



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Ductal carcinoma in situ of the breast : cancer precursor or not?

Visser, L.L.

### Citation

Visser, L. L. (2020, March 10). *Ductal carcinoma in situ of the breast : cancer precursor or not?*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/86290>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/86290>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/86290> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Visser, L.L.

**Title:** Ductal carcinoma in situ of the breast : cancer precursor or not?

**Issue Date:** 2020-03-10

# APPENDICES

Nederlandse samenvatting

List of publications

About the author

## Appendices

# Nederlandse samenvatting

## Ductaal carcinoom in situ is een voorstadium van borstkanker, of toch niet?

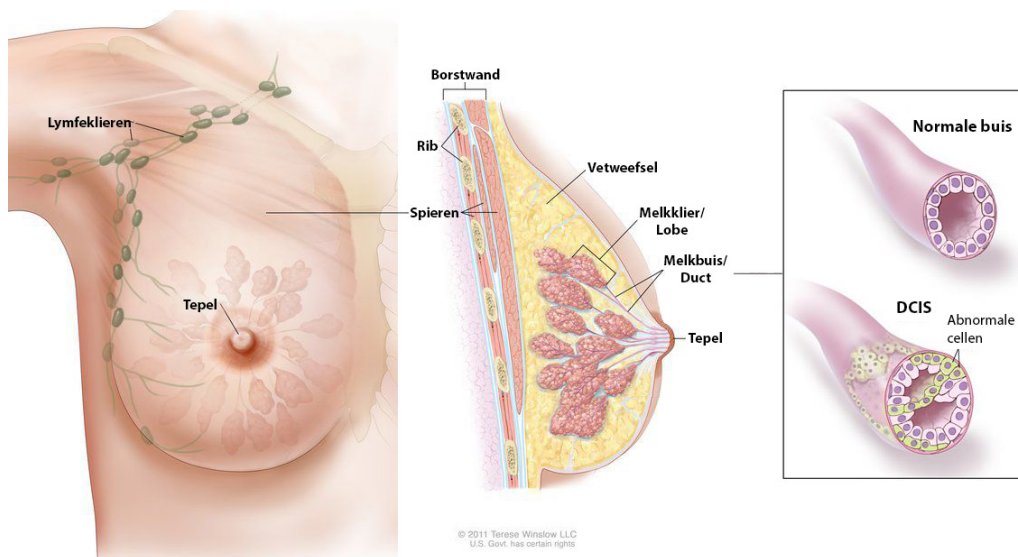
### Ten eerste geen kwaad doen

*Primum non nocere*, "ten eerste geen kwaad doen", is een advies uit de eed van Hippocrates die artsen steeds in gedachten moeten houden. Vooral als ze de keus hebben tussen enerzijds handelen met onzeker resultaat of afwachten. Om de juiste behandeling te bepalen voor een patiënt, moeten artsen een goede, gebalanceerde inschatting kunnen maken van de risico's en voordelen. Hiervoor is wetenschappelijk onderzoek erg belangrijk. Een ziekte waarbij betrouwbare risico-inschatting hard nodig is, is ductaal carcinoom in situ, ook wel bekend als "DCIS".

### Carcinoom in situ

De vrouwelijke borst heeft een complexe biologie en anatomie. Onder invloed van hormonen gaat de borst meer veranderingen door dan andere delen van het lichaam. Deze veranderingen vinden plaats tijdens geboorte, pubertijd, zwangerschap en borstvoeding, en gaan door tot de menopauze. Iedere borst bevat 15-20 buizenstelsels bestaande uit melkklieren (lobes) en melkbuizen (ducten; Figuur 1). De melkklieren zijn verantwoordelijk voor de melkproductie wanneer een vrouw borstvoeding geeft. De melkbuizen transporteren de melk van de melkklieren naar de tepel. De rest van de borst bestaat uit vetweefsel.

Net als alle andere delen van het lichaam, bestaat de vrouwelijke borst uit miljarden microscopisch kleine bouwsteentjes, genaamd cellen. Normaal gesproken vermenigvuldigen deze cellen zich via een strikt georganiseerd programma, waarbij nieuwe gezonde cellen doorgaan met delen en de plaats innemen van oude cellen die afsterven. Maar soms ontstaan er tijdens de ontwikkeling van een cel bepaalde foutjes (mutaties). Deze mutaties ontstaan wanneer genen, die normaal gesproken controleren of een cel zich op de juiste manier vermenigvuldigt, falen in het oppikken van een fout. In de meeste gevallen schiet het afweersysteem hier te hulp en ruimt de afwijkende cel op, maar soms is het afweersysteem niet in staat de afwijkende cel als zodanig te herkennen. De afwijkende cel zal dan doorgaan met vermenigvuldigen en volgt daarbij niet het strikt georganiseerde programma. Hierdoor kan deze afwijkende cel ongeremd en sneller delen dan normaal en op die manier snel in aantal toenemen. In dit stadium hebben we nog niet te maken met "kanker". De afwijkende cellen zijn namelijk alleen aanwezig in de melkbuis (ductaal carcinoom *in situ* [DCIS]; *in situ* = in de melkbuis) of in de melkklier (lobulair carcinoom *in situ*; LCIS) en kunnen daardoor geen schade aanrichten aan het omliggende borstweefsel (Figuur 1). Deze "*in situ* carcinomen" veroorzaken vaak geen klachten, zijn vaak niet voelbaar (geen knobbeltje in



**Figuur 1.** Anatomie van de vrouwelijk borst. Links: vooraanzicht; midden: zijaanzicht; rechts: doornede van een normale melkbuis en een melkbuis met afwijkende cellen, welke DCIS wordt genoemd.

de borst) en zijn niet levensbedreigend. De meest voorkomende vorm van carcinoom in situ is DCIS.

DCIS is lang een aandoening geweest die maar sporadisch werd vastgesteld (gediagnostiseerd). De introductie van het bevolkingsonderzoek borstkanker heeft ervoor gezorgd dat DCIS vaker wordt gevonden. Tijdens het bevolkingsonderzoek wordt een borstfoto (mammogram) gemaakt. Aanwezigheid van kalkspatjes op het mammogram zijn een teken dat er DCIS aanwezig zou kunnen zijn. Dit moet dan nog worden bevestigd door een bezoek aan het ziekenhuis. Hier wordt met een holle naald een klein beetje van het afwijkend weefsel afgenomen (biopt) voor onderzoek onder de microscoop. DCIS bedraagt tegenwoordig 20-25% van alle borstafwijkingen die met het bevolkingsonderzoek worden gevonden. In Nederlands krijgen jaarlijks 2.500 vrouwen de diagnose DCIS.

### Dilemma van overdiagnose en overbehandeling

We spreken pas van borstkanker wanneer de afwijkende cellen de eigenschap ontwikkelen om het gezonde, omliggende weefsel binnen te dringen (invasie). Borstkanker moet behandeld worden omdat het levensbedreigende problemen kan veroorzaken voor de patiënt.

DCIS wordt beschouwd als een mogelijk voorstadium van borstkanker. Onderzoek heeft

uitgewezen dat een deel van de DCIS-en zich kan ontwikkelen tot borstkanker, maar dat het overgrote deel van de DCIS-en, zonder behandeling, nooit borstkanker zal worden en dus ook nooit levensbedreigende problemen zal veroorzaken voor de patiënt. Dit wijst erop dat veel vrouwen met DCIS een “overdiagnose” ontvangen, omdat ze worden gediagnostiseerd met een ziekte die niet zou hebben geleid tot klachten of een risico op overlijden.

Op dit moment is het nog niet mogelijk om betrouwbaar onderscheid te maken tussen DCIS wat zich zal ontwikkelen tot borstkanker en DCIS die dit waarschijnlijk nooit zal worden. Als gevolg adviseren de huidige richtlijnen voor de behandeling van DCIS om alle vrouwen met DCIS te behandelen, om zo de ontwikkeling van borstkanker te voorkomen. Dit gebeurt in Nederland door middel van een operatie waarbij een deel van het borstweefsel met de DCIS wordt verwijderd (borst-sparende chirurgie), waarna de borst vaak ook nog worden behandeld met bestraling (radiotherapie). Soms wordt met een operatie zelfs de hele borst verwijderd (mastectomie). Vrouwen met DCIS met een laag risico op het ontwikkelen van borstkanker wordt met deze intensieve behandeling eerder kwaad aangedaan dan goed, omdat zij geen baat hebben bij deze behandeling. Factoren die ons kunnen helpen voorspellen welke DCIS uiteindelijke borstkanker zal worden, zijn hard nodig om deze “overbehandeling” te voorkomen. Gebruik van deze voorspellende factoren zal er uiteindelijk toe leiden dat vrouwen met een “laag risico” DCIS deze intensieve behandeling bespaard kan blijven.

### **Bevindingen beschreven in dit proefschrift**

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift had als doel het vinden van voorspellende factoren voor de ontwikkeling van borstkanker na DCIS. Daarnaast wilden we bewijs vinden dat borstkanker inderdaad kan voortkomen uit DCIS.

In **hoofdstuk 1** wordt het probleem beschreven wat we met dit onderzoek willen oplossen. Dit probleem is ook hierboven beschreven. **Hoofdstuk 2** geeft een samenvatting van de bevindingen van voorgaande onderzoeken op het gebied van voorspellende factoren voor de ontwikkeling van borstkanker na DCIS. Aan de hand van deze samenvatting hebben we de factoren met de beste voorspellende waarde kunnen identificeren. Ook hebben we zwakheden van voorgaande studies uitgelicht, zodat toekomstige onderzoekers hiervan op de hoogte zijn en deze zwakke punten in het vervolg zo veel mogelijk kunnen voorkomen. **Hoofdstuk 3 en 4** beschrijven ons eigen onderzoek naar voorspellende factoren voor de ontwikkeling van borstkanker na DCIS. We hebben gevonden dat een hoge hoeveelheid van de eiwitten HER2 en COX-2 en aanwezigheid van periductale fibrose (een bindweefsel patroon) in verband staan met de ontwikkeling van borstkanker na DCIS. Vrouwen met DCIS met een hoge hoeveelheid van deze twee eiwitten hebben een duidelijk hogere kans om borstkanker te ontwikkelen dan vrouwen met DCIS met een kleine hoeveelheid van deze eiwitten. Daarnaast laat dit onderzoek zien dat het risico op borstkanker van vrouwen met DCIS met lage hoeveelheid COX-2 eiwit vergelijkbaar is met het risico op borstkanker van vrouwen zonder DCIS. Ook speelt de reactie van het afweersysteem op de DCIS een rol in

het wel of niet ontwikkelen van borstkanker.

Welke eigenschappen heeft DCIS nodig om het omliggende weefsel te kunnen binnendringen en hoe kunnen we dit het beste onderzoeken? Hierover gaat **hoofdstuk 5**. Voorgaande onderzoeken hebben mogelijk de verkeerde aanpak gebruikt om belangrijke factoren voor invasie te vinden en dat proberen we in dit hoofdstuk aan het licht te brengen. **Hoofdstuk 6** levert het bewijs dat borstkanker inderdaad kan voortkomen uit DCIS, maar laat ook zien dat dit in 29% van de gevallen niet zo is. In dit laatste geval is de borstkanker een nieuwe ziekte, onafhankelijk van de eerdere DCIS. De bevinding dat borstkanker vaak een nieuwe ziekte is, is erg belangrijk omdat hieruit blijkt dat: (1) het aandeel in borstkanker wat voortkomt uit een eerdere DCIS wordt overschat; en (2) dat DCIS niet alleen een voorstadium van borstkanker kan zijn maar ook een waarschuwing (risico-indicator) is voor een hogere kans op borstkanker in het algemeen.

Als laatste, in **hoofdstuk 7**, worden de resultaten uit dit proefschrift samengevat en bediscussieerd.

### **Impact van het onderzoek**

Dit onderzoek heeft geleid tot de identificatie van verschillende voorspellende factoren (zoals de eiwitten HER2 en COX-2) die grote potentie hebben om onderscheid te maken tussen DCIS die uiteindelijke borstkanker zal worden en DCIS die niet deze eigenschap heeft. Deze factoren kunnen bijdragen aan betere risico-inschatting voor vrouwen met DCIS en kunnen helpen om overdiagnose en overbehandeling te voorkomen. Daarnaast hebben we zwakke punten van voorgaande studies uitgelicht, zodat toekomstige onderzoekers hiervan op de hoogte zijn en er hopelijk alles aan doen om deze in het vervolg te voorkomen.

De bevinding dat borstkanker na DCIS ook een nieuwe ziekte kan zijn moet in ogenschouw worden genomen wanneer het risico op borstkanker voor een vrouw met DCIS wordt berekend. In deze risicoberekening moet namelijk niet alleen het risico opgenomen worden dat de DCIS uitgroeit tot borstkanker, maar ook de kans op borstkanker als een nieuwe, onafhankelijke ziekte.

We hopen dat de bevindingen beschreven in dit proefschrift zullen bijdragen aan de toepassing van betrouwbare voorspellende factoren voor DCIS in de nabije toekomst. Daarmee zal er dan een einde komen aan de overdiagnose en overbehandeling van vrouwen met DCIS.