

PARENCHYMALE AANKLEURING VAN DE CONTRALATERALE BORST OP MRI

Personalisatie van adjuvante anti-hormonale therapie bij borstkankerpatiënten



Max Ragusi

Dit promotieonderzoek richt zich op het personaliseren van anti-hormonale therapie bij borstkankerpatiënten met behulp van MRI en is met name gericht op de associatie tussen parenchymale aankleuring en overleving. Het bestaat uit drie delen.

Het eerste deel van het proefschrift schat de mate van overbehandeling van de verschillende adjuvante systemische therapieën voor borstkanker in Nederland. Het tweede deel richt zich op de effecten van parenchymale aankleuring op overleving na adjuvante of neo-adjuvante anti-hormonale therapie. Het derde, en laatste deel, van het proefschrift onderzoekt of de mate van parenchymale aankleuring (van de contralaterale borst) geassocieerd is met bepaalde genexpressies van het mammaparcinoom.

Anti-hormonale therapie

Over de jaren heen is de indicatie voor de behandeling van borstkanker met adjuvante systemische therapie steeds verder uitgebreid: in Nederland kwam bijvoorbeeld in 1990 23 procent van de patiënten in aanmerking voor adjuvante anti-hormonale therapie, terwijl dat in 2018 is gestegen tot circa 55 procent. Alhoewel de overleving is verbeterd door de introductie van deze therapieën, zijn er mogelijk patiënten die geen baat hebben van de behandeling maar wel risico lopen op de bijwerkingen. Deze patiënten worden onnodig behandeld. Personalisatie van behandeling richt zich op het identificeren van deze patiënten. De komst van genexpressieprofielen, zoals de MammaPrint, hebben dit mogelijk gemaakt voor chemotherapie. Voor anti-hormonale therapie, de meest gegeven systemische adjuvante therapie bij borstkanker, zijn er echter nog geen opties.

CPE

In eerder onderzoek is in twee verschillende cohorten geobserveerd dat een

hoge contralaterale parenchymale aankleuring (CPE) op MRI geassocieerd wordt met een gunstige prognose in HR-positieve HER2-negatieve borstkankerpatiënten. CPE is de mate van aankleuring in de contralaterale borst en is automatisch te berekenen. Of CPE ook de effectiviteit van anti-hormonale therapie kan voorspellen en dus mogelijk een rol kan spelen bij de personalisatie van behandeling was onbekend. Daarnaast was ook de invloed van verschillen tussen type MRI-scanner en MRI-acquisitie onbekend.

De SELECT-studie

Om deze vragen te beantwoorden, is de SELECT-studie (*stromal enhancement on breast MRI as biomarker for survival with endocrine therapy*) opgezet. De SELECT-studie is een grote retrospectieve multicenter studie waaraan tien Nederlandse ziekenhuizen hebben deelgenomen. In totaal zijn er ongeveer 1.500 patiënten geïdentificeerd die tussen 2005 en 2010 een MRI hebben gehad. Deze MRI's, de patiënt- en overlevingsgegevens van het Integraal Kankercentrum Nederland en de pathologiegegevens van PALGA zijn via ZorgTTP gepseudonimiseerd gedeeld met de onderzoekers.

Ongunstige prognose

De SELECT-studie liet zien dat een hoge CPE juist geassocieerd wordt met een ongunstige prognose, verrassend genoeg dus in de omgekeerde ten opzichte van de eerdere studies. Daarnaast was CPE niet voorspellend voor de effectiviteit van anti-hormonale therapie. Waarom CPE in omgekeerde richting geassocieerd wordt met overleving, is onduidelijk. Vanwege het retrospectieve karakter van de studie is er mogelijk toch een selectie-bias



ontstaan. Daarnaast zijn er in 2008 veranderingen geweest in de richtlijnen met ook introductie van nieuwe medicijnen (aromataseremmers en taxanen) waarvan bekend is dat ze een ander effect hebben op de parenchymale aankleuring. Het is mogelijk dat de omgekeerde richting van de associatie tussen CPE en overleving is toe te schrijven aan (een combinatie van) deze factoren. De MRI's van de verschillende centra konden na correctie voor repetitietijd en fliphoek samen geanalyseerd worden.

Neoadjuvante anti-hormonale therapie

Neoadjuvante anti-hormonale therapie wordt steeds vaker ingezet als (curatieve) behandeloptie, alhoewel maar ongeveer 50 procent van de patiënten een klinische respons vertoont. Ook in deze situatie kan verbeterde personalisatie dus

De promotiedag



Op donderdagmiddag 15 december 2022 heb ik mijn proefschrift *'Personalizing endocrine therapy for breast cancer using MRI'* verdedigd in het Academieggebouw van de Universiteit van Utrecht.

Ik kijk terug op een geslaagde dag. Alhoewel de verdediging als een soort van film aan mij voorbij is gegaan, heb ik enorm genoten van de ceremonie, de receptie en het diner. Het is een onwerkelijk gevoel om klaar te zijn met je promotietraject! Graag wil ik alle aanwezigen, maar ook iedereen die mij tijdens dit traject heeft gesteund, ontzettend bedanken.



een grote rol spelen. In ons onderzoek was een hoge CPE vóór therapie en daling tijdens therapie geassocieerd met een ongunstige prognose na therapie. Er lijkt een mogelijke rol van CPE voor personalisatie van neoadjuvante anti-hormonale behandeling weggelegd, het onderzochte

cohort was echter relatief klein en dus de resultaten zijn nog maar beperkt generaliseerbaar.

Het proefschrift is te downloaden via:
<https://dSPACE.library.uu.nl/handle/1874/424250>

Conclusie en toekomstperspectief

Er komt steeds meer aandacht voor de personalisatie van behandeling bij borstkankerpatiënten. Helaas heeft de grootste groep, de patiënten die behandeld worden met anti-hormonale therapie, nog geen (geavanceerde) personalisatie-opties. Ons onderzoek heeft helaas ook (nog) niet kunnen leiden tot implementatie van dergelijke hulpmiddelen om de mate van overbehandeling terug te dringen.

Er is extra onderzoek nodig om te achterhalen wat de ware associatie is van CPE met overleving en of CPE (of MRI in het algemeen) een rol kan spelen bij de voorspelling van anti-hormonale therapie effectiviteit. Toekomstig onderzoek zal gericht zijn op het combineren van CPE met tumorkarakteristieken op MRI op basis van radiomics of artificiële intelligentie. ■

Utrecht, 26 januari 2023

Dr. Max Ragusi

Aios Radiologie Universitair Medisch Centrum Utrecht

Met veel dank aan mijn promotoren:

Prof. dr. ir. M.A. Viergever
 Prof. dr. R.M. Pijnappel

En mijn copromotoren:

Dr. K.G.A. Gilhuijs
 Dr. S.G. Elias