



UNIVERSITY OF AMSTERDAM

UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Towards patient-tailored surgical treatment in breast cancer

Straver, M.E.

Publication date
2009

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Straver, M. E. (2009). *Towards patient-tailored surgical treatment in breast cancer*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

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

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

APPENDIX

Neoadjuvante systemische therapie bij het primair operabel mammacarcinoom

M.E. Straver, J.C van Adrichem,
E.J.Th. Rutgers, S. Rodenhuis,
S.C. Linn, C.E. Loo, K.G. Gilhuijs,
H.S.A. Oldenburg, J. Wesseling,
N.S. Russell, N. Antonini,
M.T.F.D. Vrancken Peeters

**Nederlands Tijdschrift
van Geneeskunde**

Samenvatting

Doel: Analyse van de belangrijkste doelen van neoadjuvante systemische therapie (NST) bij het primair operabel mammacarcinoom: borstsparende chirurgie, pathologisch complete remissie (pCR) en responseevaluatie.

Methode: Het betreft een retrospectieve analyse van 254 patiënten, behandeld tussen 2000 en 2007 in het NKI-AVL met NST. Inoperabele patiënten (T4, N3) werden geëxcludeerd. Responseevaluatie vond voornamelijk plaats met MRI, waarbij van chemotherapieschema werd veranderd bij < 25% afname van de tumorgrootte in de contrastuitwas-fase. pCR werd gedefinieerd als de afwezigheid van invasief carcinoom in de borst en axilla in het resectiepreparaat.

Resultaten: Bij patiënten met ductale en lobulaire tumoren werd een toename in borstsparende therapie gezien van respectievelijk 32% en 17% en een pCR van 12% en 2%. Secundair moest een mastectomie verricht worden vanwege irradicaliteit bij 3% van de ductale en 50% van de lobulaire tumoren. Uit multivariaat analyse bleek het moleculair subtype, gedefinieerd op basis van expressie van hormoonreceptoren en HER2, te weten luminale (oestrogenreceptor positief), basale (negatief voor hormoonreceptoren en HER2) en HER2 positieve tumoren, de enige variabele te zijn die gecorreleerd was met het bereiken van een pCR, respectievelijk 2%, 28% en 35%. (P=0.004) Bij 43 patiënten werd het chemotherapieschema aangepast omdat de tumor onvoldoende respondeerde, 72% (31/43) liet daarna een goede klinische respons zien.

Conclusie: De toename in borstsparende therapie na NST is klinisch relevant. NST is mogelijk effectiever wanneer tussentijdse evaluatie wordt verricht, zodat de behandeling kan worden aangepast. Bij de keuze van behandeling kan rekening gehouden worden met de duidelijk variatie tussen zowel histologische als moleculaire subtypen.

INLEIDING

Neoadjuvante systemische therapie (NST) is de standaard therapie in Nederland bij het inoperabele mammacarcinoom (T4,N3). In Westerse landen wordt NST in toenemende mate toegepast bij grote operabele tumoren (T3/T2) en bij patiënten met bewezen lymfkliermetastasen. Daarentegen wordt in Nederland terughoudendheid gezien met betrekking tot het preoperatief toedienen van systemische therapie in deze groep patiënten. Waarschijnlijk vanwege het feit dat tot op heden geen overlevingsvoordeel aangetoond is voor neoadjuvante ten opzichte van adjuvante therapie.¹ Ondanks het uitblijven van een overlevingsvoordeel heeft NST verschillende voordelen. Ten eerste is door reductie van de tumorgrootte meer borstsparende therapie mogelijk.² Ten tweede kan de respons van de tumor op chemotherapie geëvalueerd worden. Het bereiken van een pathologisch complete remissie (pCR) na NST is geassocieerd met een betere prognose.^{1,3} Momenteel wordt onderzocht of de respons van een tumor op systemische therapie tussentijds kan worden beoordeeld, zodat aanpassing van het chemotherapieschema mogelijk is bij onvoldoende respons met als doel de overleving te verhogen. Ten derde biedt NST vele mogelijkheden voor translationeel onderzoek, bijvoorbeeld naar het verschil in respons tussen histologische en moleculaire subtypes borstkanker. De twee grootste histologisch subtypes, te onderscheiden door hun groeipatroon en E-cadherine expressie, zijn lobulaire en ductale carcinomen. Genexpressie studies hebben geleid tot de identificatie van drie moleculaire borstkanker subtypes.⁴ Deze subtypes zijn te onderscheiden door verschil in hormoonreceptor en human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) amplificatie. Het lumbinale subtype is oestrogenreceptor positief en HER2 negatief. Het basale subtype is hormoonreceptor en HER2 negatief ("triple negatief"). Het derde subtype betreft de HER2 positieve tumoren. Aan de hand van de bovengenoemde aspecten beschrijven we de ervaringen met NST in ons instituut bij het operabele mammacarcinoom.

Patiënten en methode

Dit onderzoek betreft een retrospectieve analyse van 254 patiënten die in de periode van januari 2000 tot april 2007 in het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis behandeld zijn met NST. Alle patiënten met inoperabele carcinomen (T4 en N3) zijn geëxcludeerd. De patiënten participeerden in gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van verschillende chemotherapieschema's of waren volgens het onderzoeksprotocol behandeld, echter zonder randomisatie (tabel 1). Het belangrijkste selectie-criterium was een carcinoom dat te groot was voor cosmetisch en oncologisch adequate borstsparende therapie én de zekerheid dat de patiënten in aanmerking kwamen voor adjuvante chemotherapie. Volgens de TNM classificatie komt dat neer op patiënten met tumoren > 3 cm of de aanwezigheid van lymfklierme-

tastasen (stadium IIb of stadium III). Belangrijkste exclusiecriteria waren afstandmetastasen, een verminderde ejectionfractie (< 50%) en nier-, beenmerg-, en leverfunctiestoornissen. Bij elke patiënt werd een echo-grafie van de oksel verricht met punctiecytologie bij verdachte klieren. Bij negatieve echo of cytologie werd volgens onze richtlijn een schildwachtklierprocedure verricht voorafgaand aan NST bij tumoren < 5 cm. Disseminatieonderzoek bestond uit een echo lever, X-thorax en een botscan. Voorafgaand aan NST werden biopsen afgenomen voor receptorbepaling, micro-array analyse en een marker in de tumor geplaatst.

Chemotherapieschema

In 2000 werd in het NKI-AVL gestart met de NOODCD studie waarin gerandomiseerd werd tussen het standaard antracycline bevattend schema (6 kuren AC: doxorubicine en cyclofosfamide) en een antracycline-taxaan bevattend schema (6 kuren AD: doxorubicine en docetaxel). Van de 107 behandelde patiënten in deze periode, participeerden 51 patiënten aan de studie. Deze studie werd in 2005 opgevolgd door de NO4POM studie, waarin een tussentijdse evaluatie met mogelijkheid tot switch van chemotherapieschema plaatsvond en onderscheid werd gemaakt in de aan-of afwezigheid van HER2 amplificatie. Van de 144 patiënten, behandeld na 2005, namen 63 patiënten deel aan deze studie. Bij patiënten zonder HER2 amplificatie werd gerandomiseerd tussen AC of CD (6 kuren capecitabine en docetaxel). Na 3 kuren vond responsevaluatie plaats, waarna van chemotherapieschema gewisseld werd als de respons onvoldoende was. Patiënten met HER2 amplificatie werden wekelijks behandeld met PTC (6 wekelijkse toediening van paclitaxel, trastuzumab en carboplatin) gevolgd door twee weken alleen trastuzumab. Hierop volgde responsevaluatie waarbij er bij onvoldoende respons werd overgegaan op 4 kuren FE75C-T (fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide en trastuzumab) en bij een gunstige respons werd gerandomiseerd tussen continueren van PTC (twee maal bovenstaande cyclus) of overgaan op 4 kuren FE75C-T.5 Buiten studieverband werden enkele andere schema's gebruikt.

Chirurgie

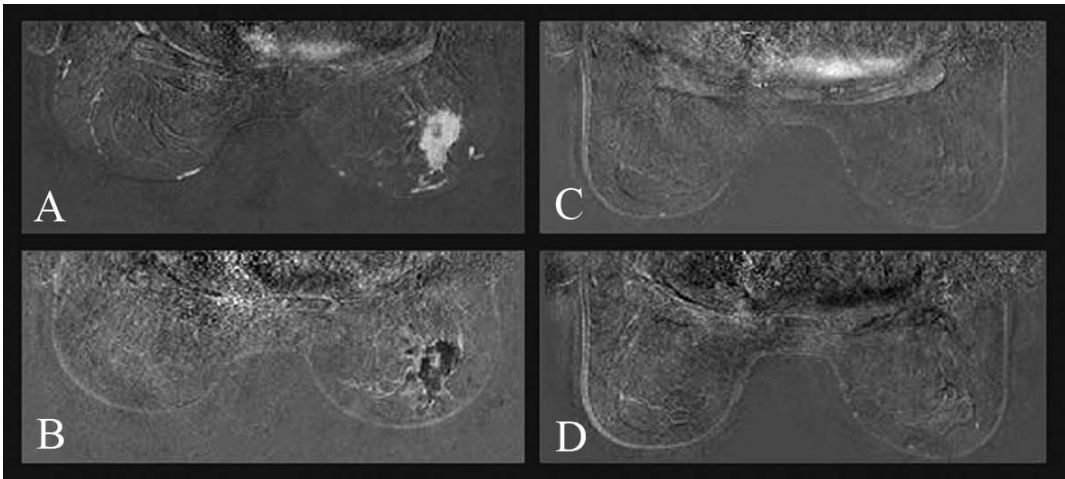
Retrospectief zijn de chirurgische mogelijkheden, borstsparend of mastectomie, bij presentatie bepaald en vervolgens vergeleken met de chirurgie die is toegepast na NST. Aan de hand van de borst en tumorgrootte, aanwezige microcalcificaties, multifocaliteit, oncoplastische mogelijkheden en voorkeur van de patiënt werd het type chirurgie bepaald. Bij patiënten met bewezen lymfekliermetastasen voorafgaand aan NST werd een okselklierdissectie uitgevoerd na het afronden van chemotherapie. De indicatie voor postoperatieve radiotherapie werd gesteld op de oorspronkelijke tumor stadiering, onafhankelijk van de respons op NST. Hormoonreceptor positieve patiënten kregen 5 jaar adjuvante hormonale behandeling, HER2-positieve patiënten tevens 1 jaar adjuvant trastuzumab.

Responseevaluatie

Sinds 2005 heeft tussentijdse responseevaluatie plaats gevonden, waarbij werd veranderd van chemotherapieschema bij onvoldoende respons. Er werden 3 contrast enhanced (CE) MRI's gemaakt: bij aanvang, tussentijds en na het voltooiën van NST. Het onderzoek is vervaardigd op een 1.5T MRI voorzien van bilaterale mamma spoel volgens standaard mamma-protocol bestaande uit een T1 serie gevolgd door een dynamische serie na contrast (gadolinium). Een gunstige respons werd gedefinieerd als een afname van meer dan 25% van de grootste diameter van de contrastuitwas in de tumor (Fig. 1). De afname van uitwas bleek uit een multivariaat analyse bij eerder onderzoek de beste parameter voor responseevaluatie. Met ROC analyse is gekozen voor een afkappunt bij 25% om een gunstige respons te definiëren. Wanneer MRI evaluatie niet mogelijk was werd de tumorrespons gebaseerd op echografie/mammografie en lichamelijk onderzoek. Een pathologische complete remissie (pCR) werd gedefinieerd als de afwezigheid van invasief carcinoom in de borst en lymfeklieren in het resectiepreparaat.^{6,7}

Statistische analyse :Verschil in pCR tussen bepaalde groepen werd geanalyseerd met een Fisher Exact test. Met logistische regressie zijn factoren bepaald die gecorreleerd zijn aan pCR. (SAS versie 9.1, Institute Inc. Cary, North Carolina)

Fig.1 Responseevaluatie met MRI bij patiënt met mammacarcinoom links



a,b: uitgangssituatie voor het toedienen van systemische therapie: axiale MRI beelden met grillige maligniteit (3,1cm) linker mamma. 1a versnelde contrastopname (90s) intratumoraal (tumor kleurt wit). 1b in de late contrastfase (450s) uitwas van contrast in de tumor. (tumor toont zwart).
c,d: axiale MRI mamma tijdens systemische therapie (na 3 kuren). In het originele tumorgebied links zowel in de vroege als late contrastfase geen aankeuring meer zichtbaar. Radiologisch vanwege volledige afwezigheid van aankeuring en uitwas gedefinieerd als gunstige respons tijdens chemotherapie. Patiënt is geopereerd na 6 kuren, bij uiteindelijke pathologie werd geen invasieve tumorrest gezien.

Resultaten

De patiënt- en tumorkarakteristieken staan beschreven in tabel 1. De mediane leeftijd was 45 jaar (23-76), de meeste patiënten waren premenopausaal (70%) en hadden een ductaal mammacarcinoom (78%). Het merendeel werd initieel behandeld met AC (70%), 20% met een taxaan bevattend regime (AD of CD) en 8% met een trastuzumab bevattend regime (PTC).

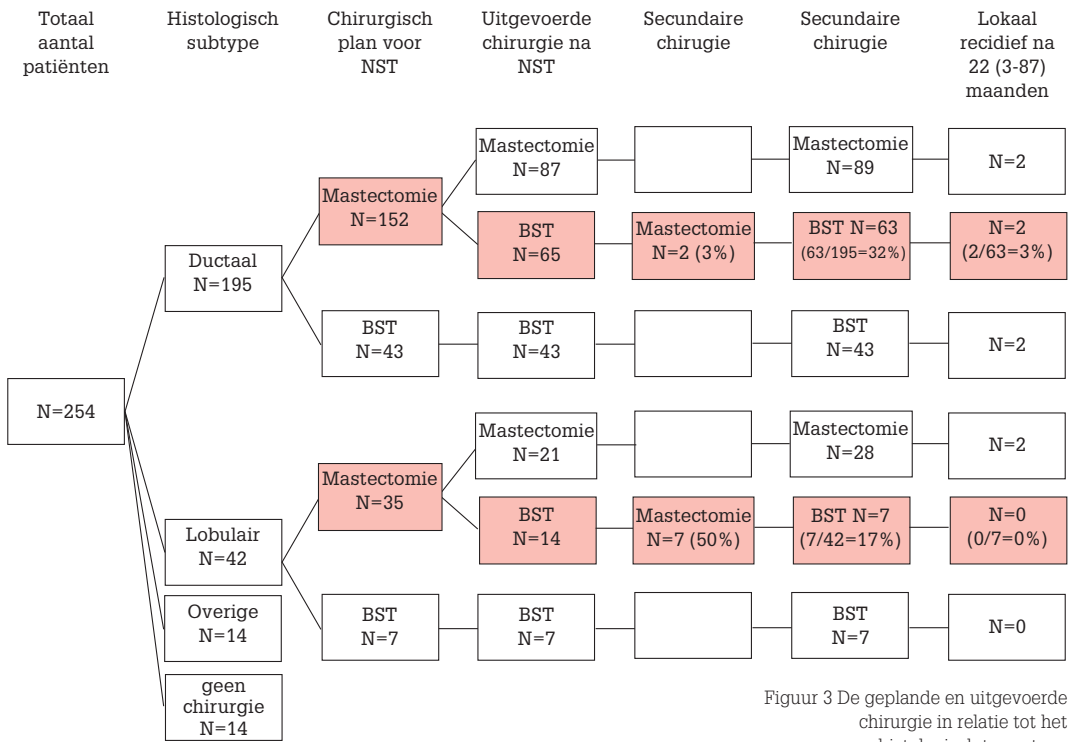
Tabel 1 patiënt karakteristieken

| Aantal | | 254 | % |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------|----|
| Mediane leeftijd | | 45 (23-76) | |
| Menopausale status | Pre-menopauzaal | 179 | 70 |
| | Peri-menopausaal | 8 | 3 |
| | Post-menopausaal | 59 | 23 |
| | Onbekend | 8 | 4 |
| T-stadium: | T1 | 13 | 5 |
| | T2 | 151 | 59 |
| | T3 | 90 | 35 |
| pN stadium: (prechemotherapie) | N0 (SWK: -) | 43 | 17 |
| | N1 (FNA +/-SWK+) | 170 | 67 |
| | NX | 41 | 16 |
| M stadium | M0 | 238 | 94 |
| | M1 | 0 | |
| | MX | 16 | 6 |
| Histologie | Ductaal | 197 | 78 |
| | Lobulair | 37 | 15 |
| | Gemengd | 6 | 2 |
| | Adenocarcinoom* | 14 | 5 |
| Receptorstatus | Luninaal (ER: +,HER2: -) | 140 | 55 |
| | Basaal (ER: -,PR: -, HER2: -) | 58 | 23 |
| | HER2 + | 56 | 22 |
| Studie | NOODCD (voor 2005 zonder switch) | 51 | 20 |
| | Zonder randomisatie | 56 | 22 |
| | NO4POM (na 2005 met switch) | 63 | 45 |
| | Zonder randomisatie | 81 | 32 |
| | Overige | 3 | 1 |
| Schema | AC | 178 | 70 |
| | CD | 24 | 10 |
| | PTC | 20 | 8 |
| | AD | 26 | 10 |
| | Overige | 6 | 2 |
| Chirurgie | Ja | 251 | 98 |
| | Nee | 2 | 1 |
| | Alleen okselkliertoilet | 1 | 1 |

* niet gespecificeerd, SWK: Schildwachtklier, FNA: Fine Needle Aspiration, AC: doxorubicine/cyclofosamide, ER: oestrogenreceptor, PR: progesteronreceptor, HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2, CD:capecitabine/docetaxel, PTC:paclitaxel/trastuzumab/carboplatin, AD:doxorubicine/docetaxel

Chirurgie

Van alle 254 patiënten werden er 251 geopereerd. (Fig. 3) De overige 3 patiënten hebben op eigen verzoek afgezien van verdere behandeling. Bij de ductale carcinomen (n=195) werden 65 patiënten, die initieel in aanmerking kwamen voor een mastectomie, alsnog borstsparend geopereerd na NST. Bij 2/65 (3%) patiënten werd secundair een mastectomie uitgevoerd vanwege irradicaliteit. De toename in borstsparende therapie was 32% (63/195). Bij lobulaire tumoren (n=42) werden 14 patiënten, die initieel in aanmerking kwamen voor een mastectomie, borstsparende geopereerd en hebben 7/14 (50%) een secundaire mastectomie ondergaan vanwege irradicaliteit. De toename in borstsparende therapie was 17% (7/42). Er waren geen patiënten die vanwege progressie een mastectomie moesten ondergaan terwijl zij aanvankelijk al borstsparend geopereerd konden worden. Na een mediane follow up van 22 (3-87) maanden had 3% (7/254) een lokaal recidief. Specifiek gekeken naar patiënten die veranderd waren van mastectomie naar borstsparende therapie, was het lokaal recidief percentage 3% (2/70).



Figuur 3 De geplande en uitgevoerde chirurgie in relatie tot het histologisch tumortype

Pathologisch complete remissie (pCR)

Elf procent (29/251) van alle geopereerde patiënten had een pCR van zowel de primaire tumor als lymfeklierenmetastasen en 18% (45/251) remissie van alleen de primaire tumor. (tabel 2) De remissie van lymfkliermetastasen kan geanalyseerd worden bij alle patiënten waarbij de lymfklier met metastase in situ is gebleven,

Tabel 2

| | Histologie | | Moleculair subtype | | | | Totaal | |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|-----------------|-------------------|------------------|
| | Ductaal (n=195) | Lobulair (n=42) | Adeno (n=14) | Luminaal (n=138) | Basaal (n=57) | HER2+ (n=36) | HER2+ T (n=20) | Allen (n=251) |
| pCR (mamma +axilla) | 23(12%) | 1(2%) | 5(36%) | 3(2%) | 16(28%) | 3(8%) | 7(35%) | 29(11%) |
| pCR mamma | 36(19%) | 1(2%) | 8(57%) | 9(7%) | 20(35%) | 5(14%) | 11(55%) | 45(18%) |

Adeno: niet gespecificeerd, Luminaal: ER positief en HER2 negatief, Basaal: ER/PR en HER2 negatief
HER2+: HER2 positief Her2+T: HER2 positief behandeld met trastuzumab

d.w.z. dat de metastase is aangetoond met echogelegeide cytologie en niet met een schildwachtklieprocedure (n=146). Bij 16% (23/146) van deze patiënten werd een axillaire pCR gezien. Gebaseerd op histologie is een verschil in pCR te zien tussen ductale en lobulaire tumoren, 12% (23/195) versus 2% (1/42) respectievelijk. Gebaseerd op moleculair subtype is de pCR bij luminal 2% (3/138), basale 28% (16/57) en HER2 positieve tumoren 18% (10/56). Patiënten met HER2 amplificatie behandeld met trastuzumab en chemotherapie hadden een pCR in 35% (7/20) en remissie van alleen de primaire tumor in 56% (11/20). Uit een multivariaat analyse naar de kans op een pCR met de variabelen; leeftijd, menopauzale status, T stadium, N stadium, histologie en moleculair subtype bleek alleen het moleculaire subtype significante voorspellende waarde te hebben (P=0.004). Voor de kans op een pCR van alleen de primaire tumor had tevens het T stadium prognostische waarde (P=0.006).

Aanpassing van chemotherapieschema bij onvoldoende respons.

In de meest recente studie (N=144) waarin een verandering van regime plaatst vond bij onvoldoende tumorrespons, werd bij 30% (43/144) van de patiënten veranderd van chemotherapieschema. (Fig. 2) Van deze 43 patiënten hadden 38 patiënten bij tussentijdse evaluatie met CE MRI minder dan 25% afname van de uitwas en vijf patiënten toonden onvoldoende afname bij echografisch, mammografisch of lichamelijk onderzoek. Bij 78%(33/43) vond er een switch plaats van antracycline naar een taxaan bevattend schema. Bij 72% (31/43) van de patiënten werd na verandering van chemotherapie alsnog een partiële of complete remissie gezien bij beeldvorming, met bij 2 patiënten een pCR van de primaire tumor en bij 5 patiënten een pCR van de axillaire metastasen. Eén patiënt onderging een vervroegde operatie vanwege progressieve ziekte.

Fig 2. Resultaten van chemotherapieswitch bij onvoldoende respons, toegepast sinds 2005 bij 144 patiënten.



CE MRI: contrast enhanced MRI, LO: lichamelijk onderzoek, AC: doxorubicine/cyclofosfamide, CD:capecitabine/docetaxel, PTC:paclitaxel/trastuzumab/carboplatin

Beschouwing

Chirurgie

Onze resultaten tonen een toename in borstsparende chirurgie bij 32% van de patiënten met ductale carcinomen. Uit een meta-analyse van Mieog e.a. blijkt dat 25% van de patiënten, die initieel gepland zijn voor een mastectomie, uiteindelijk borstsparende chirurgie of enkel radiotherapie krijgen.² Wij zagen vergelijkbare resultaten bij ductale carcinomen. Bij het lobulair carcinoom was er minder toename in borstsparende chirurgie (17%) en een groot aandeel irradicale resecties (50%). Dit hoge percentage irradicale resecties kan mogelijk verklaard worden door moeilijkheden in de pre-operatieve beeldvorming bij lobulaire tumoren na neoadjuvante chemotherapie, zelfs wanneer gebruik wordt gemaakt van MRI, hetgeen gedaan is in deze studie.^{8,9} Ten aanzien van de regionale behandeling van bewezen okselkliermetastasen wordt in ons instituut na NST een okselklierdissectie uitgevoerd. Er zijn instituten die na NST een schildwachtklierprocedure uitvoeren. Het idee hierachter is dat patiënten met een axillaire complete remissie een okselklierdissectie bespaard blijft.¹⁰ Aan deze benadering kleven echter twee nadelen. Ten eerste is betrouwbaarheid van het verrichten van een schildwachtklierprocedure na chemotherapie discutabel vanwege de grote variatie in vals-negatieve resultaten.¹¹ Ten tweede is niet aangetoond dat het veilig is om na NST patiënten met een tumorvrije schildwachtklier van regionale behandeling te ontzien. Nader onderzoek met voldoende follow-up moet hier uitsluitel over geven.

Pathologisch complete remissie (pCR)

Verschillende retrospectieve studies die onderscheid maken tussen lobulair en ductaal carcinoom bevestigen ons lage percentage pCR bij lobulaire carcinomen, namelijk een pCR in 0-3% van de patiënten.¹²⁻¹⁴

De enige patiënt met lobulair mammacarcinoom in onze serie die pCR bereikte, was HER2 positief en behandeld met trastuzumab. Het moleculaire subtype was de enige variabele die significant gecorreleerd was met pCR. Het lumbinale subtype toonde een lager pCR percentage dan de basale en Her2 positieve tumoren. Dit komt overeen met de resultaten van Carey et al.¹⁵

HER2 positieve tumoren lieten een hoog pCR percentage zien wanneer behandeld met trastuzumab, een antilichaam tegen HER2. HER2 amplificatie wordt gezien in 15-25% van de mammacarcinomen, in hogere mate bij ductale carcinomen. Buzdar beschrijft in een gerandomiseerde studie een pCR in 65% van de patiënten die behandeld zijn met trastuzumab en chemotherapie, vergeleken met 26% in patiënten die alleen behandeld zijn met chemotherapie.^{5,16}

Vanwege de associatie tussen moleculair subtype en pCR wordt in ons instituut een multicenter studie naar de effectiviteit van neoadjuvante chemotherapie opgezet, de TIP-trial (Tailored Neoadjuvant Che-

motherapy in Intermediate and High Risk Primary Breast Cancer) . Hierbij worden patiënten in drie verschillende behandelgroepen ingedeeld op basis van het moleculaire subtype. Gezien de gerapporteerde lage respons van luminale tumoren wordt er in toenemende mate onderzoek gedaan naar neoadjuvante hormonale therapie. Een voorbeeld hiervan in Nederland is de TEAM Ila studie, waarin postmenopauzale patiënten met tumoren groter dan 2 cm, sterk positief voor beide hormoonreceptoren (>50%) kunnen participeren.

Aanpassing van chemotherapieschema bij onvoldoende respons

De door chemotherapie geïnitieerde fibrose is moeilijk van een tumorrest te onderscheiden met echografie, mammografie en lichamelijk onderzoek.¹⁷ Met CE MRI kan naast architectuur verstoring ook de mate van vascularisatie beoordeeld worden, waardoor CE MRI beter geschikt lijkt voor preoperatieve analyse van de tumorgrootte na het beëindigen van NST.¹⁸ Er zijn geen vaste criteria om de tumorrespons met CE MRI tijdens het geven van NST te evalueren. Naast de tumoromvang blijkt ook het gedrag van contrastopname in de tumor een voorspellende waarde te hebben.¹⁹⁻²¹ In onze studie is ervoor gekozen om de tussentijdse tumorrespons te evalueren met CE MRI, waarbij het criterium voor een gunstige respons gebaseerd is op afname van uitwas in tumor in de late contrastfase. Dit criterium is een combinatie tussen tumoromvang en vascularisatie. Uit een multivariaat analyse van patiënten behandeld voor 2005 bleek dit vooralsnog de beste parameter voor responseevaluatie met CE MRI. Uit de voorlopige resultaten lijkt CE MRI succesvol te zijn in het selecteren van een groep patiënten die niet goed reageert op chemotherapie, verder onderzoek naar de mogelijkheden van responseevaluatie is vereist, waarbij ook de rol van PET/CT zal worden geëvalueerd. Daarnaast zal vervolgonderzoek uitwijzen hoe groot de bijdrage van de chemotherapie switch is geweest op de overleving.

Conclusie

Bovenstaande retrospectieve analyse laat zien dat een aantal doelen van NST bij het operabele mammacarcinoom in de praktijk realiseerbaar zijn. Er is een toename in borstsparende chirurgie en NST lijkt effectiever gegeven te kunnen worden indien er een tussentijdse evaluatie met MRI wordt verricht en hierop het chemotherapieschema wordt aangepast. Tot slot is de variatie in respons tussen de histologische en moleculaire subgroepen groot. Derhalve adviseren wij om de beslissing tot het geven van neoadjuvante systemische therapie én het chemotherapieschema hierop te baseren.

Reference List

1. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26:778-85.
2. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94:1189-200.
3. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224-37.
4. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:10869-74.
5. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13:228-33.
6. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25:2650-5.
7. Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and evaluation of breast excision specimens. A clinically oriented approach. *Am J Clin Pathol* 1992; 98:125-37.
8. Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kuhn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002; 12:1711-9.
9. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D et al. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:1275-82.
10. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2946-52.
11. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93:539-46.
12. Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol* 2007; 8:55-62.
13. Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, Sideris L, Koscielny S, Travaagli JP et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer* 2004; 40:342-51.
14. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, Guinebretiere JM, Bouita L, Cohen-Solal C et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol* 2006; 17:1228-33.
15. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2329-34.
16. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL et al. Significantly higher pathologic complete remis-

- sion rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3676-85.
17. Fiorentino C, Berruti A, Bottini A, Bodini M, Brizzi MP, Brunelli A et al. Accuracy of mammography and echography versus clinical palpation in the assessment of response to primary chemotherapy in breast cancer patients with operable disease. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69:143-51.
18. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2004; 14:1371-9.
19. Yu HJ, Chen JH, Mehta RS, Nalcioglu O, Su MY. MRI measurements of tumor size and pharmacokinetic parameters as early predictors of response in breast cancer patients undergoing neoadjuvant anthracycline chemotherapy. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26:615-23.
20. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Tripathy D, Wolverson DS et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1774-81.
21. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Makris A, Suckling J et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology* 2006; 239:361-74.