



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Double trouble: exploring risk factors to better predict contralateral breast cancer

Kramer, I.

### Citation

Kramer, I. (2021, December 14). *Double trouble: exploring risk factors to better predict contralateral breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3247221>

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/1887/3247221>

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

## Nederlandse samenvatting

Door de toegenomen incidentie van borstkanker en de verbeterde overleving lopen steeds meer vrouwen het risico om ook borstkanker te krijgen in de andere borst. Hoewel de incidentie van zo'n 'contralaterale borstkanker' relatief laag is in de algemene borstkankerpopulatie (10-jaar cumulatieve risico is ongeveer 4%), kiezen steeds meer vrouwen voor preventieve verwijdering van de contralaterale borst. Het risico op contralaterale borstkanker kan echter behoorlijk verschillen van vrouw tot vrouw; tal van factoren spelen namelijk een rol bij het ontstaan van contralaterale borstkanker. Inzicht in dit risico is voor patiënten van groot belang, bijvoorbeeld voor de beslissing om een preventieve amputatie te ondergaan bij hoog risico, of juist om gerust gesteld te kunnen worden wanneer dit risico laag is (**hoofdstuk 1**).

Het doel van de studies in dit proefschrift was om risicofactoren voor contralaterale borstkanker te onderzoeken waarvoor nog onvoldoende bewijs is in de huidige literatuur (**hoofdstuk 2-4**). Om de informatie over alle risicofactoren bruikbaar te maken voor de klinische praktijk, kunnen deze risicofactoren gecombineerd worden in een predictiemodel. In een promotietraject parallel aan dit proefschrift is een predictiemodel voor contralaterale borstkanker ontwikkeld en gevalideerd. Binnen dit proefschrift hebben we ook, als een eerste stap richting implementatie van dit predictiemodel, een exploratieve interviewstudie uitgevoerd om de voorkeuren voor grafische weergave van kansen te bestuderen onder een groep vrouwen die ooit borstkanker hebben gehad (**hoofdstuk 5**).

Uit eerder onderzoek is gebleken dat een zogenoemde 'polygenetische risicoscore' van veelvoorkomende erfelijke varianten een voorspellende waarde heeft of een vrouw (een eerste) borstkanker zal ontwikkelen. In **hoofdstuk 2** hebben we het verband onderzocht tussen een recent ontwikkelde en gevalideerde polygenetische risicoscore van 313 varianten ( $PRS_{313}$ ) en het risico op een tweede, contralaterale borstkanker. Om deze vraag te beantwoorden hebben we gebruik gemaakt van gegevens uit de grote borstkanker database van het Breast Cancer Association Consortium. In een cohort van meer dan 56.000 borstkankerpatiënten van Europese afkomst, zagen we een duidelijk verband tussen de  $PRS_{313}$  en het risico op contralaterale borstkanker. Dit verband werd niet beïnvloed door andere factoren zoals patiënt-gerelateerde factoren (zoals een familiegeschiedenis van borstkanker), kenmerken van de primaire tumor, of de (neo) adjuvante behandeling. We zagen ook een verband tussen de  $PRS_{313}$  en het risico op contralaterale borstkanker voor Aziatische vrouwen, maar dit verband was iets zwakker dan voor Europese vrouwen. Het absolute (levenslange) risico om contralaterale borstkanker te ontwikkelen was 12,4% voor Europese vrouwen die op het 10e percentiel van de  $PRS_{313}$  zaten en 20,5% voor vrouwen op het 90e percentiel.

Naast chirurgie en mogelijk radiotherapie, wordt de behandeling van (primaire)

borstkanker vaak aangevuld met (neo)adjuvante systemische therapie zoals chemotherapie, endocriene therapie, en/of doelgerichte therapie (trastuzumab). In **hoofdstuk 3** hebben we gekeken wat de invloed is van deze verschillende adjuvante systemische therapieën op het risico op contralaterale borstkanker. In onze cohortstudie waarbij we data hebben gebruikt van 83.144 vrouwen met invasieve borstkanker verzameld door de Nederlandse Kankerregistratie, gaven adjuvante endocriene therapie, chemotherapie, en trastuzumab in combinatie met chemotherapie, een risicoreductie voor contralaterale borstkanker van respectievelijk 54%, 30% en 43%. Taxaan-bevattende chemotherapie en aromataseremmers waren geassocieerd met de sterkste vermindering van het risico. We hebben ook onderzocht of deze therapieën verschillende effecten hadden op het (hormoon) receptor-subtype van de contralaterale borstkanker. Onze resultaten toonden aan dat elk type adjuvante therapie een andere impact had op deze subtype-distributie. We zagen bijvoorbeeld dat endocriene therapie alleen het risico verminderde op oestrogeenreceptor (ER)-positieve contralaterale borstkanker maar niet op ER-negatieve contralaterale borstkanker.

In **hoofdstuk 4** hebben we het risico op contralaterale borstkanker bij vrouwen met ductaal carcinoma in situ (DCIS) bekeken in vergelijking met vrouwen met invasieve borstkanker. We hebben een landelijke cohortstudie uitgevoerd onder alle vrouwen met de diagnose DCIS of invasieve borstkanker stadium I-III tussen 1989-2017. Het risico op contralaterale borstkanker was iets hoger bij vrouwen met DCIS dan bij vrouwen met invasieve borstkanker. Dit hogere risico kan hoogstwaarschijnlijk verklaard worden door het risico-verlagende effect van (neo)adjuvante systemische therapie bij vrouwen met invasieve borstkanker. Dit zagen wij ook terug in onze analyses; als we het risico van vrouwen met DCIS vergeleken met vrouwen met stadium I borstkanker die niet behandeld waren met (neo)adjuvante systemische therapie, was het risico lager voor vrouwen met DCIS. Het hogere risico op contralaterale borstkanker voor vrouwen met DCIS in vergelijking met invasieve borstkanker was meer uitgesproken wanneer de (eerste) borstkanker niet door screening gedetecteerd was. Dit houdt mogelijk verband met het feit dat invasieve intervaltumoren vaak agressiever zijn dan door screening gedetecteerde tumoren. Deze worden daarom vaker behandeld met (neo)adjuvante systemische therapie.

In onze studie hadden we beperkte informatie over de biologische kenmerken van DCIS en geen informatie over genetische factoren en familiegeschiedenis van borstkanker. Hierdoor was ons multivariabele model niet goed in staat om onderscheid te kunnen maken tussen vrouwen met DCIS die een hoog risico hebben op contralaterale borstkanker en vrouwen die een laag risico hebben.

In **hoofdstuk 5** hebben we ons recent ontwikkelde predictiemodel, weergegeven in een online tool, voorgelegd aan 19 vrouwen die ooit borstkanker hebben gehad. Het doel van deze exploratieve interview studie was om hun voorkeuren te bestuderen voor de grafische weergave van kansen, om zo inzicht te krijgen hoe we de weergave van

het model zouden kunnen verbeteren. Aan de hand van vijf verschillende weergaven hebben we gevraagd naar hun voorkeuren. Daarnaast hebben we onderzocht hoeveel vertrouwen ze hadden in de kansen die het predictiemodel genereerde, hoe goed ze de verschillende weergaven begrepen, en welke factoren (in het bijzonder kansen) voor hun een rol zouden spelen bij het wel of niet ondergaan van preventieve amputatie van de contralaterale borst. In onze studie was er geen consensus over de optimale grafische weergave voor het presenteren van kansen op contralaterale borstkanker. De meerderheid van de vrouwen gaf aan informatie te willen ontvangen over de onzekerheid rondom de schattingen, maar over het algemeen hadden ze moeite om de weergave met deze informatie te begrijpen. Kansen lijken een belangrijke rol te spelen bij de besluitvorming over preventieve chirurgie, aangezien een grote kans op het ontwikkelen van een contralaterale borstkanker en de angst voor toekomstige borstkanker het meest werden genoemd als factoren relevant voor hun besluitvorming.

Concluderend, binnen de onderzoeken in dit proefschrift zagen we een duidelijk verband tussen verschillende factoren, o.a. een polygenetische risicoscore en verschillende (neo) adjuvante systemische therapieën, en het krijgen van contralaterale borstkanker. Deze factoren kunnen samen met andere bekende risicofactoren worden opgenomen in predictiemodellen. Voor vrouwen met DCIS is meer (biologische) informatie nodig om de ontwikkeling van contralaterale borstkanker beter te begrijpen binnen deze groep. Onze exploratieve interviewstudie onder vrouwen die ooit borstkanker hebben gehad, gaf inzicht in de voorkeuren voor de grafische weergave van kansen in een predictiemodel voor contralaterale borstkanker. In toekomstige studies zou het predictiemodel moeten worden opgenomen in een beslissingsondersteunende tool zodat deze geïmplementeerd kan worden in de klinische praktijk. Deze tool kan vervolgens helpen om vrouwen met een hoog risico op contralaterale borstkanker beter te identificeren die baat kunnen hebben bij preventieve chirurgie, terwijl de schattingen ook gebruikt kunnen worden om patiënten met een laag risico gerust te stellen.