), negatief uitvalt.

Uit de eerste klinische studies van JENSEN et al (1972, 1), MAASS et al (1972, 2), en ENGELSMAN et al (1973, 3) was reeds duidelijk, dat het resultaat van bepaling van de ER activiteit in het tumorweefsel van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom een voorspellende betekenis kan hebben ten aanzien van het effect van endocriene maatregelen. In juli 1974 werd onder auspiciën van het National Cancer Institute van de Verenigde Staten in Bethesda een internationale bijeenkomst gehouden, waar de resultaten van ER bepalingen in tumorweefsel en de remissiepercentages door endocriene maatregelen bij patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in relatie tot de ER activiteit, werden besproken (4). Ablatieve en additieve endocriene maatregelen leidden bij 55 - 60 % van de patienten met ER positieve tumoren tot een objectieve remissie, terwijl dit voor patienten met ER negatieve tumoren slechts 8 % was. Toen waren er nog geen gegevens over het effect van behandeling met anti-oestrogenen, zoals tamoxifen. Door MORGAN et al (1976, 5), LERNER et al (1976, 6), MANNI et al (1976, 7), BARNES et al (1977, 8), WESTERBERG et al (1978, 9) en MOSESON et al (1978, 10) werden remissiepercentages van 40 - 60 % voor in totaal 85 postmenopauzale patienten met ER positieve tumoren opgegeven, terwijl bij slechts 2 van in totaal 47 ER negatieve patienten van deze auteurs een objectieve tumorregressie werd waargenomen.

In een eigen prospectief onderzoek werden 63 postmenopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom 'gerandomiseerd' behandeld met ethinyloestradiol (EE) of tamoxifen. Objectieve remissies werden verkregen bij 31 % van de EE-groep en 33 % van de tamoxifen-groep. Van 38 van deze 63 patienten was of werd de ER activiteit van het tumorweefsel bekend. 5 van 11 ER positieve tumoren kwamen in remissie door behandeling met EE en 7 van 13 door tamoxifen. Voor ER negatieve tumoren waren deze getallen respectievelijk 0 van 7 en 0 van 7 patienten (BEEEX et al, 1978, 11).

Van de 6 premenopauzale patienten die behandeld werden met

tamoxifen, reageerde één ER positieve met een objectieve remissie. Uit de verzamelde gegevens van kleine patientenseries bleek dat 6 van 23 premenopauzale patienten gunstig reageerden op deze behandeling (McGUIRE et al, 1978, 12).

Uit de besproken therapie-resultaten kan niet zonder meer geconcludeerd worden dat alle patienten met ER negatieve tumoren en ongeveer 50 % van de patienten met ER positieve tumoren niet gunstig reageren op endocrinologische maatregelen. In de eerste plaats werd bij 3 van de 36 patienten de ziekte door de ingestelde behandeling stationair. Deze reactie kan men niet anders dan gunstig beoordelen. Ook in de literatuur wordt er op gewezen dat het aantal patienten met ER positieve tumoren dat gunstig reageert op endocriene maatregelen, waarschijnlijk belangrijk hoger is dan het aantal patienten dat reageert met een volgens strenge criteria gedefinieerde objectieve remissie (STOLL, 1977, 13). Ten tweede geldt, dat bij de patienten niet alle mogelijke endocrinologische behandelingswijzen werden getoetst. Het kan dus best zijn, dat in zowel de ER positieve als in de ER negatieve patientengroepen nog 'potentiele responders' verborgen zijn. Deze patienten zijn niet te achterhalen omdat de beslissing om een eerste proefbehandeling met een endocriene maatregel te laten volgen door een tweede, steeds afhankelijk was van de toestand van de patiente op het moment dat de primair ingestelde behandeling niet (meer) effectief was.

LECLERCQ en HEUSON (1977, 14) vergeleken de prognostische waarde van de ER bepaling met die van elf andere klinische parameters, ten aanzien van het effect van endocriene maatregelen bij patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Daarbij kwam vast te staan, dat de ER activiteit in tumorweefsel het best correleerde met het therapie-effect van endocriene behandelingswijzen. Een aantal klinische gegevens kunnen bijdragen tot een goede voorspelling van het effect van endocriene maatregelen op de groei van metastasen. Met name de duur van het ziektevrije interval en de belangrijkste localisatie van de metastasen blijken hierbij van betekenis (ROZENCWEIG en HEUSON, 1975, 15). Daarom werden deze klinische gegevens ook in het eigen materiaal hierop onderzocht. Bij overigens kleine reeksen waarnemingen viel op dat patienten met ER positieve tumoren en een ziektevrij interval korter dan 1 jaar nooit reageerden op de bij haar ingestelde (endocriene) behandeling,

terwijl 22 endocriene behandelingen bij dergelijke patienten met een ziektevrij interval langer dan 1 jaar tot 12 objectieve remissies leidden. Het is reeds lang bekend, dat patienten met een langere ziektevrije periode een grotere kans maken op endocriene maatregelen gunstig te reageren (AMA, 1960, 16; FRACCHIA et al, 1969, 17; GOLDENBERG et al, 1964, 18; HENNINGSEN, 1977, 19). Onze gegevens maken het zeer waarschijnlijk dat zulks slechts geldt voor de groep patienten met ER activiteit in het tumorweefsel. Wat betreft de belangrijkste localisatie van de metastasen geldt voor alle patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom dat de kans op succes van endocriene maatregelen het grootst is voor patienten met alleen uitzaaiingen in de weke delen (TAYLOR, 1962, 20; STOLL, 1969, 21). Patienten met viscerale localisaties (centrale zenuwstelsel en uitgebreide levermetastasen niet meegerekend) reageren volgens de literatuur (AMA, 1960, 16; KENNEDY, 1965, 22; BAND en ISRAEL, 1976, 23; MANNI et al, 1976, 7) minstens even gunstig op behandeling met oestrogenen of anti-oestrogenen als patienten met skeletmetastasen. Onze eigen gegevens suggereren dat metastasen in het skelet minder vaak gunstig op de toegepaste endocriene maatregelen reageren dan die in weke delen of in de viscera, althans in de groep met ER activiteit in het tumorweefsel.

In de volgende paragraaf zal het effect van endocriene maatregelen in relatie tot de hoogte van de ER activiteit van commentaar voorzien worden.

## SAMENVATTING

Uit dit onderzoek blijkt dat ongeveer 50 % van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom en ER positieve tumoren gunstig reageert op endocriene maatregelen. Dit is in overeenstemming met de gegevens uit de literatuur. De kans op een gunstig effect van dergelijke maatregelen bij patienten met ER negatieve tumoren is daarentegen zeer gering. In onze eigen serie werd bij geen van de 21 endocriene behandelingen bij patienten met ER negatieve tumoren een objectieve remissie waargenomen. Op grond van deze bevindingen lijkt het niet zinvol om patienten, bij wie geen ER activiteit in het tumorweefsel kan worden aangetoond middels alleen endocriene

maatregelen te behandelen.

De gegevens verkregen bij overigens kleine groepen patienten suggereren dat het mogelijk is om de voorspellende waarde van het onderzoek naar ER activiteit in het tumorweefsel ten aanzien van het effect van endocriene maatregelen te vergroten door ook klinische gegevens, zoals de duur van het ziektevrije interval en de belangrijkste localisatie van de metastasen hierbij te betrekken.

## § 2 ONDERZOEK NAAR HET EFFECT VAN ENDOCRIENE MAATREGELEN GECOMBINEERD MET (POLY)CHEMOTHERAPIE BIJ PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL

In paragraaf 2.1. wordt het effect van behandeling van premenopauzale patienten middels ovariectomie gevolgd door wekelijkse toedieningen van 5-fluorouracil (5 FU) en van postmenopauzale patienten middels tamoxifen en wekelijkse toediening van 5 FU in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel, besproken. Meestal betrof dit de eerste of de tweede behandeling van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Dit in tegenstelling tot de therapie middels tamoxifen in combinatie met polychemotherapie, 5 FU, methotrexate en cytoxan, afgekort als CMF. Voor de patienten uit dit onderzoek betrof dit meestal een tweede of latere behandeling voor het gemetastaseerde mammacarcinoom. Om deze reden worden de behandelingsresultaten van tamoxifen plus CMF apart in paragraaf 2.2. besproken.

### 2.1. ONDERZOEK NAAR HET EFFECT VAN ENDOCRIENE MAATREGELEN GECOMBINEERD MET 5-FLUOROURACIL BIJ PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

In totaal 41 patienten werden op deze wijze behandeld. Voor 18 van deze patienten betrof dit de eerste therapie voor het gemetastaseerde mammacarcinoom. Voor nog eens 18 patienten was het de tweede en voor 5 patienten de derde therapie. Deze 5 patienten werden gerekend tot de groep die in tweede instantie met een der genoemde therapie combinaties werden behandeld.

Het aantal patiënten dat minstens eenmaal reageerde met een objectieve remissie bedroeg in de ER positieve groep 15 van 24 (62.5 %) en in de ER negatieve groep 3 van 17 (17.6 %) ( $\chi^2 = 6.409$ ,  $p < 0.02$ ). Eén patiënte uit de ER positieve groep reageerde met het stationair worden van de ziekte. In de volgende tabel worden de behandelingsresultaten genoemd.

Tabel V - 3. HET EFFECT VAN OVARIECTOMIE OF TAMOXIFEN IN COMBINATIE MET 5 FU BIJ PRE- RESPECTIEVELIJK POSTMENOPAUAZALE PATIENTEN IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL

	aantal patiënten n = 41		ER positief n = 24		ER negatief n = 17				
	aantal objectieve n** remissies %		aantal objectieve n remissies %		aantal objectieve n remissies %				
<b>ovariectomie</b>									
+ 5 FU	I	9	3	4	2	5	1		
	II	2	0	1	0	1	0		
<b>tamoxifen</b>									
+ 5 FU	I	9	4	4	4	5	0		
	II	24	11	17	9	7	2		
<b>alle therapieën</b>									
	I	18	7	8	6	10	1		
	II	26	11	18	9	8	2		
<b>totaal*</b>		44	18	40.9	26	15***57.7	18	3	16.7

\*  $\chi^2 = 5.806$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p < 0.02$

\*\* aantal behandelingen

\*\*\* exclusief 1 patiënte bij wie de ziekte stationair werd

I = eerste therapie voor het gemetastaseerde mammacarcinoom

II = latere therapie voor het gemetastaseerde mammacarcinoom

Deze 26 patiënten werden vooraf meestal middels endocriene maatregelen behandeld (n = 21).

Uit deze tabel blijkt dat bij de patienten met ER activiteit in het tumorweefsel het aantal objectieve remissies door de twee genoemde behandelingswijzen significant groter is dan bij de patienten uit de ER negatieve groep. Vergelijkt men de resultaten die in deze tabel staan vermeld met die uit tabel V - 1, dan valt op dat nu ook enkele objectieve remissies werden waargenomen bij de patienten met ER negatieve tumoren.

Ook voor de patienten die behandeld werden met de combinatie van ovariectomie of tamoxifen en 5 FU werd nagegaan of de voorspelende waarde van de ER activiteit in het tumorweefsel ten aanzien van het effect van behandeling verhoogd kan worden door de klinische gegevens, het ziektevrije interval en de belangrijkste localisatie van metastasen, hierbij te betrekken. De gegevens voor de 24 patienten met ER in het tumorweefsel zijn weergegeven in de volgende tabel. Ook in deze tabel werden de patienten met stationaire ziekte niet meegerekend (vergelijk paragraaf 1).

Tabel V - 4. EFFECT VAN BEHANDELING MIDDELS OVARIECTOMIE OF TAMOXIFEN IN COMBINATIE MET 5-FLUOROURACIL BIJ PATIENTEN MET ER IN HET TUMORWEEFSEL IN RELATIE TOT DE DUUR VAN HET ZIEKTEVRIJE INTERVAL EN DE BELANGRIJKSTE LOCALISATIE VAN METASTASEN, UITGEDRUKT ALS RESPONDERS/TOTAAL AANTAL BEHANDELDE PATIENTEN

	geen ziektevrij interval	wel ziektevrij interval		totaal
		< 1 jaar	> 1 jaar	
weke delen	-	-	2/3	2/3
skelet	2/3	1/1	5/8	8/12
viscera	1/2	0/1	4/5	5/8
totaal	3/5	1/2	11/16	15/23*

\* 1 patiente met stationaire ziekte niet inbegrepen.

Uit de tabel blijkt, uit overigens kleine reeksen waarnemingen, dat in tegenstelling tot de gegevens uit tabel V - 2 (over behandeling

van endocriene maatregelen alleen) het daar gesignaleerde verschil tussen patienten met een ziektevrij interval korter of langer dan 1 jaar, niet meer wordt teruggevonden. Ook blijkt nu dat metastasen in het skelet als belangrijkste localisatie ongeveer even vaak gunstig reageren als beide andere onderscheiden belangrijkste localisaties van metastasen.

In de volgende tabel zijn de resultaten van behandeling middels endocriene maatregelen (paragraaf 1) en endocriene maatregelen in combinatie met 5 FU (deze paragraaf) bijeengeteld.

Tabel V - 5. EFFECT VAN BEHANDELING MIDDELS ENDOCRIENE MAATREGELLEN AL OF NIET IN COMBINATIE MET 5 FU BIJ DE PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

	totaal		ER positief		ER negatief	
	objectieve		objectieve		objectieve	
	n	remissie	n	remissie	n	remissie
aantal						
behandelingen	109	37	70	34	39	3
aantal						
patienten	78	31	48	28*	30	3

\* niet inbegrepen 3 patienten bij wie de ziekte stationair werd.

Dus 28 patienten uit de ER positieve groep reageerden minstens eenmaal met een objectieve remissie. Voor de patienten uit de ER negatieve groep was dit 3 van 30 ( $\chi^2 = 16.047$ ,  $p < 0.001$ ).

In figuur V - 2 is weergegeven de hoogte van de ER activiteit (fmol/mg eiwit) van pre- en postmenopauzale patienten met ER positieve tumoren, die wel of niet minstens eenmaal in remissie kwamen door endocriene maatregelen al of niet in combinatie met 5 FU. Alleen voor de premenopauzale patienten geldt dat de ER activiteit in het tumorweefsel voor de patienten met remissies significant hoger was dan voor haar bij wie de toegepaste behandelingen niet leidden tot een objectieve tumorregressie.

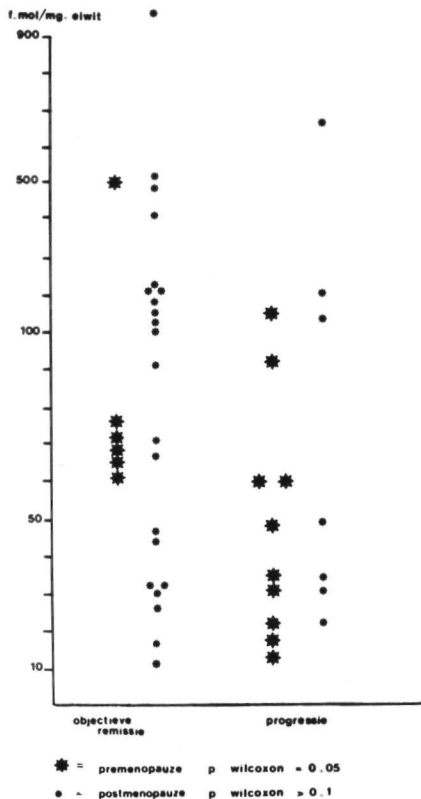


Fig. V - 2. REACTIE OP ENDOCRIENE MAATREGELEN AL OF NIET IN COMBINATIE MET 5 FU BIJ PRE- EN POSTMENOPAUAZALE PATIENTEN MET ER POSITIEVE TUMOREN IN RELATIE TOT DE HOOGTE VAN DE ER ACTIVITEIT (exclusief de patienten bij wie de ziekte door behandeling stationair werd)

#### COMMENTAAR

De behandeling van premenopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom middels ovariectomie, gevolgd door wekelijkse toediening van 5 FU, resulteerde bij 33.3 % van de patienten in een objectieve tumorregressie. Hoewel de patienten niet gerandomiseerd



werden voor behandeling met ovariectomie plus of min 5 FU, leken de resultaten van de gecombineerde behandeling niet beter dan die van ovariectomie alleen. Om deze reden wordt deze wijze van behandeling sedert 1976 in dit instituut niet meer toegepast.

Nadat uit de literatuur en eigen waarnemingen was gebleken dat anti-oestrogenen, met name tamoxifen, remissies teweegbrachten bij postmenopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, werd gestart met een klinisch onderzoek naar effect en bijwerkingen van gecombineerde behandeling met tamoxifen en 5 FU. Inmiddels zijn de resultaten van deze behandeling bij 53 evalueerbare patienten bekend (inclusief de groep patienten bij wie geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel kon worden verricht). Het aantal patienten met een objectieve remissie bedroeg 23 (43 %). Voor 22 patienten bij wie deze therapie-combinatie als eerste behandeling voor het gemetastaseerde mammacarcinoom werd toegepast, bedroeg het aantal objectieve remissies 11 (50 %).

Uit tabel V - 3 is duidelijk dat patienten met ER positieve tumoren een grotere kans hebben om op behandeling met de combinatie van endocriene maatregelen en 5 FU gunstig te reageren dan patienten zonder ER activiteit in het tumorweefsel. De relatie is echter minder stringent dan voor endocriene maatregelen alleen. Met name bedroeg het aantal remissies in de ER negatieve groep bijna 17 %. Het is aantrekkelijk om te veronderstellen dat deze remissies het gevolg zijn van de chemotherapeutische component van de toegepaste behandelingswijze. Voor 5 FU als monodrug-chemotherapie bedraagt het remissiepercentage ongeveer 25 % (CARTER, 1976, 24). Uit dit gegeven zou men kunnen concluderen dat deze combinatie van tamoxifen en 5 FU tot een additief behandelingsresultaat kan leiden. De bevinding dat met deze combinatie van maatregelen ook een remissie werd bereikt bij 1 van 2 patienten met een kort ziektevrij interval (vergelijk hiervoor tabel V - 2 met V - 4) zou men als een uiting daarvan kunnen interpreteren. Het is immers een oude klinische ervaring dat patienten met een lang ziektevrij interval gunstiger op endocriene maatregelen en die met een korte ziektevrije periode (in het algemeen dus sneller groeiende tumoren) gunstiger op behandeling met 5 FU of cytoxan reageren. Voor 5 FU werd zulks door RAVDIN et al (1967, 25) en NEMOTO et al (1971, 26) aangetoond. Overigens zijn de thans verkregen kwantitatieve gegevens nog

onvoldoende voor ver reikende conclusies.

Binnen de ER positieve groep bleek er alleen voor de premenopauzale patienten een relatie te bestaan tussen het effect van endocriene maatregelen al dan niet gecombineerd met 5 FU en de hoogte van de ER activiteit. Uit de gegevens van de Bethesda Workshop (1974, 4) en die van MATSUMOTO en SUGANO (1978, 27) en NOMURA et al (1977, 28) bleek dat er geen verschil was in de hoogte van de ER activiteit tussen de groepen patienten met ER positieve tumoren, die wel of niet gunstig reageerden op endocriene therapie. Daarentegen vonden McGUIRE et al (1978, 12) en DeSOMBRE et al (1978, 29) bij grote groepen patienten wel een positieve relatie tussen de hoogte van de ER activiteit en het effect van endocriene maatregelen. Ook de waarnemingen van ENGELSMAN (1978, 30) zijn dienovereenkomstig.

Bij kwantitatieve meting wordt de ER activiteit uitgedrukt per hoeveelheid onderzocht weefsel of de daarin aanwezige hoeveelheid eiwit of DNA. Aangenomen dat alleen specifieke receptoractiviteit wordt gemeten, kan dit toch niet meer dan een benadering zijn van de werkelijke ER activiteit per hoeveelheid zuiver tumorweefsel. Zo kan de ER activiteit uitgedrukt per mg eiwit te laag worden gevonden, indien het onderzochte weefsel veel, niet van de tumorcellen afkomstig, eiwit bevat. Indien er een relatie zou zijn tussen de kwantitatieve ER activiteit en het effect van endocriene maatregelen, dan zal men die als gevolg van deze meetonnauwkeurigheid, in grote patientenseries gemakkelijker vinden dan in kleinere groepen patienten. Individuele waarden dienen in dit opzicht met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

## SAMENVATTING

Behandeling van postmenopauzale patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom middels tamoxifen en 5 FU bleek voor bijna 45 % van de patienten effectief. Alhoewel patienten met ER in haar tumorweefsel significant vaker gunstig reageerden op deze therapie dan patienten uit de ER negatieve groep, was deze relatie minder fraai dan voor endocriene maatregelen alleen. Het is mogelijk dat dit een gevolg is van het additieve effect van beide medicamenten.

Behandeling van premenopauzale patienten middels een ovariectomie gevolgd door wekelijks toediening van 5 FU leek niet tot gunstiger resultaten te leiden dan behandeling middels alleen ovariectomie. Van de premenopauzale patienten met ER positieve tumoren had de groep die gunstig reageerde op endocriene maatregelen, al dan niet gecombineerd met 5 FU, significant hogere ER waarden dan de groep patienten die niet reageerde met een objectieve tumorregressie. Voor postmenopauzale patienten werd deze relatie niet gevonden.

## 2.2. ONDERZOEK NAAR HET EFFECT VAN BEHANDELING MET TAMOXIFEN PLUS POLYCHEMOTHERAPIE BIJ PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

Alle 34 patienten die evalueerbaar behandeld werden middels tamoxifen plus polychemotherapie (CMF) waren in de postmenopauze of hadden tevoren een overiectomie ondergaan. Bij twee van de patienten werd deze therapie als eerste behandeling toegepast, voor 12 patienten was het de tweede en voor 20 patienten de derde of latere therapie voor het gemetastaseerde mammacarcinoom. Bij 22 patienten met ER positieve tumoren werd 6 maal een objectieve remissie waargenomen, terwijl bij de 12 patienten met ER negatieve tumoren 4 maal een objectieve tumorregressie werd verkregen ( $\chi^2 = 0.0005$ ,  $p > 0.1$ ). Tabel V - 6 geeft een overzicht van deze behandelingsresultaten.

### COMMENTAAR

In tegenstelling tot de gegevens uit de paragrafen 1 en 2.1 van dit hoofdstuk blijkt dat de resultaten van behandeling met tamoxifen in combinatie met CMF voor patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren vrijwel identiek zijn.

De gegevens suggereren dat naarmate de chemotherapeutische component van de gecombineerde behandeling effectiever wordt, het verschil tussen remissiepercentages bij patienten met ER positieve en ER negatieve tumoren nagenoeg verdwijnt. Overigens dient benadrukt, dat het hier gaat om de tweede of latere behandeling van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom.

Tabel V - 6. HET EFFECT VAN TAMOXIFEN PLUS POLYCHEMOTHERAPIE BIJ PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

	aantal patienten n = 34		ER positief n = 22		ER negatief n = 12	
n <sup>a)</sup>	objectieve remissie		objectieve n remissie		objectieve n remissie	
tamoxifen + CMF						
I	2	0	-	-	2	0
II	12	6	8	4	4	2
III	20	4	14	2	6	2
totaal*	34	10	22	6 <sup>b)</sup>	12	4 <sup>c)</sup>

\*  $\chi^2 = 0.0005$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

a) aantal behandelingen

b) niet inbegrepen 2 patienten bij wie de ziekte stationair werd

c) niet inbegrepen 1 patiente bij wie de ziekte stationair werd

I eerste behandeling

II tweede behandeling

III latere behandeling

Het is goed mogelijk dat de resultaten van deze behandelingswijze, indien toegepast als eerste therapie voor het gemetastaseerde mammacarcinoom voor patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren, heel anders uitvallen. Uit voorlopige gegevens van CAVALLI et al (1977, 31) bleek dat 50 % van nog niet eerder behandelde patienten gunstig reageerden op een enigszins vergelijkbare therapie. Binnenkort zullen resultaten van een EORTC-trial waarin het effect van behandeling van patienten, bij wie geen rekening werd gehouden met de ER activiteit in het tumorweefsel, middels CMF of CMF plus tamoxifen vergeleken wordt, voor publicatie beschikbaar zijn.

Behandeling middels tamoxifen gecombineerd met CMF werd zelden als eerste therapie voor het gemetastaseerde mammacarcinoom toegepast. De remissiepercentages voor de patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren waren ongeveer gelijk.

### § 3 ONDERZOEK NAAR HET EFFECT VAN (POLY) CHEMOTHERAPIE ALLEEN BIJ PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL

In de onderzoeksperiode werden 30 patienten uitsluitend met (poly)chemotherapie behandeld. Een aantal keren gebeurde dit niet volgens protocol omdat de behandeling reeds elders begonnen was of omdat de toediening van tamoxifen werd uitgesteld in het kader van een voorgenomen tumorbiopsie voor onderzoek naar de ER activiteit. Bij 11 patienten betrof het de eerste therapie voor het gemetastaseerde mammacarcinoom. Vijf van haar kregen in de beginfase van de onderzoeksperiode 5 FU als 'monodrug'. Bij geen van deze patienten werd een objectieve remissie waargenomen. Bij 15 patienten met ER positieve tumoren werd driemaal een objectieve remissie bereikt. Bovendien werd de ziekte bij 2 van de patienten stationair. Van de 15 patienten met ER negatieve tumoren kregen er 4 een objectieve remissie, terwijl de ziekte eenmaal stationair werd. Tabel V - 7 geeft een overzicht van de resultaten van behandeling. Voor elk van de behandelingen geldt, dat geen significant verschil in aantal remissies tussen beide groepen aantoonbaar was.

Tabel V - 7. HET EFFECT VAN (POLY)CHEMOTHERAPIE BIJ PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

	aantal patienten n = 30		ER positief n = 15		ER negatief n = 12	
	objectieve n <sup>a)</sup> remissie		objectieve n remissie		objectieve n remissie	
premenopauze						
CMF I	3	2	1	0	2	2
postmenopauze						
5 FU I	5	0	2	0	3	0
II	1	0			1	0
CMF I	3	0	1	0	2	0
II	8	3	4	2	4	1
AV, AC II	16	2	10	1	6	1
totaal*	36	7	18	3 <sup>b)</sup>	18	4 <sup>c)</sup>

\*  $\chi^2 = 0.0005$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

a) aantal behandelingen

b) niet inbegrepen 2 patienten bij wie de ziekte stationair werd

c) niet inbegrepen 1 patiente bij wie de ziekte stationair werd

I eerste behandeling

II tweede behandeling

5 FU = 5-fluorouracil

CMF = cytoxan, methotrexate, 5 FU

AV = adriamycine, vincristine

AC = adriamycine, cytoxan

#### COMMENTAAR

De resultaten van behandeling middels (poly)chemotherapie waren in de groepen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren ongeveer gelijk (tabel V - 7). Bij deze gegevens werd reeds opgemerkt dat het aantal patienten bij wie de eerste behandeling voor

het gemetastaseerde mammacarcinoom bestond uit chemotherapie, gering was.

Uit de literatuur blijkt dat de voorspellende betekenis van de ER activiteit in tumorweefsel ten aanzien van het effect van behandeling met chemotherapie nog controversieel is. FRENNING et al (1978, 32) vonden dat patiënten met ER activiteit in het tumorweefsel ('receptor rich tumors') significant vaker gunstig reageerden op behandeling met (combinatie) chemotherapie dan patiënten met ER negatieve carcinomen ('receptor poor tumors'). De voorlopige resultaten van deze studie werden verder uitgewerkt en gepubliceerd door KIANG et al (1978, 33). Uit deze gegevens bleek dat patiënten, die kort voor of na behandeling met chemotherapie ER positieve tumoren hadden, significant vaker gunstig reageerden op chemotherapeutische behandeling dan patiënten met ER negatieve tumoren. Het is uit deze studie niet duidelijk bij hoeveel van de patiënten deze chemotherapie als eerste behandeling voor het gemetastaseerde mammacarcinoom werd gegeven. In ieder geval werd bij een aantal van haar de behandeling voorafgegaan door endocriene maatregelen. Uit de gegevens van LIPPMAN et al (1978, 34) bleek, dat patiënten met ER negatieve mammacarcinomen (ER poor) significant vaker gunstig reageerden op behandeling met chemotherapie dan patiënten met ER positieve (ER rich) tumoren. De auteurs geven daarbij aan, dat chemotherapie voor de meeste van deze patiënten de eerste behandeling voor het gemetastaseerde mammacarcinoom was. Overigens was in die retrospectieve studie het aantal patiënten met ER negatieve tumoren ten opzichte van het aantal patiënten met ER positieve tumoren wel erg groot (45 versus 25). Het is dus de vraag of de uitkomsten van dit onderzoek bij een 'geselecteerde' groep patiënten als algemeen geldend geïnterpreteerd mogen worden. In een commentaar op de studie van LIPPMAN (1978, 34) beschrijven SAMAL et al (1978, 35) dat het aantal remissies door behandeling met (poly)chemotherapie bij hun patiënten met ER positieve tumoren niet significant verschilde van dat in de ER negatieve groep. De auteurs geven daarbij aan, dat de meeste van de door hen onderzochte patiënten in eerste instantie behandeld werden middels endocriene maatregelen.

De literatuurgegevens en de uitkomsten van het onderzoek uit dit proefschrift suggereren dat een eventuele voorspellende betekenis

van de ER activiteit in tumorweefsel van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom ten aanzien van het effect van chemotherapie, verandert of verdwijnt nadat de patienten middels endocriene maatregelen werden behandeld. De verklaring hiervoor zou kunnen zijn, dat met name ER positieve mammacarcinomen zijn opgebouwd uit een heterogene populatie van nog enigszins hormoon-afhankelijke en volledig autonome cellen. De eerste groep is wellicht minder gevoelig voor chemotherapie dan het autonome deel van de tumor. In de loop van de tijd zou, zeker indien endocriene maatregelen werden toegepast, het autonome deel van de tumor kunnen gaan overheersen, zodat dan chemotherapie een relatief betere kans van slagen zou kunnen krijgen.

#### SAMENVATTING

Het resultaat van de, meestal in de laatste fase van de ziekte, gegeven behandeling met polychemotherapie was in de groep patienten met ER positieve tumoren niet verschillend van dat in de ER negatieve groep.

#### § 4 SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN VAN BEHANDELING VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

In de vorige paragrafen werden de behandelingsresultaten bij de patienten steeds in relatie tot de menopauzestatus ten tijde van de betreffende therapie besproken. Premenopauzale patienten die een ovariectomie ondergingen, werden dus verder behandeld als postmenopauzale patienten. De volgende tabel V - 8 geeft een indruk over de resultaten van opeenvolgende therapieën bij de patienten die bij de eerste behandeling pre- of postmenopauzaal waren.



Tabel V - 8. RESULTAAT VAN BEHANDELING VAN PRE- EN POSTMENOPAUAZALE PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

	n	R**	ER positief			ER negatief		
			n	R	%	n	R	%
premenopauze								
aantal								
patienten	32	13	18	8	44.4	14	5	35.7
aantal								
behandelingen	66	14	39	9	23.1	27	5	18.5
postmenopauze								
aantal								
patienten	60	32	34	27	79.4	26	5	19.2
aantal								
behandelingen	113	40	71	34	47.9	42	6	14.3
totaal								
patienten*	92	45	52	35	67.3	40	10	25.0
totaal								
behandelingen	179	54	110	43	39.1	69	11	15.9

\*  $\chi^2 = 14.546$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p < 0.001$

\*\* R = aantal patienten die een objectieve remissie bereikten

Van de 32 premenopauzale patienten kregen er 13 minstens eenmaal een objectieve remissie. De resultaten waren voor de groep met ER positieve en die met ER negatieve tumoren ongeveer gelijk (8 van 18 respectievelijk 5 van 14,  $\chi^2 = 0.019$ ,  $p > 0.1$ ). Het aantal toegepaste therapieën bedroeg in beide groepen gemiddeld 2 per patient. Het aantal patienten dat bij het begin van de behandeling reeds postmenopauzaal was, bedroeg 60. Bij 27 van de 34 patienten met ER positieve tumoren werd minstens eenmaal een objectieve tumorregressie waargenomen. Van de 26 patienten met ER negatieve carcinomen reageerden er 5 met minstens eenmaal een objectieve remissie ( $\chi^2 = 19.090$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p < 0.001$ ). Het gemiddelde aantal behandelingen per patient bedroeg 2 in de ER positieve groep

en 1,6 in de ER negatieve groep. Tenslotte valt op dat binnen de ER positieve groep de behandelingsresultaten bij de premenopauzale patienten significant slechter waren dan die voor de postmenopauzale patienten (8 remissies bij 18 patienten respectievelijk 27 bij 34,  $\chi^2 = 5.047$ ,  $p < 0.05$ ). Binnen de ER negatieve groep werd tussen de pre- en postmenopauzale patienten geen significant verschil in het aantal remissies waargenomen.

Het aantal patienten dat niet evalueerbaar behandeld werd, bedroeg in de ER positieve groep 15 van 67 en in de ER negatieve groep 4 van 44 ( $\chi^2 = 2.439$ ,  $p > 0.1$ ).

#### COMMENTAAR

Bij 92 van de 111 patienten bij wie onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, konden de resultaten van minstens één behandeling worden geëvalueerd. Bij het voor deze patienten gehanteerde behandelingsprotocol bleek het aantal objectieve remissies binnen de ER positieve groep significant hoger dan bij de patienten met ER negatieve tumoren. Bij indeling naar de menopauzestatus bleek dit verschil vooral bij de postmenopauzale patienten aantoonbaar.

Het is uit de vorige paragrafen van dit hoofdstuk duidelijk, dat het verschil in remissiepercentages bij patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren veroorzaakt wordt door het verschil in behandelingsresultaat van endocriene maatregelen al of niet gecombineerd met 5 FU (zie paragraaf 2).

Het lijkt waarschijnlijk dat indien patienten met ER negatieve tumoren als eerste behandeling polychemotherapie krijgen, de remissiepercentages binnen deze groep hoger zullen zijn dan de hier gemelde 25 %. Bij recente telling kon het effect van eerste behandeling middels CMF bij 7 patienten met ER negatieve tumoren geëvalueerd worden. Het aantal objectieve remissies bedroeg 4.

## LITERATUUR

1. JENSEN E, BLOCK G, SMITH S, KYSER K, DeSOMBRE E, Estrogen target tissues and neoplasia  
University of Chicago Press, p 23, Chicago 1972
2. MAASS H, ENGEL B, HOHMEISTER H, LEHMANN F, TRAMS G, Estrogen receptors in human breast cancer tissue  
Am J Obstet Gynecol 1972, 113, 377
3. ENGELSMAN E, PERSIJN J, KORSTEN C, CLETON F, Estrogen receptors in human breast cancer tissue and response to endocrine therapy  
B M J 1973, 2, 750
4. McGUIRE W, CARBONE P, VOLMER E, Estrogen receptors in human breast cancer  
Raven Press New York 1975
5. MORGAN L, SCHEIN P, HOTH D, Mc DONALD J, POSEY L, BEAZLEY R, TRENCH L, Therapeutic use of tamoxifen in advanced breast cancer, a correlation with biochemical parameters (abstract no 503)  
Proc Am Assoc Cancer Res 1976, 17, 126
6. LERNER H, BAND P, ISRAEL L, LEUNG B, Correlation of estrogen receptor sites to response: report of 11 patients with breast cancer treated with tamoxifen (abstract no 7)  
Proc Am Assoc Cancer Res 1976, 17, 2
7. MANNI A, TRUJILLO J, PEARSON O, Antiestrogen induced remission in stage IV breast cancer (abstract C 171)  
Proc Am Assoc Cancer Res 1976, 17, 68
8. BARNES D, RIBEIRO G, SKINNER L, Two methods for measurement of oestradiol-17 $\beta$  and progesterone receptors in human breast cancer and correlation with response to treatment  
Eur J Cancer 1977, 13, 1133

9. WESTERBERG H, NORDENSKJÖLD B, WRANGE O, GUSTAFSSON J, HUMLA S, THEVE N, SILFVERSWÄRD C, GRANBERG P, Effect of antioestrogen therapy on human mammary carcinomas with different estrogen receptor contents  
Eur J Cancer 1978, 14, 619
10. MOSESON D, SASAKI G, KRAYBILL W, LEUNG B, DAVENPORT C, FLETCHER W, The use of antiestrogens tamoxifen and nafoxidin in the treatment of human breast cancer in correlation with estrogen receptor values  
Cancer 1978, 41, 797
11. BEECH L, PIETERS G, SMALS A, KOENDERS A, BENRAAD Th, KLOPPENBERG P, Ethinyl-estradiol versus tamoxifen in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer  
Symposium 'De betekenis van anti-oestrogenen bij de behandeling van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom', Nijmegen 1978
12. MCGUIRE W, HORWITZ K, ZAVA D, GAROLA R, CHAMNESS G, Hormones in breast cancer: Update 1978,  
Metabolism 1978, 27, 487
13. STOLL B, Letter to the editor  
Lancet 1977, II, 296
14. LECLERCQ G, HEUSON J, Therapeutic significance of sex-steroid hormone receptors in the treatment of breast cancer  
Eur J Cancer 1977, 13, 1205
15. ROZENCWEIG M, HEUSON J, Breast cancer: prognostic factors and clinical evaluation  
In: Cancer therapy: prognostic factors and criteria of response, p 139, edited by M.J. Staquet, Raven Press New York 1975

16. American Medical Association (AMA) Council on drugs. Androgens and estrogens in the treatment of disseminated mammary carcinoma  
J A M A 1960, 12, 1271
17. FRACCHIA A, FARROW J, DePALO A, CONNOLLY D, HUVOS A, Castration for primary inoperable or recurrent breast cancer  
Surg Gynecol Obstet 1969, 128, 1226
18. GOLDENBERG I, BAILAR J, LOWRY R, Survival of women with hormonally treated breast cancer  
Surg Gynecol Obstet 1964, 119, 785
19. HENNINGSSEN B, AMBERGER H, AntiÖstrogene Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms, Vier Jahre Erfahrung mit Tamoxifen.  
Dtsch Med Wschr 1977, 19, 713
20. TAYLOR S, Endocrine ablation in disseminated mammary carcinoma  
Surg Gynecol Obstet 1962, 115, 443
21. STOLL B, Hormonal management in breast cancer  
Fitman Medical Publishing Company, London, Bath 1969
22. KENNEDY B, Diethylstilbestrol versus testosterone therapy in advanced breast cancer  
Surg Gynec Obstet 1965, 120, 1246
23. LERNER H, BAND P, ISRAEL L, Treatment of advanced breast cancer with tamoxifen, 10 mg b i d, Preliminary report (abstract c - 2).  
Proc Am Assoc Cancer Res 1976, 17, 237
24. CARTER S, Chemotherapy of breast cancer: current status  
In: Breast Cancer: trends in research and treatment, p 193  
edited by J.C. Heuson, W.H. Mattheiem and M. Rozencweig, Raven Press New York 1976

25. RAVDIN R, EISMAN S, Disseminated breast cancer: relationship of response to endocrine manipulation, cytoxan and fluorouracil  
In: Current concepts in breast cancer, p 200, edited by A. Segaloff, K. Meyer and S. Debakey, Williams and Wilkins, Baltimore 1967
26. NEMOTO T, DAO T, 5-Fluorouracil and cyclophosphamide in disseminated breast cancer  
N Y State J Med 1971, 71, 554
27. MATSUMOTO K, SUGANO H, Human breast cancer and hormone receptors  
In: Endocrine control in Neoplasia, p 191, edited by R.K. Sharma and W.E. Criss, Raven Press New York 1978
28. NOMURA Y, KOBAYASHI S, TAKATANI O, SUGANO H, MATSUMOTO K, McGUIRE W, Estrogen receptors and endocrine responsiveness in Japanese versus American breast cancer patients  
Cancer Res 1977, 37, 106
29. DeSOMBRE E, GREENE G, JENSEN E, Estrophilin and endocrine responsiveness of breast cancer  
In: Hormones, receptors and breast cancer, p 1, edited by W.L. McGuire, Raven Press New York 1978
30. ENGELSMAN E, Oestrogeen receptoren en hormonale behandeling van mammacarcinoom  
Dissertatie, Amsterdam 1978
31. CAVALLI F, ALBERTO P, JUNGI F, MARTZ G, BRUNNER K, Tamoxifen alone or combined with multiple drug chemotherapy in disseminated breast carcinoma (abstract no. 510)  
10th International Congress of Chemotherapy, Zürich 1977
32. FRENNING D, KENNEDY B, VOSIKA G, KIANG D, Correlation of estrogen receptors and response to chemotherapy in advanced breast cancer (abstract C 162)  
Proc Am Assoc Cancer Res 1978

33. KIANG D, FRENNING D, GOLDMAN A, ASCENSAO V, KENNEDY B, Estrogen receptors and responses to chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer  
N Engl J Med 1978, 299, 1330
  
34. LIPPMAN M, ALLEGRA J, THOMPSON E, SIMON R, BARLOCK A, GREEN L, HUFF K, HOAN MY T DO, AITKEN S, WARREN R, The relation between estrogen receptors and response rate to cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer  
N Engl J Med 1978, 298, 1223
  
35. SAMAL B, SINGHAKOWINTA A, BROOKS S, VAITKEVICIUS V, Estrogen receptors and response of breast cancer to chemotherapy, Letter to the Editor  
N Engl J Med 1978, 299, 604





## HOOFDSTUK VI

### OVERLEVINGSDUUR VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL

In dit hoofdstuk zal worden nagegaan of de overlevingsduur van patienten met ER positieve tumoren verschilt van die bij haar met ER negatieve tumoren. Het is daarbij uiteraard van belang te weten of de patienten uit beide groepen op vergelijkbare wijze werden behandeld.

In paragraaf 1 van dit hoofdstuk zal onderzocht worden of er verschillen bestaan tussen de aantallen adekwate therapieën bij de patienten uit de ER positieve en de ER negatieve groep. Daarbij worden ook die behandelingen geteld, waarvan het effect niet evalueerbaar bleek (zie ook paragraaf 6.1. van hoofdstuk II). Er kunnen dus in de tabellen die volgen (kleine) verschillen in aantallen optreden vergeleken met die in hoofdstuk V, waar immers alleen evalueerbare behandelingen werden besproken.

In paragraaf 2 zal de overlevingsduur van de aan het mammacarcinoom overleden patienten en de geschatte procentuele overlevingsduur van alle patienten, weer in relatie tot de ER activiteit in het tumorweefsel, besproken worden.

#### § 1 OVERZICHT VAN DE TOEGEPASTE ADEKWATE THERAPIEEN BIJ DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOM, MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

De werkwijze is dezelfde als die welke werd gevolgd voor de groepen patienten bij wie wel of geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht (paragraaf 7 van hoofdstuk III, zie ook paragraaf 6 van hoofdstuk II).

Tabel VI - 1 geeft een overzicht van de toegepaste behandelingen van de bij eerste behandeling nog premenopauzale patienten met ER

positieve of ER negatieve tumoren.

Tabel VI - 1. OVERZICHT VAN DE TOEGEPASTE BEHANDELINGEN VAN BIJ EERSTE THERAPIE NOG PREMENOPAUZALE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM EN ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

	aantal patienten n = 41	ER positief n = 23	ER negatief n = 18
	aantal therapieën	aantal therapieën	aantal therapieën
ovariectomie			
+ 5 FU	26	15	11
tamoxifen			
(premenopauze)	7	5	2
EE (postmenopauze)	2	2	0
tamoxifen			
(postmenopauze)	5	1	4
tamoxifen + 5 FU	13	8	5
tamoxifen + CMF	15	11	4
chemotherapie	19	10	9
totaal aantal behandelingen	87	52	35
gemiddeld per patient	2.1	2.3	1.9
niet behandeld	-	-	-

$\chi^2 = 6.644$ , aantal vrijheidsgraden = 6,  $p > 0.1$

Uit de tabel blijkt dat, grosso modo, de patienten met ER positieve en ER negatieve tumoren niet significant verschillend werden behandeld. Wel kregen de patienten met ER positieve tumoren vaker therapie middels tamoxifen in combinatie met CMF dan de patienten uit de ER negatieve groep, een verschil dat bleek te berusten op een

grotere sterfte na de eerste of tweede behandeling van de patienten uit de ER negatieve groep ten opzichte van die met ER positieve tumoren.

In tabel VI - 2 wordt een overzicht gegeven van de toegepaste behandelingswijzen van alle bij eerste therapie reeds postmenopauzale patienten.

Tabel VI - 2. OVERZICHT VAN DE TOEGEPASTE BEHANDELINGSWIJZEN BIJ POSTMENOPAUAZALE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM EN ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN

	aantal patienten n = 61	ER positief n = 38	ER negatief n = 23
	aantal therapieën	aantal therapieën	aantal therapieën
EE	16	10	6
tamoxifen	25	19	6
tamoxifen + 5 FU	26	17	9
tamoxifen + CMF	21	13	8
chemotherapie	37	18	19
totaal aantal behandelingen	125	77	48
gemiddeld per patient	2.0	2.0	2.0
niet behandeld	9	6	3

$\chi^2 = 4.979$ , aantal vrijheidsgraden = 4,  $p > 0.1$

Ook uit deze tabel blijkt dat er geen grote verschillen zijn in aantal en type van de toegepaste behandelingswijzen bij de postmenopauzale patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren.

Het aantal patienten dat (nog) geen adequate behandeling

onderging, bedroeg in de ER positieve groep 6 van 67 en in de ER negatieve groep 3 van 44 ( $\chi^2 = 0.002$ ,  $p > 0.1$ ).

In de volgende tabel is nog weergegeven hoeveel patienten uit beide groepen radiotherapeutisch werden behandeld voor uitzaaiingen in het centrale zenuwstelsel of uitgebreide levermetastasen.

Tabel VI - 3. RADIOTHERAPEUTISCHE BEHANDELING VAN LOCALISATIES IN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL OF UITGEBREIDE LEVERMETASTASEN BIJ PATIENTEN MET ER POSITIEVE EN ER NEGATIEVE TUMOREN

localisatie	ER positief		ER negatief	
	n	radiotherapie	n	radiotherapie
centrale zenuwstelsel	2	1	7	2
lever	7	0	9	2
totaal*	9	1	16	4

\*  $\chi^2 = 0.098$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

Het percentage voor deze tumorlocalisaties behandelde patienten is in beide groepen ongeveer gelijk.

Het aantal patienten, dat ongeacht de localisatie, ooit radiotherapeutisch werd behandeld voor het gemetastaseerde mammacarcinoom, bedroeg in de ER positieve groep 32 van 67 en in de ER negatieve groep 24 van 44 ( $\chi^2 = 0.255$ ,  $p > 0.1$ ).

#### COMMENTAAR

Evenals in paragraaf 7 van hoofdstuk III, waar het aantallen behandelingen van patienten bij wie wel of bij wie geen onderzoek naar de ER activiteit in het tumorweefsel werd verricht, betrof, is ook hier geen rekening gehouden met de volgorde van de toegepaste behandelingswijzen (zie het commentaar bij paragraaf 7 van hoofdstuk III).

Voor tumorlocalisaties in het centrale zenuwstelsel en in de lever werd het aantal behandelingen middels radiotherapie, nagegaan. Een dergelijke behandeling van deze tumorlocalisaties kan een duidelijke invloed hebben op de overlevingsduur van de betreffende patiënte (zie paragraaf 6 van hoofdstuk II). Of de overlevingsduur van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom sterk beïnvloed zou kunnen worden door radiotherapeutische behandeling van andere tumorlocalisaties is moeilijk na te gaan. Overigens waren de percentages patienten die ooit radiotherapeutisch werden behandeld voor het gemetastaseerde mammacarcinoom in beide groepen praktisch gelijk.

## SAMENVATTING

Tussen de groepen patienten met ER positieve en die met ER negatieve tumoren werden geen duidelijke verschillen in aantal en type van de toegepaste behandelingen waargenomen.

### § 2 OBSERVATIEPERIODE EN OVERLEVINGSDUUR VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL

In deze paragraaf zal de overlevingstijd van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, gerekend vanaf het moment van klinisch manifeste metastasen, worden besproken. Overlevingstijden worden als al dan niet geschatte procentuele overlevingsfuncties uitgezet. Statistische toetsing van verschillen tussen 2 overlevingsfuncties werd uitgevoerd volgens de methoden, zoals uiteengezet in paragraaf 7 van hoofdstuk II.

In figuur III - 1 van hoofdstuk III werd de geschatte procentuele overlevingsduur, gerekend vanaf het moment van klinisch herkende metastasen, voor alle in dit onderzoek betrokken patienten, weergegeven. Daarbij werd onderscheid gemaakt tussen patienten bij wie wel of geen ER bepaling in tumorweefsel werd verricht. Volgens deze gegevens kan verwacht worden, dat 50 % van de 111 patienten uit dit onderzoek na ongeveer 30 maanden nog in leven zal zijn. In de nu volgende figuur VI - 1 wordt de procentuele overlevingsduur

van alle tot eind 1977 overleden patiënten met ER positieve of ER negatieve tumoren weergegeven.

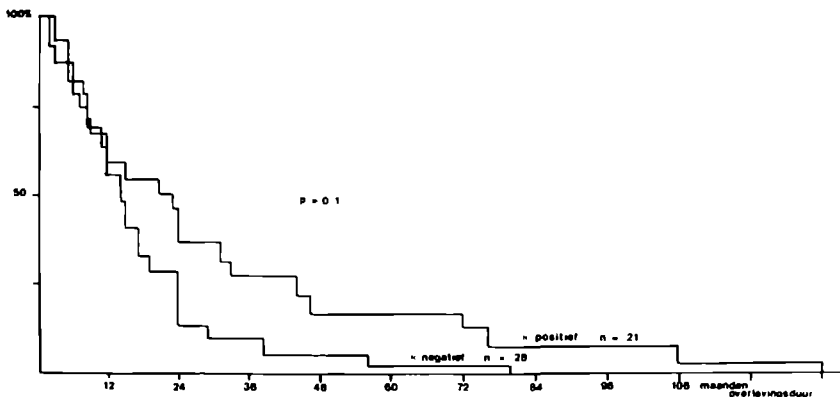


Fig. VI - 1. PROCENTUELE OVERLEVINGSFUNCTIE VAN OVERLEDEN PATIËNTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM, GEREKEND VAN HET TIJDSTIP VAN KLINISCHE DETECTIE VAN METASTASEN, IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN TUMORWEEFSEL

Uit de figuur blijkt, dat de ziekteduur van patiënten met ER positieve en van haar met ER negatieve tumoren, die overleden zijn aan een gemetastaseerd mammacarcinoom, tot ongeveer 15 maanden na het stellen van deze diagnose vrijwel identiek was, maar dat daarna divergentie tussen beide curven ten gunste van de ER positieve groep optreedt. Niettemin blijkt de overlevingsduur in beide groepen overleden patiënten ongeveer gelijk. Uit de volgende tabel VI - 4 blijkt, dat het aantal overleden patiënten in de gehele ER positieve groep significant kleiner is dan dat in de ER negatieve groep. Daarbij werd geen wezenlijk verschil in de mediane duur van de observatieperiode waargenomen.

Tabel VI - 4. MEDIANE OBSERVATIEDUUR (MAANDEN), GEREKEND VANAF HET TIJDSTIP VAN KLINISCHE DETECTIE VAN METASTASEN, VAN DE PATIENTEN MET EEN GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL. TEVENS IS HET AANTAL OVERLEDEN PATIENTEN MET DAARBIJ DE MEDIANE OVERLEVINGSDUUR WEERGEGEVEN

	alle patienten		ER positief		ER negatief	
	n	%	n	%	n	%
totaal	111	100	67*	100	44*	100
mediane observatieduur	15+**		17+		12+	
range	1 - 132		1 - 132		1 - 80	
p Wilcoxon						> 0.1
aantal overledenen patienten	49	44.1	21*	32.8	28*	61.4
mediane overlevingsduur	15		22		14	
range	1 - 132		1 - 132		3 - 80	
p Wilcoxon						> 0.1

\*  $\chi^2 = 9.961$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p < 0.01$

\*\* + achter het cijfer betekent dat de uiteindelijke mediane observatieduur van de groep patienten langer is dan het aantal (maanden) door het cijfer aangeduid.

Op grond van de gegevens uit tabel VI - 4 kan verwacht worden dat de overlevingsduur van alle patienten met ER positieve tumoren tenslotte langer zal blijken dan die van de patienten uit de ER negatieve groep.

In figuur VI - 2 is nu de geschatte procentuele overlevingsduur van beide groepen patienten weergegeven.

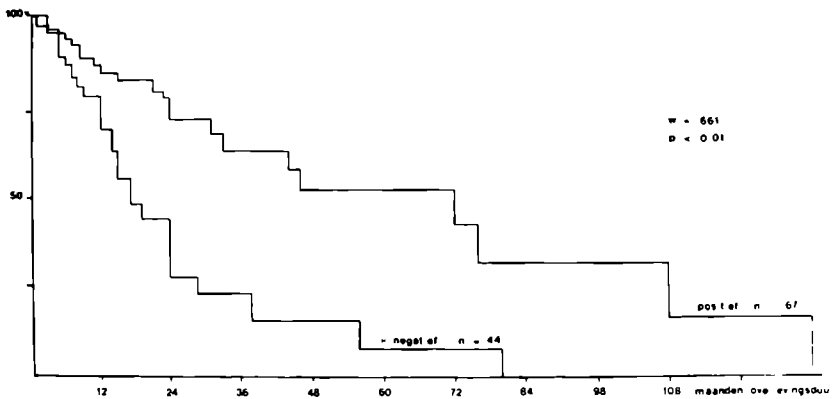


Fig. VI - 2. GESCHATTE PROCENTUELE OVERLEVINGSDUUR, GEREKEND VANAF HET TIJDSTIP VAN KLINISCHE HERKENNING VAN METASTASEN, VAN DE PATIËNTEN MET ER POSITIEVE EN ER NEGATIEVE TUMOREN

Inderdaad blijkt nu dat de geschatte procentuele overlevingsduur van de patienten uit de ER positieve groep significant langer is dan die van de patienten uit de ER negatieve groep.

Bij vergelijking van de figuren VI - 1 en VI - 2 valt op, dat de procentuele en geschatte procentuele overlevingsfuncties van de patienten met ER negatieve tumoren een vrijwel identiek verloop hebben. Voor de patienten met ER positieve tumoren heeft de geschatte procentuele overlevingsfunctie een aanmerkelijk gunstiger verloop dan de procentuele.

In paragraaf 4 van hoofdstuk IV werd beschreven, dat er een significant verschil was in de duur van het ziektevrije interval tussen de groepen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren. Het lijkt daarom van belang om na te gaan of het hierboven gesignaleerde verschil in de overlevingsduur tussen de beide groepen wellicht samenhangt met dit verschil in ziektevrij interval. Hiertoe worden de patienten die vooral verantwoordelijk bleken te zijn voor het verschil in de duur van het ziektevrije interval tussen beide groepen (de patienten bij wie gedurende de ziektevrije



periode een verandering van menopauzestatus optrad — door ons perimenopauzale patienten genoemd —) dan ook niet betrokken bij de berekeningen voor de overlevingsfuncties die zijn weergegeven in figuur VI - 3. Bovendien wordt hier eveneens de groep patienten, bij wie het mammacarcinoom bij eerste herkenning reeds gemetastaseerd bleek te zijn, buiten beschouwing gelaten. De zo beperkte patientengroepen zijn dan samengesteld als in tabel VI - 5 is weergegeven.

Tabel VI - 5. SAMENSTELLING VAN DE ER POSITIEVE EN ER NEGATIEVE PATIENTENGROEPEN NA UITSLUITING VAN DE PERIMENOPAUZALE PATIENTEN EN DE PATIENTEN ZONDER EEN ZIEKTEVRIJ INTERVAL

	ER positief	ER negatief
alle patienten	67	44
geen ziektevrij interval	15	7
perimenopauzale groep	8	5
resterende groep	44	32

In figuur VI - 3 zijn de geschatte procentuele overlevingsfuncties van deze groepen van 44 en van 32 patienten weergegeven. Uit deze figuur blijkt, dat ook voor de zo samengestelde groepen het verwachte ziekteverloop van de patienten met ER positieve tumoren significant gunstiger is dan dat van de patienten uit de ER negatieve groep. Kennelijk hangt het verschil tussen de geschatte procentuele overlevingsfuncties voor alle patienten met ER positieve en ER negatieve tumoren, als weergegeven in figuur VI - 2, niet samen met het verschil in de duur van het ziektevrije interval tussen beide groepen (zie figuur IV - 1, hoofdstuk IV).

In de figuren VI - 4 en VI - 5 zijn de geschatte procentuele overlevingsfuncties van de pre- respectievelijk postmenopauzale patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren weergegeven. De menopauzestatus werd beoordeeld op het tijdstip van detectie van metastasen. In deze figuren zijn weer de gegevens van alle 111 patienten, van wie de receptorstatus bekend was, verwerkt.

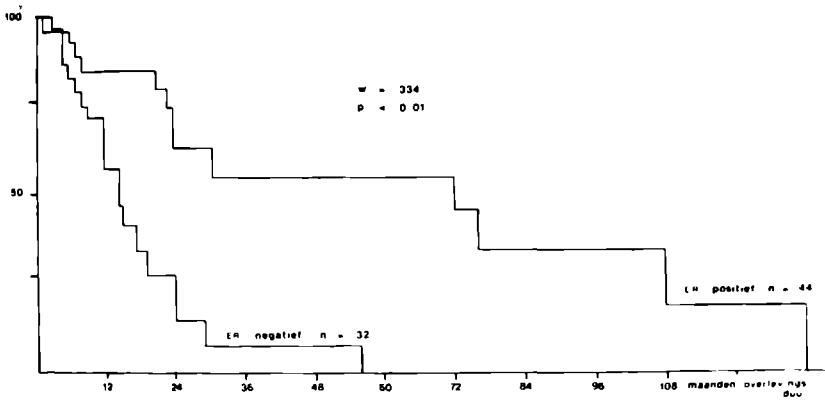


Fig. VI - 3. GESCHATTE PROCENTUELE OVERLEVINGSFUNCTIE, GEREKEND VANAF HET MOMENT VAN KLINISCHE DETECTIE VAN METASTASEN, VAN PATIËNTEN MET ER POSITIEVE EN ER NEGATIEVE TUMOREN. VOOR SAMENSTELLING VAN DE GROEPEN ZIE TABEL VI - 5

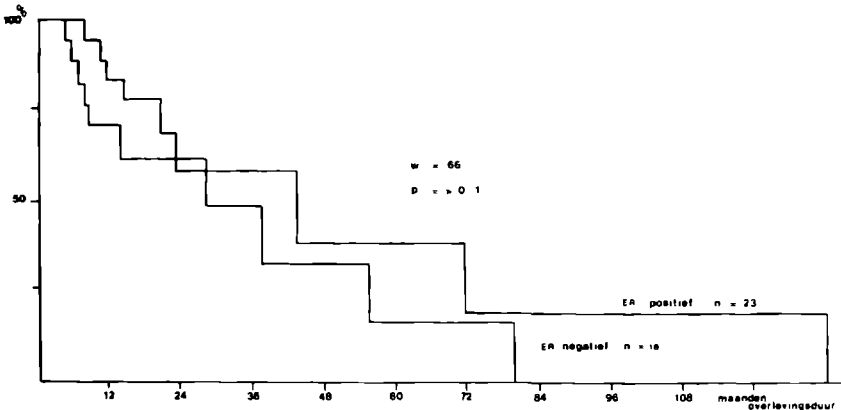


Fig. VI - 4. GESCHATTE PROCENTUELE OVERLEVINGSDUUR, GEREKEND VANAF HET TIJDSTIP VAN KLINISCH MANIFESTE METASTASEN, VAN DE OP DAT MOMENT PREMENOPAUAZALE PATIËNTEN, IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL

Het geringe verschil in het verloop van deze overlevingsfuncties voor de premenopauzale patienten (figuur VI - 4) is statistisch niet significant.

Voor de postmenopauzale patienten blijkt het verschil tussen de geschatte procentuele overlevingsduur van de patienten met ER positieve en die met ER negatieve tumoren echter wel significant te zijn, zoals figuur VI - 5 laat zien.

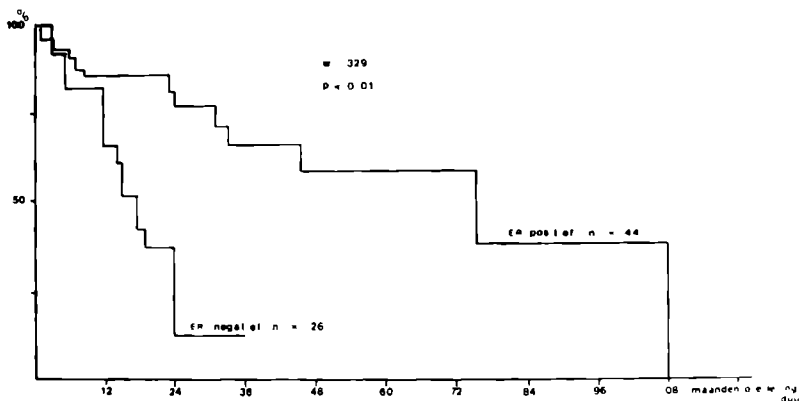


Fig. VI - 5. GESCHATTE PROCENTUELE OVERLEVINGSDUUR, GEREKEND VANAF HET MOMENT VAN KLINISCH MANIFESTE METASTASEN, VAN PATIENTEN DIE BIJ DE DETECTIE VAN DEZE METASTASEN POSTMENOPAUZAAL WAREN, IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMORWEEFSEL

De overlevingsfuncties van de pre- of postmenopauzale patienten binnen de ER positieve en ER negatieve groepen zijn niet significant verschillend (ER positieve premenopauzaal versus ER positieve postmenopauzaal  $W = 27$ ,  $p > 0.1$ ; ER negatieve premenopauzaal versus ER negatieve postmenopauzaal  $W = 44$ ,  $p > 0.1$ ).

Uit al deze gegevens blijkt, dat de verwachte overlevingsduur van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, gerekend vanaf het moment van detectie van metastasen voor patienten met ER in haar tumorweefsel significant langer is dan voor patienten met ER

negatieve tumoren. Bij indeling naar menopauzestatus ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom bleek deze waarneming alleen op te gaan voor postmenopauzale patienten. Het verschil in geschatte procentuele overlevingsduur bleek niet samen te hangen met het verschil in de duur van de ziektevrije intervallen van de patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren.

Uit de gegevens van paragraaf 5 van hoofdstuk IV bleek, dat er tussen de patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren slechts geringe verschillen in het metastaseringspatroon van de ziekte aantoonbaar waren. Evenmin werden ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom wezenlijke verschillen in de uitgebreidheid van de ziekte tussen de beide patientengroepen gevonden (paragraaf 6, hoofdstuk IV). Het is dan ook onwaarschijnlijk dat het gevonden verschil in overlevingsfuncties tussen beide groepen door deze factoren verklaard kan worden.

Uit de gegevens van paragraaf 1 van dit hoofdstuk werd duidelijk, dat de behandelingswijzen van de patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren niet onverklaarbaar verschilden. Uit de gegevens van hoofdstuk V bleek, dat het aantal objectieve remissies door de ingestelde evalueerbare behandelingen in de ER positieve groep significant hoger was dan in de ER negatieve groep. Dit gold uitsluitend voor de endocriene maatregelen, al of niet gecombineerd met 5 FU. Het zou dus mogelijk zijn, dat het verschil in de geschatte procentuele overlevingsduur tussen de groepen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren een gevolg is van het verschil in aantal gunstige reacties op deze behandelingswijzen.

Om deze vooronderstelling te toetsen werden de overlevingsfuncties van alleen de patienten die evalueerbaar behandeld werden middels endocriene maatregelen, al of niet in combinatie met 5 FU, berekend. Daarbij is onderscheid gemaakt tussen patienten die wel of geen objectieve remissie hadden op minstens één van deze behandelingen.

Omdat deze groep patienten slechts een deel vormt van alle patienten bij wie onderzoek naar de ER activiteit in tumorweefsel werd verricht, moest eerst nagegaan worden of de deelgroepen met ER positieve of ER negatieve tumoren wat betreft een aantal klinische parameters voldoende overeenstemmen.

In tabel VI - 6 zijn deze gegevens bijeen gezet.

Tabel VI - 6. ENKELE KLINISCHE GEGEVENS VAN DE PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN, DIE EVALUEERBAAR BEHANDELD WERDEN MIDDELS ENDOCRIENE MAATREGELEN, AL DAN NIET GECOMBINEERD MET 5 FU

	ER positief n	ER negatief n
aantal patienten	48	30
menopauzestatus <sup>a)</sup>		
premenopauzaal	18	12
postmenopauzaal	30	18
ziektevrije interval <sup>b)</sup>		
geen	12	6
wel	36	24
mediaan (maanden)	24	17
range (maanden)	2 - 134	4 - 156
p Wilcoxon		> 0.1
localisatie van metastasen <sup>c)</sup>		
weke delen	7	6
skelet	20	7
viscera	21	17
uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte <sup>d)</sup>		
I 'een' localisatie <sup>e)</sup>	14	7
II 'enkele' localisaties	15	8
III uitgebreide metastasering	19	15

a)  $\chi^2 = 0.001$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

b)  $\chi^2 = 0.054$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p > 0.1$

c)  $\chi^2 = 2.749$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p > 0.1$

d)  $\chi^2 = 0.824$ , aantal vrijheidsgraden = 2,  $p > 0.1$

e) zie paragraaf 3 van hoofdstuk II

Wat betreft deze klinische gegevens werden geen belangrijke verschillen tussen de groepen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren gevonden.

In de nu volgende figuur zijn de geschatte procentuele overlevingsfuncties van deze patientengroepen weergegeven.

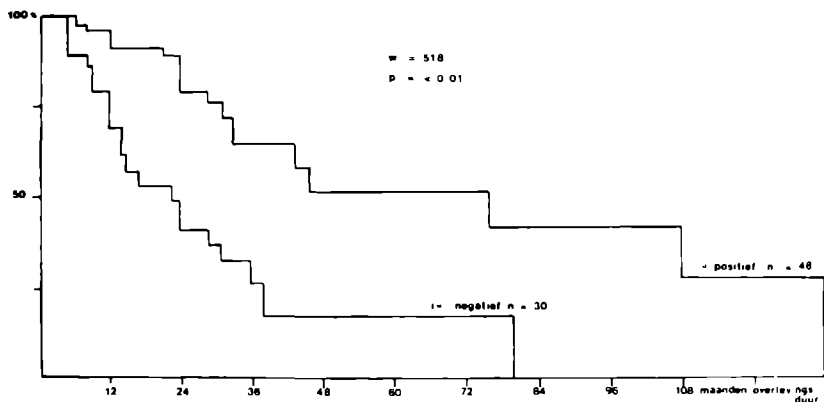


Fig. VI - 6. GESCHATTE PROCENTUELE OVERLEVINGSDUUR, GEREKEND VANAF DE DETECTIE VAN METASTASEN, VAN PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN, DIE BEHANDELD WERDEN MIDDELS ENDOCRIENE MAATREGELEN AL OF NIET GECOMBINEERD MET 5 FU

Het verschil tussen beide overlevingsfuncties is significant. Het verloop van deze curven wijkt weinig af van dat van alle patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren (zie figuur VI - 2).

Overigens is de vraag of het verschil in overlevingsfuncties tussen beide groepen veroorzaakt wordt door het verschil in de aantallen patienten, die gunstig reageerden op endocriene maatregelen al dan niet gecombineerd met 5 FU, nog niet beantwoord. Indien dit zo zou zijn, moet men verwachten dat dit verschil niet meer wordt teruggevonden indien alleen de patienten uit beide groepen die gunstig — of alleen de patienten die niet gunstig — reageerden met elkaar worden vergeleken. Nu is het aantal patienten met een objectieve tumorregressie op endocriene maatregelen, al dan niet in combinatie met 5 FU, in de ER negatieve groep te gering

( $n = 3$ ) om een bruikbare overlevingsfunctie te kunnen berekenen. Daarom zijn in figuur VI - 7 de geschatte procentuele overlevingsfuncties van de groepen patienten die *niet gunstig* reageerden op endocriene maatregelen al of niet in combinatie met 5 FU weergegeven (ER positieve groep  $n = 17$ , ER negatieve groep  $n = 27$ ).

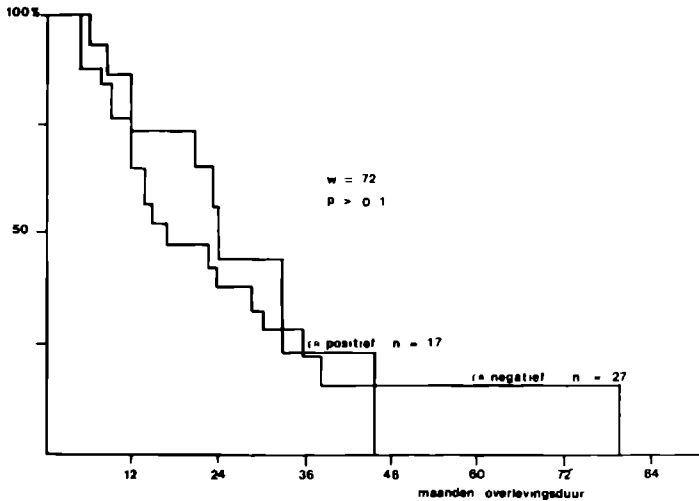


Fig. VI - 7. GESCHATTE PROCENTJELE OVERLEVINGSFUNCTIES, GEREKEND VANAF HET TIJDSTIP VAN DETECTIE VAN METASTASEN, VAN PATIENTEN DIE NIET GUNSTIG REAGEERDEN OP ENDOCRIENE MAATREGELEN AL OF NIET IN COMBINATIE MET 5 FU EN IN RELATIE TOT DE ER ACTIVITEIT IN HET TUMOR- WEEFSEL

De beide overlevingsfuncties uit figuur VI - 7 zijn onderling niet significant verschillend. Dat wil dus zeggen dat patienten met ER positieve tumoren die niet gunstig reageerden op endocriene maatregelen al of niet in combinatie met 5 FU, een verwachte overlevingsduur hebben die niet wezenlijk verschilt van die in de groep met ER negatieve tumoren. Daarom ligt de conclusie voor de hand (zonder dat overigens het overtuigende bewijs direct geleverd kan worden), dat de gevonden gunstiger overlevingsfunctie van de gehele groep patienten met ER positieve tumoren slechts verklaard kan worden door de grotere groep van haar die gunstig reageerden op de ingestelde

behandeling.

Dat het verschil in geschatte procentuele overlevingsduur alleen gold voor postmenopauzale patienten (vergelijk de figuren VI - 4 en VI - 5), is in overeenstemming met de gegevens van hoofdstuk V, waaruit berekend kon worden dat het aantal premenopauzale patienten, die gunstig reageerden op endocriene maatregelen al dan niet in combinatie met 5 FU aanmerkelijk kleiner was dan dat in de postmenopauzale groep (7/29 respectievelijk 24/49,  $\chi^2 = 3.714$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $0.1 > p > 0.05$ ).

Tenslotte is in de volgende figuur de geschatte procentuele overlevingsduur van alle patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren die minstens eenmaal gunstig reageerden op welke therapie dan ook (zie hoofdstuk V, tabel V - 8) weergegeven.

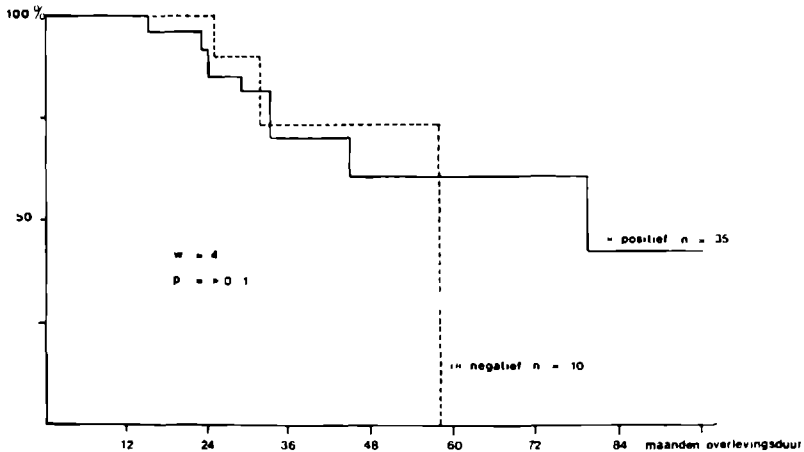


Fig. VI - 8. GESCHATTE PROCENTUELE OVERLEVINGSFUNCTIES, GEREKEND VANAF HET TIJDSTIP VAN DETECTIE VAN METASTASEN VAN PATIENTEN MET ER POSITIEVE OF ER NEGATIEVE TUMOREN DIE MINSTENS EENMAAL GUNSTIG REAGEERDEN OP ENIGERLEI BEHANDELING

Het verloop van de overlevingsfunctie voor de groep patienten met ER negatieve tumoren is door het geringe aantal (overleden) patienten niet erg betrouwbaar. Niettemin lijkt het er tot nu toe op, dat het verschil in overlevingsduur van patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren die gunstig reageren op enigerlei behandeling, niet groot kan zijn. Hiervoor pleit ook het ontbreken van een signi-



ficant verschil tussen de aantallen patienten uit deze groepen die in de onderzoeksperiode zijn overleden (ER positief 11 van 35, ER negatief 3 van 10,  $\chi^2 = 0.090$ ,  $p > 0.1$ ).

#### COMMENTAAR

Uit de gegevens die in deze paragraaf zijn bijeengebracht, blijkt dat de verwachte overlevingsduur van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met ER positieve tumoren significant gunstiger is dan die van de patienten uit de ER negatieve groep. Bewust werd afgezien van vermelding van de mediane waarden van deze overlevingsfuncties omdat de patientengroepen daarvoor te klein zijn. Uit analyse van factoren die prognostisch van belang zijn voor de overlevingsduur van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom bleek, dat het gevonden verschil tussen de overlevingsfuncties van beide groepen niet samenhangt met het eerder in dit proefschrift beschreven verschil in de duur van het ziektevrije interval. Een ander argument tegen een dergelijke samenhang is, dat er voor de patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren geen significante correlatie tussen de lengte van de ziektevrije periode en de overlevingsduur van de individuele patienten werd gevonden (ER positief,  $n = 16$ ,  $r$  Spearman = + 0.30,  $p > 0.1$ , ER negatief,  $n = 25$ ,  $r$  Spearman = + 0.23,  $p > 0.1$ ). Evenmin werden tussen de groepen patienten met ER positieve en die met ER negatieve tumoren wezenlijke verschillen in metastaseringspatroon en de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom aangetoond. Uit paragraaf 1 van dit hoofdstuk bleek tenslotte, dat de patienten met ER positieve en zij met ER negatieve tumoren op vergelijkbare wijze werden behandeld. Het effect van deze behandelingswijzen was echter bij de patienten in de ER positieve groep veel gunstiger dan bij die in de ER negatieve groep (tabel V - 8). Het verschil in geschatte procentuele overlevingsduur tussen de patienten met ER positieve en haar met ER negatieve tumoren kan dan ook wellicht verklaard worden door dit verschil in remissiepercentages.

Het is bekend dat patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, die gunstig reageren op behandeling middels endocriene

maatregelen, een langere overleving hebben dan de patienten bij wie geen remissies worden bereikt (voor ovariectomie TAYLOR, 1962, 1; VERONESI et al, 1975, 2; voor oestrogenen en androgenen AMA, 1960, 3; STOLL, 1969, 4; voor tamoxifen, eigen waarnemingen). Men kan zich nu afvragen of de langere overlevingsduur van de patienten die in remissie kwamen een gevolg is van de wijze van behandeling of voortkomt uit 'selectie' van patienten met langzaam groeiende tumoren (STOLL, 1969, 4). Waarschijnlijk spelen beide factoren een rol. Immers, de kans op een objectieve remissie door endocriene maatregelen is het grootst bij patienten met klinisch langzaam groeiende tumoren (zie paragraaf 1 van hoofdstuk V). Anderzijds maakte HUSEBY (1958, 5) door vergelijking van de overlevingsduur van patienten die wel of niet werden behandeld met endocriene maatregelen ook aannemelijk, dat de eerste groep een gunstiger prognose had dan de patienten die geen therapie kregen.

Ook voor behandeling met (poly) chemotherapie is aangetoond, dat patienten die gunstig reageren een langere overlevingsduur hebben dan de patienten die niet in remissie komen (ANSFIELD et al, 1969, 6; CANELLOS et al, 1976, 7).

Uit figuur VI - 7 bleek, dat de overlevingsfuncties van de groepen patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren, die niet in remissie kwamen door behandeling met endocriene maatregelen al of niet in combinatie met 5 FU, weinig verschilden. Nu geldt dit zeer waarschijnlijk ook voor de patienten uit beide groepen die wel gunstig reageerden op enigerlei therapie (figuur VI - 8). Indien deze bevinding in de toekomst juist zou blijken, dan zou gelden dat het verschil in overlevingsduur tussen patienten met ER positieve en met ER negatieve tumoren veel meer het gevolg is van het toegepaste behandelingsprotocol (waarin immers endocriene maatregelen relatief frekwent toegepast werden) dan van een verschil in groeipatroon tussen ER positieve en ER negatieve tumoren. Indien immers het zwaartepunt van de behandeling wordt gevormd door endocriene maatregelen, zoals bij de patienten in dit proefschrift gebeurde, kan men een groot verschil in overlevingsduur tussen de patienten met ER positieve en die met ER negatieve tumoren verwachten.

SINGHAKOWINTA et al (1976, 8) en WALT et al (1976, 9) vinden dat de totale overlevingsduur van patienten met een *primaire* mammacarcinoom met ER activiteit in het tumorweefsel langer was dan die

voor de patienten uit de ER negatieve groep. Deze auteurs suggereren dat dit verschil veroorzaakt wordt door een verschil in metastaseringspatroon en een verschil in remissiepercentages op endocriene maatregelen tussen de beide groepen patienten.

FLETCHER et al (1978, 10) beschrijven eveneens een gunstiger overleving voor patienten met ER positieve tumoren dan voor de patienten uit de ER negatieve groep. Dit gold zowel voor de periode gerekend vanaf de primaire diagnose als voor die gerekend vanaf het tijdstip van de detectie van metastasen. Daarentegen vonden ALLEGRA et al (1978, 11) geen verschil in overlevingsduur tussen de patienten met ER positieve en haar met ER negatieve tumoren. Bij deze auteurs was het percentage patienten dat gunstig reageerde op chemotherapie in de ER negatieve groep bijzonder hoog (61 %), welke bevinding als verklaring voor het ontbreken van verschil in overlevingsduur tussen beide groepen wordt genoemd.

De voorlopige conclusie uit al deze gegevens is, dat het in deze paragraaf gesignaleerde verschil tussen de overlevingsfuncties van de groepen patienten met ER positieve en met ER negatieve tumoren niet alleen het gevolg is van het verschil in biologisch gedrag tussen de tumoren in deze groepen, maar in belangrijke mate ook het resultaat is van het gevolgde behandelingsprotocol.

#### SAMENVATTING

De geschatte procentuele overlevingsduur van de patienten met ER positieve tumoren was significant gunstiger dan die van de patienten uit de ER negatieve groep. Dit verschil kan wellicht verklaard worden door het verschil tussen de percentages remissies op de ingestelde behandelingen in de beide groepen.

## LITERATUUR

1. TAYLOR S, Endocrine ablation in disseminated mammary carcinoma  
Surg Gynecol Obstet 1962, 115, 443
2. VERONESI U, PIZZOCARO G, ROSSI A, Oophorectomy for advanced carcinoma of the breast  
Surg Gynecol Obstet 1975, 141, 569
3. AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION (AMA) COUNCIL ON DRUGS, Androgens and estrogens in the treatment of disseminated mammary carcinoma  
J A M A 1960, 172, 1271
4. STOLL B, Hormonal management in breast cancer, p 54, Pitman Medical Publishing Company Ltd, London 1969
5. HUSEBY R, The use of estrogen in the treatment of advanced breast cancer  
In: The second Biennial Louisiana cancer conference, edited by A. Segaloff, Mosby, St. Louis 1958
6. ANSFIELD F, RAMIREZ G, MACKMAN S, BRYAN G, CURRERI A, A ten year study of 5-fluorouracil in disseminated breast cancer with clinical results and survival times  
Cancer Res 1969, 29, 1062
7. CANELLOS G, DeVITA V, GOLD G, CHABNER B, SCHEIN P, YOUNG R, Combination chemotherapy for advanced breast cancer: response and effect on survival  
Ann Int Med 1976, 84, 389
8. SINGHAKOWINTA A, POTTER H, BUROKER T, SAMAL B, BROOKS S, VAITKEVICIUS V, Estrogen receptor and natural course of breast cancer  
Ann Surgery 1976, 183, 84

9. WALT A, SINGHAKOWINTA A, BROOKS S, CORTEZ A, The surgical implications of estrophile protein estimations in carcinoma of the breast  
Surgery 1976, 80, 506
  
10. FLETCHER W, LEUNG B, DAVENPORT C, The prognostic significance of estrogen receptors in human breast cancer  
Am J Surgery 1978, 135, 372
  
11. ALLEGRA J, LIPPMAN M, THOMPSON E, SIMON R, BARLOCK A, GREEN L, HUFF K, AITKEN S, DO M, WARREN R, Steroid hormone receptors in human breast cancer (abstract no C 118) Proceedings Am Assoc Clin Oncol 1978

## SAMENVATTING

In de inleiding van dit proefschrift werd besproken dat de in vitro bepaling van specifieke receptoractiviteit voor oestradiol (ER) in het cytoplasma van mammacarcinoom-cellen van voorspellende waarde is ten aanzien van de hormoongevoeligheid van het onderzochte weefsel.

In paragraaf 4 van hoofdstuk II werd de in dit instituut toegepaste bepalingsmethode voor het meten van de ER activiteit in (tumor)-biopten besproken. Voor meer informatie hierover wordt verwezen naar de gelijktijdig met dit proefschrift verschenen dissertatie van KOENDERS, Nijmegen, 1979. Op grond van de uitslag van dit onderzoek werd onderscheid gemaakt tussen patiënten met ER positieve (= aanwezigheid van specifieke receptoren voor oestradiol) en patiënten met ER negatieve (= niet detecteerbare specifieke receptoren voor oestradiol) tumoren. In tegenstelling tot de in de literatuur vaak aangegeven werkwijze om patiënten met een mammacarcinoom te onderscheiden op basis van de hoogte van de ER activiteit, werd in deze studie geen rekening gehouden met de kwantitatieve uitslag van dit onderzoek. Dit leek gerechtvaardigd omdat bij de patiënten met ER positieve tumoren, vooral in de postmenopauzale groep, geen enkele relatie werd gevonden tussen de hoogte van de ER activiteit en het resultaat van behandeling middels endocriene maatregelen (paragraaf 1 van hoofdstuk V).

Omdat tumorweefsel voor de bepaling van de ER activiteit zowel uit het primaire carcinoom als uit metastasen afkomstig kan zijn werd nagegaan of de resultaten van dit onderzoek in opeenvolgende biopten van de primaire tumor en/of metastasen bij dezelfde patiënten voldoende overeenstemden. Uit de gegevens van paragraaf 1 van hoofdstuk IV bleek, dat slechts in een klein aantal van de gevallen een aanvankelijk ER positieve tumor in een later stadium van de ziekte ER negatief was en omgekeerd. Op grond hiervan kan verwacht worden, dat de ER status van de primaire tumor ook nog van prognostische betekenis zal zijn wanneer later bij metastasering behandeling

middels endocriene maatregelen plaats vindt. Deze veronderstelling werd inmiddels in de literatuur bevestigd. Deze vaststelling onderstreept het belang van consequent uitgevoerd onderzoek naar de ER activiteit in vrijwel altijd beschikbaar tumorweefsel van patienten met een primair mammacarcinoom.

Om de vraag te beantwoorden of het al dan niet aanwezig zijn van ER activiteit in tumorweefsel van patienten met een *gemetastaseerd* mammacarcinoom behalve voor de keuze van de toe te passen therapie ook nog van betekenis is voor het klinische gedrag van de ziekte en de uiteindelijke prognose van de patiente, werden een aantal klinische kenmerken van patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren onderzocht.

In hoofdstuk II werden herkomst, samenstelling en behandelingsprotocol van alle 180 patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, die in de periode 1974 tot eind 1977 werden behandeld en binnen welke groep dit onderzoek werd uitgevoerd, besproken. Tevens werden in dit hoofdstuk de gebruikte methoden toegelicht.

Een belangrijke beperking bij dit onderzoek was, dat slechts bij 111 van de in totaal 180 patienten weefsel voor de in vitro meting van receptoractiviteit verkregen kon worden. Hierdoor was het noodzakelijk om na te gaan of de bedoelde 111 patienten zich op enigerlei wijze onderscheidden van de overigen. In hoofdstuk III werd verantwoord dat er van betekenisvolle selectie van deze groep patienten binnen de gehele onderzochte populatie geen sprake was.

Uit de gegevens van paragraaf 2 van hoofdstuk IV bleek dat tussen de patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren geen wezenlijke verschillen werden gevonden in de leeftijd en menopauzestatus, noch ten tijde van behandeling van de primaire tumor, noch bij vaststelling van de gemetastaseerde ziekte. Evenmin waren er wezenlijke verschillen in primaire tumoruitbreiding en localisatie van de primaire tumor in de aangedane borst tussen de patienten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom uit de ER positieve of de ER negatieve groep (paragrafen 3.1 en 3.2 van hoofdstuk IV).

Uit de gegevens van paragraaf 3.3 van hoofdstuk IV bleek dat de primaire tumor van de patienten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom uit de ER negatieve groep vaker in de rechter dan in

linker borst gelocaliseerd was. Bij indeling naar de menopauzestatus bleek deze waarneming alleen op te gaan voor de patienten die bij de initiële diagnose nog premenopauzaal waren. Deze merkwaardige waarneming suggereert dat premenopauzale patienten met een ER negatief carcinoom in de rechter borst een grotere kans hebben om metastasen te krijgen dan degenen met een ER negatieve tumor in de linker. Dit zou kunnen berusten op een minder effectieve palpatie van rechtszijdig gelocaliseerde tumoren door, meestal, rechtshandige patienten ten opzichte van primaire carcinomen in de linker mamma, met als gevolg daarvan verschillen in locale tumoruitbreiding en met name voor ER negatieve tumoren, verschillen in recidiefkans.

Voor alle patienten met een lokaal reeds uitgebreid mammacarcinoom werd recent aangetoond, dat de recidiefkans het grootst is indien in de primaire tumor geen ER activiteit aantoonbaar is. Op grond van deze bevinding kan verwacht worden dat het ziektevrije interval van patienten met een inmiddels gemetastaseerd mammacarcinoom met ER negatieve tumoren korter zal zijn dan dat van de patienten met ER positieve tumoren. Dit werd bevestigd bij de patienten uit deze studie (paragraaf 4 van hoofdstuk IV). Zowel in de groep patienten met ER positieve als in die met ER negatieve tumoren bleek de variatie in duur van dit interval zeer groot. Niettemin was de mediane duur van de ziektevrije periode in de ER positieve groep significant langer dan in de ER negatieve. Bij nadere analyse bleek echter dat dit verschil vrijwel geheel op rekening kwam van een kleine subgroep gevormd door die patienten met ER positieve tumoren, bij wie de primaire tumor vóór het intreden van de menopauze optrad en metastasering pas postmenopauzaal (perimenopauzale patienten). De mediane duur van het ziektevrije interval in de preperi- en postmenopauzale groepen patienten met ER negatieve tumoren was ongeveer gelijk, respectievelijk 14, 12 en 12 maanden, terwijl deze waarden voor de overeenkomende groepen met ER positieve tumoren respectievelijk 13, 72 en 23 maanden waren. Voor zover kon worden nagegaan werd een dergelijke waarneming in de literatuur nog niet vermeld.

In de oncologische literatuur wordt algemeen de duur van het ziektevrije interval als een maat voor de groeisnelheid van een tumor beschouwd. Dit geldt natuurlijk alleen indien de duur van het ziektevrije interval niet beïnvloed wordt door bijvoorbeeld



(adjuvante) behandeling van het primaire mammacarcinoom. Een dergelijke 'adjuvant therapy' werd bij de patienten uit dit onderzoek nog niet toegepast. Uit de gegevens van paragraaf 5 van hoofdstuk III bleek, dat de duur van het ziektevrije interval van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, onafhankelijk was van de toegepaste primaire behandelingswijze.

De boven vermelde waarneming zou als volgt geïnterpreteerd kunnen worden: mammacarcinomen, zowel de ER positieve als de ER negatieve, groeien bij premenopauzale patienten niet verschillend snel. Bij het optreden van de menopauze treedt vertraging in de groei van een deel van de ER positieve tumoren op. Het lijkt er op dat ook na de menopauze deze vertraging enige tijd aanhoudt.

Deze interpretatie van de bevindingen over het ziektevrije interval doet de vraag rijzen of ook de incidentie van optreden van primaire mammacarcinomen in de periode rond de menopauze geringer is dan die in de jaren daarvoor en daarna. In een aantal epidemiologische studies is gewezen op een dergelijke 'knik' in de curve van incidentie van het mammacarcinoom in de periode rond de menopauze. De zojuist besproken eigen waarneming en haar interpretatie zouden daarvoor een wellicht provocatieve verklaring bieden en deze vindt dan nog steun in een klein aantal waarnemingen in paragraaf 2 van hoofdstuk IV, die immers leren dat tumoren die kort na het intreden van de menopauze metastaseren bij voorkeur ER negatief bleken.

Een opmerkelijke bevinding, beschreven in paragraaf 5 van hoofdstuk IV, was ook dat patienten uit de ER negatieve groep aan het begin van de gemetastaseerde ziekte significant vaker uitgebreide levermetastasen of uitzaaiingen in het centrale zenuwstelsel bleken te hebben dan patienten met ER positieve tumoren. Bovendien bleek dat skeletlocalisaties uiteindelijk iets vaker voorkwamen bij patienten met ER positieve carcinomen. Overigens werden geen wezenlijke verschillen in de uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte en de belangrijkste localisatie van de metastasen ten tijde van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom gevonden. In de eindfase van de ziekte hadden bijna alle patienten, ongeacht de ER status van de tumor, viscerale metastasen.

Spontane hypercalcaemie kwam in beide groepen patienten even vaak voor, echter werd een door endocriene maatregelen geïnduceerde

hypercalcaemie alleen waargenomen bij de patienten met ER positieve tumoren. Nimmer ontstond een hypercalcaemie bij het begin van behandeling middels chemotherapie.

In hoofdstuk V werd het resultaat van de toegepaste behandelingswijzen bij de patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren nagegaan. Behandeling van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom door endocriene maatregelen leidde tot remissies bij een deel van de patienten in de ER positieve groep en bij geen van de patienten met ER negatieve tumoren. Ook bij de patienten die behandeld werden middels endocriene maatregelen in combinatie met 5-fluorouracil bleek het aantal objectieve remissies in de ER positieve groep significant gunstiger te zijn dan in de ER negatieve. Voor de overige, meestal in een laat stadium van de ziekte toegepaste, therapieën werden geen verschillen in remissiepercentages tussen de patienten met ER positieve of ER negatieve tumoren gevonden. Beschouwt men het resultaat van alle ingestelde behandelingen — althans voor zover deze evalueerbaar waren — tezamen, dan is het aantal objectieve remissies in de groep patienten met ER positieve tumoren duidelijk groter dan in de groep met ER negatieve tumoren.

Tenslotte bleek uit de waarnemingen die in hoofdstuk VI werden beschreven dat de geschatte procentuele overlevingsduur van de patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met ER positieve tumoren significant gunstiger was dan die van de patienten uit de ER negatieve groep. Deze bevinding kan men ook illustreren door de aantallen patienten te noemen die bij recente telling in beide groepen nog in leven waren: per 1 januari 1979 34 van de 67 patienten met ER positieve tumoren en slechts 8 van 44 patienten met ER negatieve tumoren ( $\chi^2 = 10.63$ , aantal vrijheidsgraden = 1,  $p < 0.005$ ).

Het werd aannemelijk gemaakt dat dit verschil in te verwachten overlevingsduur tussen de patienten uit de ER positieve en ER negatieve groepen vooral veroorzaakt wordt door het verschillende resultaat van de bij deze patienten toegepaste behandelingen.

Op grond van de bevindingen die in dit proefschrift werden

beschreven, worden in dit instituut patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met ER negatieve tumoren primair niet meer middels endocriene maatregelen behandeld. Vroegtijdige instelling van intensieve chemotherapie bij deze patienten kan wellicht leiden tot hogere remissiepercentages en een gunstiger overlevingsduur dan door de in dit proefschrift verantwoorde procedure van behandeling werden bereikt. Eigen waarnemingen in de periode na 1977 wijzen, evenals de eerste resultaten die hierover zeer recent in de literatuur verschenen, in deze richting.

Voor de groep patienten met ER positieve tumoren geldt helaas, dat slechts een deel van deze carcinomen hormonaal gevoelig blijkt te zijn. Recent hebben McGUIRE et al gesuggereerd, dat patienten met tumoren, die naast ER activiteit ook receptoractiviteit voor progesteron (PgR) toonden, beter op endocriene maatregelen zouden reageren dan ER positieve tumoren zonder PgR activiteit. De achterliggende gedachte was, dat de eerste groep van tumoren hoofdzakelijk wordt gevormd door cellen, die als normale doelwitcellen van oestradiol nog het vermogen bezitten om deze receptoren voor progesteron te synthetiseren op de prikkel oestradiol. In deze gedachtengang zijn ER positieve, PgR negatieve tumoren hoofdzakelijk samengesteld uit cellen die dit vermogen door dedifferentiatie van de daarvoor noodzakelijke biochemische machinerie missen. McGUIRE et al veronderstelden en toonden in een eerste kleine serie waarnemingen aan, dat de ER en PgR positieve tumoren veel beter op endocriene maatregelen reageerden dan de meer autonome en/of meer gededifferentieerde ER positieve, PgR negatieve tumoren. Met de door KOENDERS (dissertatie 1979) beschreven methode om PgR activiteit te meten, werd in een kleine serie patienten deze hypothese van McGUIRE getoetst. Behandeling met ovariectomie bij premenopauzale en met ethinyloestradiol of tamoxifen bij postmenopauzale patienten leidde tot meer objectieve remissies bij de patienten met ER positieve PgR positieve (7/12) dan bij haar met ER positieve PgR negatieve tumoren (2/18). De hypothese van McGUIRE et al is aantrekkelijk genoeg om dit onderzoek verder uit te breiden.

Indien deze voorlopige resultaten bevestigd worden, geldt eens te meer, dat onderzoek naar de activiteit van receptoren voor steroidhormonen in tumorweefsel van patienten met een mammacarcinoom onontbeerlijk is voor een optimaal behandelingsresultaat.

## SUMMARY

Knowledge of estradiol receptor activity (ER) in breast cancer tissue is of proven importance to identify those women who will not benefit from endocrine treatment. In a group of patients with *metastatic breast cancer*, treated with ovariectomy, ethinylestradiol or the anti-estrogen, tamoxifen, none of 19 patients with ER negative tumors showed evidence of tumor regression (chapter V, § 1).

With the method described in the simultaneously published doctoral thesis by KOENDERS (Nijmegen 1979), a relation between the height of ER activity (in fmol per mg protein) and the response to these endocrine measures could not be detected. The ER status (positive or negative) of primary tumors and later appearing metastases and that of subsequent biopsies of different metastases was identical in 87.5 % of the cases (chapter IV, § 1).

In the years 1974 through 1977 180 patients with *metastatic breast carcinoma* have been admitted to the breast carcinoma group of the department of medicine in this University Hospital. In 111 of these patients tumor tissue became available for ER determination. Both groups of patients, those with and those without an ER assay in tumor tissue, were similar in median age, in menopausal status, in extension of the disease at the time of primary treatment and at proven metastatic disease, and in the localisation of metastases. There also seemed to be no serious selection of those patients with respect to duration of the disease free interval, the treatment protocol and the estimated survival time (chapter III).

Patients with ER positive (60.4 %) and ER negative tumors (39.6 %) neither differed in median age and menopausal status at initial diagnosis nor at the time of detection of metastases. Furthermore they were similar in localisation of the primary tumor in the affected breast, as well as in extensiveness of the primary and advanced disease (chapter IV, § 2, § 3.1, § 3.2 and § 6).

Remarkably, the primary tumor of premenopausal patients with ER negative breast carcinoma was significantly more frequently

localized in the right than in the left breast. This difference might be explained by the skill of predominantly right handed women to detect tumors in the left breast earlier than in the right and possibly by a higher frequency in early recurrence of ER negative malignant breast tumors (chapter IV, § 3.3).

Patients with *ER positive* tumors, who were premenopausal at the time of primary treatment and postmenopausal at the time of detection of metastases — i.e. perimenopausal patients —, had an extremely long disease free interval (n = 8, median disease free interval 72 months). Perimenopausal patients with *ER negative* tumors had a median disease free interval of 12 months (n = 5). After exclusion of these perimenopausal patients the median disease free interval in the group of premenopausal patients with ER positive tumors was 13 months, and in the ER negative group 14 months. The corresponding figures in the postmenopausal groups were 23 and 12 months respectively. These differences did not appear to be significant (chapter IV, § 4).

At the time of detection of metastases patients with ER negative tumors had more often extensive liver or central nervous system involvement (ER negative 10 out of 44 patients, ER positive 3 out of 67 patients,  $p < 0.02$ ). Otherwise, there was no difference in dominant localisation of metastases between both groups of patients, neither at the time of diagnosis of metastases nor in the terminal stage of the disease. About 90 % of the patients with ER positive and ER negative tumors who died from breast cancer had visceral metastases. In this group of expired patients skeletal metastases have been found predominantly in the ER positive group (ER positive 18 from 21 patients, ER negative 16 from 28 patients,  $0.05 < p < 0.1$ ) (chapter IV, § 5.1).

Spontaneous hypercalcemia has been recorded to similar proportions in patients with ER positive or with ER negative tumors almost exclusively in the presence of skeletal metastases. Hypercalcemia induced by endocrine treatment solely occurred in patients with ER positive tumors (chapter IV, § 5.2).

Objective tumor regression due to endocrine treatment whether or not combined with 5-fluorouracil as single drug chemotherapy has been recorded in 28 out of 48 patients with ER positive and in 3 out of 30 patients with ER negative tumors ( $p < 0.001$ ). Otherwise no

differences in frequency of response to treatment with multiple drug chemotherapy, whether or not combined with tamoxifen, have been found in patients with ER positive or ER negative tumors. In this study this kind of treatment was regularly secondary to endocrine measures (chapter V).

Survival time functions were significantly better for patients with ER positive tumors as compared to patients with ER negative tumors. Survival data strongly suggest that the difference in survival time between both groups of patients predominantly is caused by the difference in response to endocrine measures between the group of patients with ER positive and that with ER negative tumors (chapter VI).

Preliminary data suggest that additional measurement of progesterone receptor activity (PgR) in tumor tissue could enhance the predictability of response to endocrine measures in patients with ER positive tumors: ER and PgR positive tumors responding more favourably than ER positive and PgR negative tumors (ER positive and PgR positive 7/12, ER positive and PgR negative 2/8). These data confirm preliminary literature data and support the hypothesis of McGuire, stating that tumor cells with estradiol receptors and still intact machinery to synthesize progesterone receptors will be more responsive to endocrine measures than tumor cells which are more autonomous by not responding to estradiol with synthesis of progesterone receptor.

Thus, data assembled in this study provide additional arguments to stratify treatment for patients with metastatic breast carcinoma: patients with ER negative tumors should not be treated by endocrine measures but might respond more favourably to immediately instituted chemotherapy. Patients with ER positive and PgR negative tumors should, by the benefit of the doubt, be treated primarily with a combination of endocrine and chemotherapeutic measures. Patients with both ER and PgR positive tumors might be preferential candidates for merely endocrine measures as their primary treatment of choice. Finally, measuring receptor activity for steroid hormones in tumor tissue seems necessary to reach optimal treatment results for women with metastatic breast carcinoma.

## WOORDEN VAN DANK

Mijn waardering en erkentelijkheid gaan op de eerste plaats uit naar allen die in dit ziekenhuis betrokken zijn bij de verpleegkundige verzorging van patienten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. In het bijzonder geldt dit de verpleegkundigen van de stafafdeling van de kliniek voor inwendige ziekten onder leiding van mej. L. Schreppers en die van de verpleegafdeling C 10 onder leiding van mej. C. Willemsen. Tevens wil ik de vele collegae, die de zorg voor deze patienten deelden, danken.

Bij de bewerking van dit proefschrift waren velen met raad en daad behulpzaam. In het bijzonder dank ik collega Gerlach Pieters en andere medewerkers van de afdeling endocriene ziekten die bereid waren om een aantal taken van mij over te nemen, zodat dit onderzoek afgerond kon worden. Voorts de collegae van de afdeling radiodiagnostiek die betrokken waren bij de beoordeling van resultaten van behandeling. In dit verband vermeld ik ook gaarne Dr. E.V. Engelman en medewerkers van het Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis, die bereid waren om de ziektegeschiedenissen van een aantal van de patienten te "reviewen". Goede samenwerking met de afdelingen voor algemene heekunde en voor pathologische anatomie maakte het mogelijk om het benodigde tumorweefsel voor onderzoek naar de receptoractiviteit voor steroidhormonen op betrouwbare wijze te verzamelen. De in vitro metingen werden met grote accuratesse uitgevoerd door mevr. Anneke Geurts-Moespot. Het rekenwerk bij de statistische toetsing van de patientengegevens werd aanmerkelijk vereenvoudigd door de hulp van Ad van der Avoird en Ignace Valk. De medewerkers van de medische bibliotheek onder leiding van de heer E. de Graaff waren zeer behulpzaam bij de verzameling van de literatuurgegevens. Veel voorbereidend typewerk werd verricht door mevr. Suze van der Werf-Morssinkhof en mej. Willy Straten. Mevrouw Lillian Stam-Hulsewé maakte het manuscript drukklaar. Paul Willems tekende de grafieken en figuren en ontwierp uit een Scatchard plot en de structuurformule van oestradiol de omslagfiguur. Guus Hamers hielp bij het corrigeren van de drukproeven. De Heer Th. Busser en medewerkers van de drukkerij Brakkenstein verzorgden in korte tijd de uitgave

212

van dit proefschrift.

Dat pas in deze laatste regels plaats is voor Jeannemieke dient verstaan te worden als "last but not least". Nathalie, Raoul en Jasper ben ik dankbaar voor hun niet aflatende ijver om mij aan te sporen "het boekje" nu eindelijk eens af te maken.



## CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 24 december 1939 te Dongen geboren. In 1958 behaalde hij het diploma h.b.s. B aan de huidige John F. Kennedy h.b.s. te Dongen. In 1959 begon hij zijn studie in de geneeskunde aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen. In 1968 legde hij het artsexamen af. Na zijn dienstplicht als arts in het garnizoen te 's Hertogenbosch vervuld te hebben begon hij in 1969 zijn opleiding tot internist aan de Universiteitskliniek voor Inwendige Ziekten (directeur: Prof. Dr. C.L.H. Majoor) van het Sint Radboudziekenhuis te Nijmegen. In 1974 werd hij als internist ingeschreven in het Specialistenregister. Sedert 1973 is hij werkzaam op de afdeling voor endocriene ziekten (Hoofd Prof. Dr. P.W.C. Kloppenborg) van de Universiteitskliniek voor inwendige ziekten te Nijmegen.





# STELLINGEN

## 1

Voor een optimale behandeling van patiënten met een mammacarcinoom is onderzoek naar de receptoractiviteit voor oestradiol in het tumorweefsel onontbeerlijk.

Dit proefschrift.

## 2

Het advies om, ter vroegtijdige opsporing van een carcinoom, maandelijks zelf-onderzoek van de mammae te verrichten, dient vergezeld te gaan van een aanbeveling die rechtshandige vrouwen aanspoort om extra aandacht aan de rechter mamma te besteden en linkshandige vrouwen adviseert om de linker borst extra nauwkeurig te onderzoeken.

Dit proefschrift.

## 3

Bij het voorschrijven van tamoxifen als anti-oestrogeen dient rekening te worden gehouden met een verhoogde kans op thrombo-embolische afwijkingen als gevolg van het gebruik van dit medicament.

Literatuur: NEVASAARI K, HEIKKINEN M, TASKINEN P,  
Lancet 1978, II 946.  
Eigen waarnemingen.

## 4

De aanwezigheid van galstenen vormt een contra-indicatie voor het toedienen van hoge doses oestrogenen.

Literatuur: INGELFINGER F, N Engl J Med, 1975, 292, 43.  
BENNION L, GINSBERG R, GARNICK M, BENNETT P,  
N Engl J Med, 1976, 294, 189.  
Eigen waarnemingen.

## 5

Het gebruik van orale anticonceptiva door patiënten met een primair mammacarcinoom heeft geen invloed op de oestradiol- en progesteronreceptorstatus van de tumor.

KOENDERS A J M, proefschrift Nijmegen, 1979.

## 6

Indien bij patiënten met een struma bloedverlies uit de tractus digestivus wordt vastgesteld, dient de aanwezigheid van varices hoog in de slokdarm ook overwogen te worden.

Literatuur: van BEUSEKOM H, BEECH L, SMALS A, SNEL P,  
KLOPPENBORG P, Ned T Geneesk 1978, 122, 38.

7

Het uitblijven van een duidelijke daling van de cortisolspiegel in het plasma, een half tot anderhalf uur na toediening van LH-RH of TRH, pleit voor de diagnose ziekte van Cushing.

Literatuur: PIETERS G, SMALS A, BENRAAD TH, KLOPPENBORG P, J Clin End Metab, 1979, in press.

8

Iedere „koude schildkliernodus” bij mannen dient geëxploreerd te worden.

Literatuur: KOUTRAS D, LIVIDAS D, SFONTOURIS J, MESSARIS G, STATHEROU P, Nucl Med, 1968, 7, 165. VERHAEGHE M. et al, Annales de Chirurgie, 1975, 29, 167. RICCABONA G, Third Teaching Course in Thyroidology, Lyon, September 1977.

9

Volumen pulmonum auctum is een contra-indicatie voor het verrichten van een percutane leverbiopsie.

10

Bij de symptomatische behandeling van patienten met een tumorhypercalcaemie is de toediening van hoge doses corticosteroiden van slechts beperkte betekenis.

Literatuur: THALASSINOS N, JOPLIN G, Lancet 1970, II, 537. LAROCHE et al, in: Les Hypercalcémies, par H. Bricaire et al, p. 127, Masson, Paris 1977.  
Eigen waarnemingen.

11

Indien op één uiteinde van het gebogen deel van een kleeerhanger 3 of 4 (gebruikte) scheermesjes verwisselbaar worden gemonteerd, beschikt men over een uiterst doelmatig instrument om gazongras op moeilijk bereikbare plaatsen te maaien.

A F C BEEEX Sr, persoonlijke mededeling.

12

De voortdurende aanleg van nieuwe voorzieningen voor het autoverkeer in Nederland leidt tot een situatie waarin men overal kan rijden maar nergens meer heen kan gaan.







