



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer: diagnostic accuracy and prognosis

Seijen, M. van

Citation

Seijen, M. van. (2021, September 9). *Ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer: diagnostic accuracy and prognosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3209456>

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/1887/3209456>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



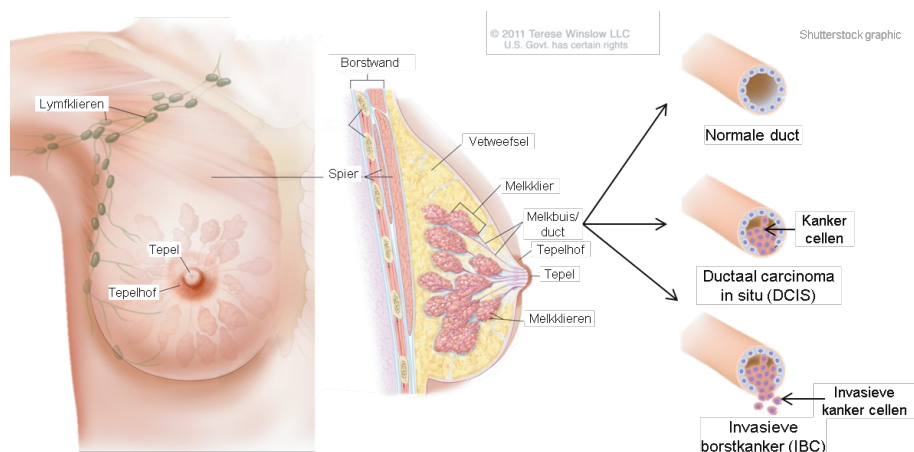
The handle <https://hdl.handle.net/1887/3209456> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Seijen, M. van

Title: Ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer: diagnostic accuracy and prognosis

Issue Date: 2021-09-09

Nederlandse samenvatting



Figuur 1. Anatomie van de vrouwelijke borst.

Aangepaste versie van: <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-prevention-pdq> en <https://www.shutterstock.com/nl/image-illustration/breast-cancer-ductal-carcinoma-147789416>

Algemene introductie ductaal carcinoma in situ en borstkanker

De borst van de volwassen vrouw bestaat grotendeels uit melkklieren en vet. Vanaf de melkklieren monden de melkbuisen uit in de tepel (figuur 1). De melkklieren produceren melk, die tijdens de borstvoeding via de buizen getransporteerd wordt naar de tepel. Kanker is ongeremde celgroei, waarbij door foutjes in het DNA te veel weefsel, een tumor, ontstaat. Bij ductaal carcinoma in situ (DCIS) blijft deze ongeremde celgroei beperkt tot de melkbuisen. Zodra deze ongeremde kankercellen door de buis heen groeien en daarbij het vetweefsel betreden, wordt het (invasieve) borstkanker ('invasive breast cancer', IBC). DCIS wordt beschouwd als een voorloper van borstkanker en kan zelf niet uitzaaien naar op afstand gelegen delen van de borst of andere organen. De meerderheid van de DCIS-afwijkingen groeit niet uit tot borstkanker en is dus op zich niet schadelijk. Een minderheid kan wel uitgroeien tot borstkanker en is daarom ook potentieel levensbedreigend. Op dit moment kunnen we geen onderscheid maken tussen DCIS welke niet zal uitgroeien tot borstkanker en welke een grote kans hebben om wel door te groeien tot (kwaadaardig) borstkanker.

DCIS: diagnostiek en behandeling

DCIS wordt meestal gevonden op een borstfoto (mammogram) gemaakt bij de nationale borstkankerscreening. Hiervoor werden alle vrouwen tussen de 50 en 75

jaar oud en woonachtig in Nederland, om het jaar, uitgenodigd. Sinds eind 2020 worden deze vrouwen eens in de drie jaar uitgenodigd voor deze screening. Als het mammogram afwijkend is en verder onderzoek behoeft, wordt een stukje weefsel door middel van een biopt weggenomen. De patholoog beoordeelt of het weefsel afwijkend is, bijvoorbeeld DCIS bevat, en bepaalt in dat geval ook de mate waarin de cellen nog lijken op normale cellen of al op kankercellen, graderen genaamd. De schaal van graad bestaat uit 3 stappen, van laaggradig waarin de cellen nog veel lijken op normale cellen naar hooggradig waarbij de cellen er sterk afwijkend uitzien. Indien de diagnose DCIS is, wordt de vrouw chirurgisch behandeld met een borstsparende operatie of een borstamputatie. Het geopereerde weefsel gaat weer naar de patholoog om te zien of de afwijking helemaal verwijderd is en de graad wordt opnieuw beoordeeld. In geval van een borstsparende operatie volgt vrijwel altijd ook bestraling (radiotherapie).

Invasieve borstkanker: diagnostiek en behandeling

Indien niet de diagnose DCIS maar de diagnose borstkanker gesteld wordt, wordt er een risico inschatting van de patiënt gemaakt. Kenmerken van de patiënt, zoals leeftijd, en eigenschappen van de tumor, zoals graad, spelen hierin een rol. Ook de biologische eigenschappen van de tumor worden betrokken in het risicoprofiel. De aanwezigheid van hormoonreceptoren, de oestrogeenreceptor (ER) en de progesteronreceptor (PR), en de aanwezigheid van de groeifactorreceptor HER2, dat een rol speelt bij celgroei van de tumor, zijn mogelijke indicaties voor therapieën gericht op deze receptoren. We kunnen steeds beter meten welke processen aan en uit staan in een tumor. Hiervoor kijken we naar de activiteit van genen, een zogenaamd 'genexpressieprofiel'. Een bekend voorbeeld van zo'n genexpressietest is de MammaPrint®. Na de risico inschatting wordt een behandeling geadviseerd. Indien bijvoorbeeld chemotherapie nodig is, kan de chemotherapie vooraf aan de operatie plaatsvinden, genaamd neoadjuvante chemotherapie, of na de operatie (adjuvante chemotherapie). Het maakt voor de overleving van de patiënt niet uit of de chemotherapie voor of na de operatie wordt gegeven. Het voordeel van neoadjuvante chemotherapie is dat de tumor voorafgaand aan de operatie al kleiner wordt en dus mogelijk kan leiden tot een kleiner operatiegebied. Verder kan na de operatie de respons van de tumor op de chemotherapie worden bepaald door vast te stellen hoeveel levende tumorcellen er nog over zijn. Als alle tumorcellen vernietigd zijn, heeft de chemotherapie goed gewerkt en is de prognose voor de patiënt gunstig.

Introductie proefschrift

Borstkanker is de meest voorkomende kankersoort bij vrouwen. Volgens de Nederlandse kankerregistratie krijgt 1 op de 7 Nederlandse vrouwen in haar leven borstkanker. In 2019 werd de diagnose borstkanker 14.808 gesteld en ter vergelijking:

de diagnose DCIS 2.229 keer. In het algemeen staan medische onderzoeken aan de basis van goede gezondheidszorg. Binnen de borstkankerzorg beogen medische onderzoeken de volgende doelen: i) aantonen of uitsluiten van een verdachte afwijking in zowel het bevolkingsonderzoek als op indicatie (verdenking op borstkanker), ii) wanneer de afwijking is bevestigd, deze te classificeren en de prognose te bepalen en iii) de ziekte te monitoren na adjuvante behandeling of het effect van de therapie op de borstkanker te meten na neo-adjuvante behandeling. Deze medische testen hebben voor- en nadelen uitgedrukt in sensitiviteit (gevoeligheid), specificiteit en accuraatheid (nauwkeurigheid), waarbij de context van de uitgevoerde test medebepalend is voor hoe belangrijk deze maten zijn. Een test kan heel accuraat zijn met een juiste diagnose, maar als deze diagnose nooit tot klachten of overlijden leidt, noemen we dit overdiagnose en de bijbehorende behandeling overbehandeling. Daarom is informatie van de context waarin een test afgenomen wordt belangrijk om rekening mee te houden in de interpretatie van de testresultaten. Belangrijk is de verhouding tussen het nut van de behandeling ('benefit') ten opzichte van de aangedane schade door de behandeling ('harm'), dit geldt zowel voor de individuele patiënt als op populatieniveau. Epidemiologie ondersteunt het berekenen van de risico's van ziekte op populatieniveau en deze kennis is dus onontbeerlijk in de interpretatie van medische testen.

Doel van het onderzoek

In dit proefschrift hebben we verschillende klinische testen onderzocht, die gebruikt worden bij het diagnosticeren en classificeren van DCIS en borstkanker. Het doel was om voor- en nadelen van deze testen in kaart te brengen om in de toekomst beter DCIS en borstkanker te kunnen identificeren, classificeren, vervolgen en bijbehorende risico's te kunnen voorspellen. Het proefschrift is in twee delen gesplitst, in het eerste deel wordt gefocust op DCIS, in het tweede deel op borstkanker.

A

Overzicht van de beschreven onderzoeken

DCIS: nauwkeurigheid van diagnostische onderzoeken en prognose

In **hoofdstuk 2** hebben we met behulp van beschikbare literatuur een overzicht gegeven over het onderwerp DCIS. We hebben de risico's op progressie, huidige behandelingsmogelijkheden, theorieën van natuurlijk beloop en huidige moleculaire kennis besproken. Tevens introduceerden wij het 'PREvent ductal Carcinoma In Situ Invasive Overtreatment Now' (PRECISION-consortium) waarin het ultieme doel is om onderscheid te maken tussen onschadelijk DCIS en potentieel gevaarlijk DCIS, DCIS dat zich kan ontwikkelen tot borstkanker.

In **hoofdstuk 3** hebben we gekeken naar de variatie tussen pathologen in het beoordelen van DCIS-weefsel met de nadruk op de gradering. Drie pathologen uit

het Verenigd Koninkrijk, drie uit de Verenigde Staten en drie pathologen uit Nederland hebben elk 425 digitale coupes (glaasjes met plakjes weefsel) beoordeeld. We vonden een matige overeenstemming tussen de pathologen in de gradering van deze coupes. Dat betekent voor een patiënt dat de gradering van de DCIS afhankelijk is van welke patholoog naar het weefsel kijkt en dit kan een verschillende behandeling tot gevolg hebben. We hebben in een subgroep van de coupes kunnen onderzoeken dat hooggradig DCIS beter van laaggradig DCIS kon worden onderscheiden als ER en HER2 expressie toegevoegd werd aan de gradering. Om dit beter uit te zoeken en daadwerkelijk te implementeren in de klinische praktijk, zou dit bevestigd moeten worden in een groep met andere pathologen en andere coupes. Aangezien ER- en HER2- expressie al toegepast wordt bij borstkanker is het relatief eenvoudig om dit te implementeren in de klinische praktijk voor het graderen van DCIS.

In **hoofdstuk 4** hebben we de absolute risico's (cumulatieve incidentie) en de relatieve risico's (hazard ratios) op de progressie van DCIS berekend en onderzocht in hoeverre de risico's afhingen van het type behandeling dat de vrouwen initieel gehad hadden. Van totaal 10.045 vrouwen in Nederland waarbij DCIS was gediagnosticeerd tussen 1989 en 2004 was bekend of in dezelfde borst opnieuw DCIS of borstkanker was ontstaan in de periode vanaf DCIS diagnose tot en met 31 december 2016. We hebben gevonden dat tien jaar na diagnose bijna geen nieuwe DCIS meer ontstaat in dezelfde borst als waar de initiële DCIS was gevonden. Verder hebben we gevonden dat de kans op een nieuwe tumor, DCIS of borstkanker, het laagste is na borstsparende operatie aangevuld met radiotherapie vergeleken met alleen borstsparende operatie. Voor borstkanker geldt dat het voordelige effect van radiotherapie ontstaat in de eerste tien jaar na initiële DCIS diagnose. Daarna was het aantal nieuwe borstkankers in zowel de groep alleen behandeld met borstsparende operatie als in de groep die ook radiotherapie kreeg, gelijk. Deze studie is uniek in vergelijking met andere studies, omdat het alle patiënten in Nederland omvat bij wie tussen 1989 en 2004 DCIS gevonden was en een zeer lange follow-up heeft. Dit onderzoek toonde daarmee inzicht in de kansen op het opnieuw krijgen van DCIS en het ontwikkelen van borstkanker na DCIS op de lange termijn.

Borstkanker: nauwkeurigheid van diagnostische onderzoeken en prognose

In **hoofdstuk 5** keken we naar moleculaire testen, in dit geval genexpressie profielen, die samen met kenmerken van de patiënt en van de tumor worden gebruikt voor een risico inschatting (zie ook hierboven in algemene introductie). Voordat zo'n moleculaire test uitgevoerd kan worden, wordt het tumorweefsel eerst getest om te beoordelen of voldoende tumorweefsel aanwezig is voor zo'n analyse en daarna of de kwaliteit daarvan een voldoende betrouwbaar resultaat oplevert. Dat betekent dat als er te weinig tumorweefsel is of de kwaliteit onvoldoende is, er geen betrouwbare testuitslag mogelijk is. In de studie beschreven in hoofdstuk 5 zijn kenmerken van de tumorweefsels die niet voldeden aan de genoemde criteria (hoeveelheid en

kwaliteit) vergeleken met kenmerken van weefsels waarop de moleculaire test wel op betrouwbare wijze verricht kon worden. Het bleek dat vaker met succes een genexpressie profiel verkregen kon worden van hooggradige, meer agressief borstkankertumorweefsel dan van minder agressieve, veelal meer laaggradige borstkankertumoren. Ook was vaker sprake van uitzaaing naar de lymfklieren in de groep waarvan wel succesvol een genexpressieprofiel verkregen kon worden vergeleken met de groep waarbij de bepaling van het genexpressieprofiel niet succesvol was. Dit wekt de suggestie dat het slagen van de test een aanwijzing is voor een agressievere tumor. Literatuur over het ontwikkelen van deze moleculaire testen zegt vaak niks over deze uitval van de tumorweefsels en waarschijnlijk zijn deze testen ontwikkeld op een selectieve groep van tumoren die kan verschillen van de groep waar ze nu op worden toegepast. Bij het ontwikkelen van genexpressie testen is het dus voor onderzoekers heel belangrijk om zich te realiseren dat de test groep mogelijk anders kan zijn dan de groep patiënten waar de test uiteindelijk voor bedoeld is.

Tenslotte hebben we in **hoofdstuk 6** gekeken naar de beoordeling van operatiepreparaten van HER2 positieve borstkanker na neoadjuvante chemotherapie door de patholoog. Daarbij wordt de respons van de chemotherapie geëvalueerd en de prognose van de patiënt bepaald. De prognose van de patiënt is het meest gunstig als alle tumorcellen ten gronde zijn gegaan en de patiënt dus een volledige respons op de therapie heeft. Als het verwijderde borstweefsel (operatie preparaat) van de patiënt nog vitale tumorcellen bevat, bestaan er verschillende classificatiesystemen om de achtergebleven tumorcellen te meten en de prognose te bepalen. Deze studie heeft gekeken naar verschillende classificatiesystemen om uit te zoeken of de aanwezigheid van weinig tumorcellen net zo'n goede prognose heeft als helemaal geen vitale tumorcellen in het operatiepreparaat. Er werd gevonden dat de verschillende classificatiesystemen allen in staat zijn om patiënten te identificeren die weliswaar nog vitale tumorcellen in het operatiepreparaat hebben, maar waarbij de prognose even gunstig is als patiënten waarbij alle tumorcellen ten gronde waren gegaan. Verder bleek dat de classificatiesystemen niet precies dezelfde groep van patiënten met achtergebleven tumorcellen identificeerden met een even gunstige prognose. De groep van patiënten met een even gunstige prognose zou misschien in aanmerking kunnen komen voor het geven van minder (chemo)therapie, maar dan zou beter onderzocht moet worden welke patiënten daadwerkelijk in aanmerking zouden komen.

A

Klinische implicaties

De nauwkeurigheid van een diagnostische test

In dit proefschrift werd in hoofdstuk 3 en 6 de nauwkeurigheid van een diagnostische test bekeken. In hoofdstuk 3 bleek dat verschillende pathologen DCIS verschillend

graderen en daarmee de behandeling voor dezelfde patiënt kan verschillen bij een beoordeling door een andere patholoog. In hoofdstuk 6 gaven andere classificatiesystemen andere voorspellingen voor de prognose van dezelfde patiënt. Voor patiënten is lastig te begrijpen dat behandeling afhangt van een verschillende beoordeling. Ook werd in deze hoofdstukken duidelijk dat internationaal, maar ook nationaal en zelfs binnen hetzelfde ziekenhuis verschillende classificatiesystemen gebruikt worden. In het algemeen zou de overeenstemming toenemen als hier duidelijkere afspraken over gemaakt worden.

Beperkingen van een test hangen af van de context waarin testen gebruikt worden. In hoofdstuk 5 toonden we aan dat tumorweefsels van borstkanker soms niet voor aanvullende moleculaire testen in aanmerking komen en dat de reden van uitval al iets zegt over het tumorweefsel zelf. Bij het interpreteren van de uitslag is het essentieel dat men zich bewust is van deze selectie van veelal meer agressieve, deels reeds naar de lymfklieren uitgezaaide tumoren.

De-escalatie van therapie

Er wordt veel onderzoek gedaan om patiënten minder therapie te kunnen geven, de-escaleren van therapie. Dit is alleen mogelijk als de uiteindelijke uitkomst voor de patiënt, op zowel de korte als de lange termijn, niet nadelig wordt beïnvloed. In hoofdstuk 4 keken we naar het risico van het terugkeren van een DCIS of borstkanker in dezelfde borst als de oorspronkelijke DCIS-afwijking. We vonden onder andere dat vrouwen onder de 50 jaar oud en gediagnosticeerd tussen 1989-1998 een minder uitgesproken voordeel leken te hebben van radiotherapie als je kijkt naar ontwikkelen van borstkanker in dezelfde borst. Omdat we geen informatie hebben over waarom bepaalde vrouwen wel of geen radiotherapie kregen, moeten we voorzichtig zijn met het interpreteren van deze resultaten en kunnen we niet zomaar zeggen dat deze groep vrouwen veilig minder radiotherapie zou kunnen krijgen. In hoofdstuk 6 werd onderzocht of een subgroep van neoadjuvant behandelde patiënten met Her2 positieve borstkanker kon worden geïdentificeerd, die weliswaar overgebleven tumorcellen hadden, maar eenzelfde (gunstige) prognose als patiënten met een complete respons op neoadjuvante therapie. Alle classificatiesystemen die werden onderzocht, identificeerden zo'n subgroep. Deze patiënten zouden mogelijk in aanmerking kunnen komen voor de-escalatie van therapie. Echter, ten eerste was het aantal patiënten dat progressie van ziekte toonde (aantal events) erg laag, wat deze conclusie (nog) niet heel solide maakt. Ten tweede toonden de verschillende classificatiesystemen niet precies dezelfde patiënten in de subgroep. Voordat de-escalatie van therapie kan worden overwogen, is validatie in een onafhankelijke patiëntengroep zeer belangrijk.

Conclusie

Dit proefschrift laat zien dat diagnostische testen in de pathologie subjectieve variatie laten zien in het graderen van DCIS en in de respons evaluatie van chemotherapie voorafgaand aan de operatie. Deze variatie ontstaat door subjectiviteit van beoordelaars (i.e. pathologen) en gebruik van verschillende richtlijnen. We lieten zien hoe wellicht ER- en HER2-expressie het graderen van DCIS in de toekomst kan ondersteunen. Onze resultaten van respons evaluatie zullen gebruikt worden in een grotere vergelijkbare set om ze te kunnen controleren. Verder lieten we zien dat bij het ontwikkelen van een moleculaire test het belangrijk is om de juiste patiëntenpopulatie te selecteren vergelijkbaar aan een populatie waarop de test uiteindelijk zal worden toegepast. Sommige testen stellen hoge eisen aan het tumorweefsel, waardoor niet iedere tumor geschikt is voor zo een type test. Ook gaven we inzicht in het risico van vele duizenden niet geselecteerde vrouwen die ooit waren gediagnosticeerd met en behandeld waren voor DCIS op terugkeer van DCIS of borstkanker. Al deze studies droegen bij aan het optimaliseren van klinische testen en gaven inzicht in de prognose bij patiënten met DCIS en borstkanker.

