



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Exploring opportunities to de-escalate treatment of ductal carcinoma in situ and early-stage breast cancer

Alaeikhanehshir, S

Citation

Alaeikhanehshir, S. (2025, January 28). *Exploring opportunities to de-escalate treatment of ductal carcinoma in situ and early-stage breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4178011>

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/1887/4178011>

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

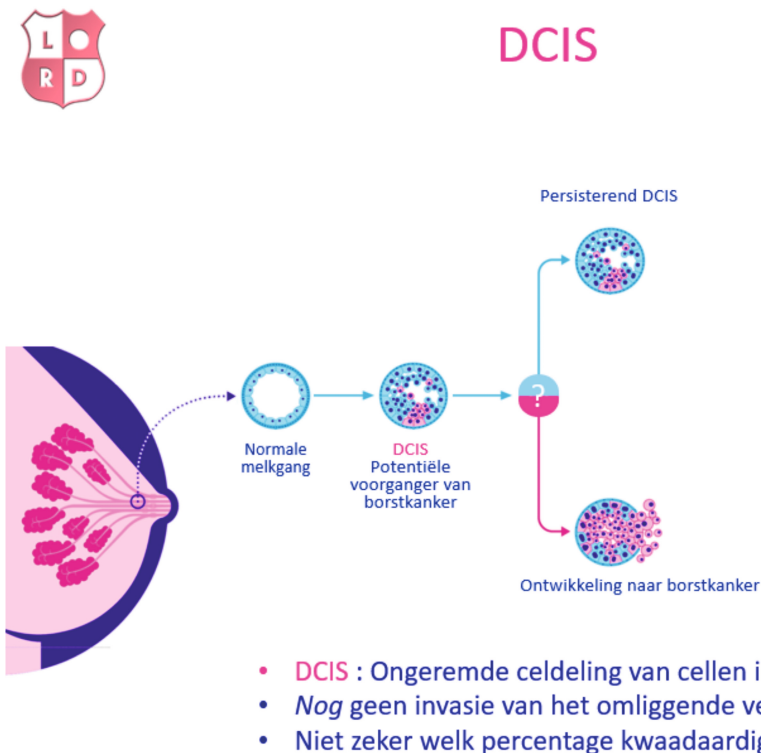
APPENDICES

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De-escalatie van de behandeling van Ductaal Carcinoma In Situ en vroegstadium borstkanker

Ductaal Carcinoma in Situ en borstkanker

Borstkanker is doodsoorzaak nummer één onder vrouwen wereldwijd. Tevens is het de meest voorkomende kankersoort bij vrouwen. In Nederland krijgen ongeveer 18.000 vrouwen jaarlijks de kwaadaardige ('maligne') diagnose 'borstkanker'. In ongeveer 20% betreft het Ductaal Carcinoma In Situ tumoren (DCIS). Bij DCIS blijven de kwaadaardige cellen tot de melkkangetjes beperkt (figuur 1). Daarom wordt DCIS steeds vaker niet als borstkanker beschouwd, maar hooguit als een voorstadium. Ongeveer 80% van de diagnoses 'borstkanker' betreft zonder twijfel daadwerkelijk borstkanker. Dit omdat de kwaadaardige cellen het borstweefsel zijn binnengedrongen. Men spreekt dan van 'invasie'. Uiteindelijk kunnen die cellen uitzaaien naar de nabijgelegen lymfklieren in bijvoorbeeld de oksel en uiteindelijk ook naar elders in het lichaam, zoals de longen en het bot. Dat uitzaaien is voor DCIS niet aan de orde, omdat DCIS beperkt blijft tot de melkkangetjes.



Figuur 1.

Bevolkingsonderzoek naar borstkanker

Ook al wordt DCIS beschouwd als een voorloper van invasieve borstkanker, zal de meerderheid van DCIS-afwijkingen nooit uitgroeien tot borstkanker en is dus niet gevaarlijk. Helaas is nog niet duidelijk welke DCIS-afwijkingen zullen uitgroeien tot borstkanker en welke DCIS-afwijkingen niet.

Ongeveer drie decennia geleden zijn een aantal westerse landen waaronder de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk en Nederland begonnen met het screenen van hun vrouwelijke inwoners op borstkanker. Als gevolg hiervan hebben wij in Nederland tegenwoordig het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Het bevolkingsonderzoek borstkanker is een onderzoek dat bij vrouwen tussen de 50 en 75 jaar elke 2 jaar wordt gedaan. Op deze manier willen artsen op tijd borstkanker herkennen, zodat dit zo snel mogelijk behandeld kan worden. Vanaf het 50e levensjaar krijgen vrouwen een uitnodiging om een röntgenfoto van de borsten te laten maken. Binnen 10 dagen na de foto is de uitslag bekend.

Wanneer de uitslag niet afwijkend is, is er geen verder onderzoek nodig. Wanneer er een afwijking is geconstateerd, is dit reden voor verder onderzoek. In Nederland was er al vroeg belangstelling voor het screenen van vrouwen op borstkanker. In 1974 en 1975 startten in Utrecht en in Nijmegen twee proefbevolkingsonderzoeken met een verschillend ontwerp. Daaruit bleek dat een screeningsinterval van vier jaar te lang was om borstkanker in een wezenlijk vroeger stadium op te kunnen sporen. Naar aanleiding van de uitkomsten van de proefbevolkingsonderzoeken begon men in Nederland serieus een landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker te overwegen. Een proef in 1987 met een verplaatsbare screeningsunit was succesvol voor wat betreft de opkomst (deelname) en liet zien dat ook mobiele screening mogelijk was. Het landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker is in Nederland gestart in 1990. Tot 1998 werd de doelgroep 50-70 jaar gescreend. In 1998 is de leeftijdsgrens opgeschoven naar 75 jaar. Het resultaat was dat eind jaren 90 een volledig, functioneel en landelijk screeningprogramma voor borstkanker bestond. Eén van de grootste veranderingen sindsdien is de invoering van de digitale mammografie i.p.v. de analoge mammografie in 2009/2010.

Het idee achter het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is dat borstkanker eerder ontdekt kan worden, waardoor de kans groter is dat de behandeling succesvol is. Ook is vaak een minder ingrijpende behandeling nodig. Het bevolkingsonderzoek heeft ervoor gezorgd dat er een betere algemene overleving is na een diagnose van borstkanker. De grote keerzijde van bevolkingsonderzoek is overdiagnostiek. Hierbij wordt een aandoening gediagnosticeerd die niet geleid zou hebben tot klachten of overlijden als er geen screening zou zijn verricht. Bij overdiagnostiek ontstaat de neiging om datgene wat gevonden wordt ook te behandelen, terwijl dat geen voordeel oplevert. Men spreekt dan van overbehandeling. Bij overbehandeling loopt men het risico op bijwerkingen en in zeldzame gevallen overlijden als gevolg van de bijwerking van de behandeling. In dit geval heeft men dus de onnodige risico's van bijwerkingen van de behandelingen, terwijl er geen evident voordeel is. Deze overdiagnostiek geeft ook onnodige onrust bij vrouwen aangezien je eerder weet dat je een afwijking hebt zonder dat je dat enig

voordeel oplevert. Ondanks deelname aan het bevolkingsonderzoek wordt toch nog 1 op de 3 gevallen van borstkanker gemist. Daarnaast bestaat het fenomeen ‘de interval borstkanker’. Hierbij presenteert een borstkanker zich tussen twee screeningsmomenten in. Deze tumoren zijn vaak agressiever en al uitgezaaid naar de lymfeklieren.

DCIS

Sinds in 1989 in Nederland het bevolkingsonderzoek op borstkanker is geïntroduceerd, is het aantal nieuwe diagnoses van DCIS per jaar (incidentie) tenminste verzesvoudigd tot ruim 2300 nieuwe gevallen per jaar. In meer dan 80% van de gevallen wordt DCIS dan ook gevonden bij het bevolkingsonderzoek dat aan vrouwen elke 2 jaar wordt aangeboden tussen hun 50e en 75e levensjaar. Dit omdat DCIS doorgaans niet met symptomen gepaard gaat, maar gedetecteerd wordt op basis van met DCIS geassocieerde calcificaties (verkalkingen) welke bij mammografie (röntgenfoto van de borst) vaak goed te zien zijn. Bij de minderheid van de vrouwen met DCIS is wel sprake van symptomen. Het betreft dan veelal een palpabele (voelbare) afwijking, bloederige tepeluitvloed of een combinatie van beide.

De vrouwelijk borst is opgebouwd uit vet en een vertakkend systeem van klieren en melkkangetjes (figuur 1). In de klieren wordt melk geproduceerd dat door de melkkangetjes naar de tepel wordt voortgestuwd. DCIS ontstaat in deze melkkangetjes, wanneer daar ongecontroleerde celdeling plaatsvindt welke zich beperkt tot het melkkangetje.

De diagnose DCIS wordt uiteindelijk gesteld door een patholoog (ziektkundige). De belangrijkste taak van de patholoog is het (vooral microscopisch) onderzoeken van weefselmonsters van patiënten, om de aard van een afwijking vast te stellen. Bij het weefselonderzoek door de patholoog wordt in het geval van DCIS gekeken in welke mate de DCIS-cellen nog lijken op de normale cellen die zich in de melkkangetjes bevinden. Hierbij wordt een gradering systeem gebruikt welke drie graderingen kent laaggradig (i.e. graad I), matig gedifferentieerd (i.e. graad II) en slecht gedifferentieerd/hooggradig (i.e. graad III). In het geval van graad I DCIS, lijken de DCIS-cellen nog sterk op de normale cellen in de melkklierkangetjes. Bij graad II is er matige gelijkenis en bij graad III slechte gelijkenis. In dit proefschrift bestaat er enige nuance in het gradering systeem van DCIS, namelijk de indeling op laag-risico versus hoog-risico. Hierbij wordt graad I DCIS beschouwd als een laag-risico afwijking en een graad III DCIS als een hoog risico. DCIS graad II wordt alleen als laag risico beschouwd als de DCIS afwijking aan een aantal andere criteria voldoet bij het pathologisch onderzoek. Er moeten namelijk ook bepaalde eiwitten aanwezig en afwezig zijn in de DCIS-afwijking waar hormonen en/of groeifactoren aan kunnen binden. Het gaat hierbij om de hormonen oestrogeen, progesterone en de groeifactor HER2.

Wanneer een graad II DCIS gevoelig is voor oestrogeen en niet gevoelig is voor de groeifactor HER2, zal de DCIS graad II afwijking als een laag-risico afwijking gezien worden. *Borstkanker*

Borstkanker is een vorm van kanker die uitgaat van de melkklieren en melkkangetjes in de borst. Het is de meest voorkomende soort kanker bij vrouwen. Wereldwijd krijgen jaarlijks

ongeveer één miljoen vrouwen de diagnose borstkanker. Onder vrouwen tussen 30 en 59 jaar is het de meest voorkomende doodsoorzaak.

Invasieve borstkanker is niet één ziekte, maar bestaat uit verschillende soorten (subtypes). De meest gangbare indeling is op basis van de aanwezigheid van bepaalde eiwitten in de tumor waar hormonen en/of groeifactoren aan kunnen binden. Daarnaast wordt beoordeeld of een invasieve borstkanker bestaat uit cellen en structuren die nog enigszins lijken op normale borstkankercellen, ‘goed gedifferentieerd (graad I)’, sterk afwijkend, ‘slecht gedifferentieerd (graad III) of iets er tussenin, i.e. ‘matig gedifferentieerd (graad II)’ zijn. Vervolgens is de grootte van de tumor belangrijk en of er lymfklieren in de nabijheid van de borst al dan niet al aangedaan zijn door een uitzaaiing van de borstkanker.

De behandeling van invasieve borstkanker hangt af van het stadium van de ziekte en het subtype ervan. Hierbij wordt gekeken of er al uitzaaiingen zijn naar de regionale lymfeklieren, of uitzaaiingen naar de organen en naar voor welke hormonen en groeifactoren de tumor gevoelig is. Als er sprake is van borstkanker in een vroeg stadium, dan is de borstkanker nog niet uitgezaaid naar andere organen en is de tumor relatief klein. Daarbij kan er bij zo’n borstkanker in een vroeg stadium wel sprake zijn van een beperkt aantal uitzaaiingen in de nabijgelegen lymfeklieren, maar dus niet naar de organen.

Bevolkingsonderzoek naar borstkanker met als gevolg overdiagnostiek en overbehandeling van DCIS

Om de uitgroei van DCIS tot borstkanker te voorkomen, worden vrijwel alle vrouwen met DCIS behandeld door middel van een borstsparende operatie, veelal gevolgd door radiotherapie. Wanneer de DCIS-afwijking te groot is voor zo’n sparende behandeling wordt de gehele borst verwijderd, een zogenoemde borstamputatie. De operatieve verwijdering van een DCIS-afwijking zou moeten leiden tot een afname van de incidentie van verder gevorderde stadia van borstkanker, omdat een potentiële voorloper wordt verwijderd. Opvallend genoeg is deze afname niet evident. Dit suggereert dat er sprake is van overdiagnostiek en overbehandeling van in elk geval een deel van de vrouwen met DCIS. Omdat bijna alle vrouwen met DCIS worden behandeld, is het niet goed mogelijk om uitspraken te doen over het daadwerkelijke risico of een bepaalde DCIS-afwijking ooit borstkanker zal worden. Summiere informatie komt uit een enkele kleine studie waarbij DCIS, na diagnose op basis van een biopsie, niet werd behandeld. Daaruit blijkt dat tussen de 50 en 85% van alle DCIS-afwijkingen zich niet ontwikkelden tot borstkanker. Bovendien weten we uit onderzoek bij vrouwen die zijn overleden aan iets anders dan borstkanker, dat er in deze groep bij 4 op de 10 vrouwen DCIS voorkomt. Zij hadden dus geen symptomen of klachten van deze DCIS afwijking en zijn komen te overlijden aan iets anders dan deze DCIS afwijking. Het is bekend dat vrouwen behandeld voor DCIS nauwelijks een verhoogde kans op sterfte aan borstkanker hebben. Dit blijkt onder andere uit een grote observationele studie waarbij ruim 100.000 vrouwen werden geïncludeerd. Ondanks de excellente prognose ervaren vrouwen met DCIS niet zelden evenveel angst en ongerustheid als vrouwen met daadwerkelijk borstkanker. Het zou daarom enorm helpen om onderscheid

te kunnen maken tussen DCIS-afwijkingen die gepaard gaan met een extreem laag risico op ontwikkeling tot borstkanker en DCIS afwijkingen die wel een substantieel verhoogd risico hierop hebben. Het is waarschijnlijk dat veel vrouwen met een zeer laag risico DCIS geen behandeling behoeven. Als we beter kunnen vaststellen welke DCIS inderdaad een zeer laag risico hebben op het uitgroeien tot borstkanker, dan kan dit vele vrouwen de last van een intensieve maar onnodige behandeling besparen.

Als borstkanker ontstaat uit DCIS, dan heeft de invasieve tumor qua differentiatiegraad zeer grote overeenkomsten met de graad van DCIS. Dit betekent dat laaggradig DCIS, mocht het leiden tot borstkanker, vaak resulteert in een laaggradige en dus laag risico borstkanker. Een laaggradige borstkanker groeit langzaam, is veelal gevoelig voor hormonale remming en zal zeer waarschijnlijk op tijd gedetecteerd worden indien regelmatig mammografie verricht wordt.

Laag risico DCIS

Om ontwikkeling tot borstkanker te voorkomen, worden vrijwel alle vrouwen met DCIS behandeld door middel van een amputatie of een borstsparende operatie, in geval van sparende chirurgie gevolgd door radiotherapie. Helaas kunnen we met de huidige kennis geen onderscheid maken tussen DCIS-afwijkingen die waarschijnlijk tot borstkanker leiden en DCIS-afwijkingen waarbij geen borstkanker ontstaat. Dit heeft ertoe geleid dat een groep van internationale wetenschappers en artsen in samenwerking met patiëntvertegenwoordigers het 'PREvent ductal Carcinoma In Situ Invasive Now' (PRECISION)-initiatief hebben opgezet. Het doel van PRECISION is om DCIS-afwijkingen die tot borstkanker leiden te onderscheiden van onschuldige DCIS-afwijkingen, zodat kan worden vastgesteld welke patiënt met DCIS een behandeling nodig heeft en bij welke patiënt een jaarlijkse controle middels mammografie voldoende is. PRECISION bestaat uit een team biologen, artsen en patiëntvertegenwoordigers waarbij vanuit verschillende invalshoeken DCIS wordt onderzocht (figuur 2). Zo worden bijvoorbeeld zogenaamde muismodellen gemaakt waarbij DCIS-cellen in de melkgang bij muizen worden gespoten. Deze muizen met DCIS bieden de mogelijkheid om DCIS-afwijkingen in een levend organisme te onderzoeken. Daarnaast wordt er ook onderzoek gedaan met DCIS-weefsel verkregen na een operatieve ingreep. Hierbij wordt gekeken of bepaalde weefseleigenschappen in de DCIS ons iets kunnen vertellen over het risico dat de DCIS-afwijking uit zal groeien tot borstkanker of juist niet. Een belangrijk onderdeel van PRECISION zijn de zogenoemde klinische studies. Momenteel lopen er drie grote DCIS-trials die samenwerken in PRECISION (COMET, LORETTA, en LORD-trial). Hier wordt onderzocht of regelmatige controle zonder operatieve behandeling (zogenaamde 'active surveillance') veilig is. De ene groep patiënten met DCIS krijgt de standaardbehandeling (borstsparende operatie + radiotherapie, dan wel borstamputatie) terwijl de andere groep niet geopereerd wordt ('active surveillance' groep). Alleen vrouwen met een laag-risico DCIS, dat wil zeggen graad I of II DCIS welke positief is voor de oestrogeenreceptor en negatief voor de HER2-receptor, mogen deelnemen aan deze klinische trials. Uiteindelijk wordt in deze studies bepaald wat het percentage is van vrouwen dat na 10 jaar follow-up geen borstkanker heeft gekregen. Zo kan er geëvalueerd worden of jaarlijkse screening veilig is voor vrouwen met laag-risico DCIS en dus niet 'slechter' is qua overleving dan opereren.

PRECISION ROADMAP

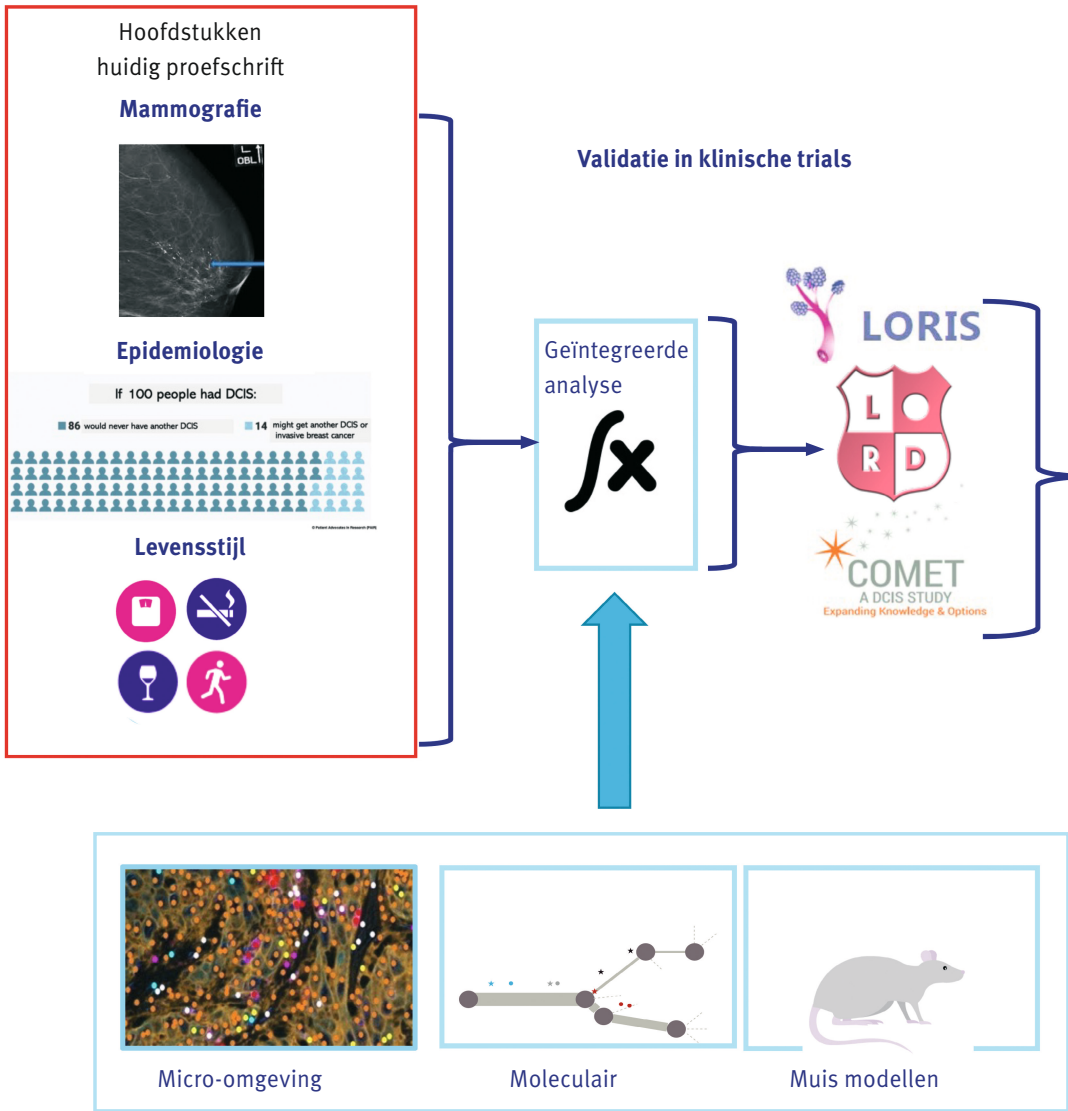
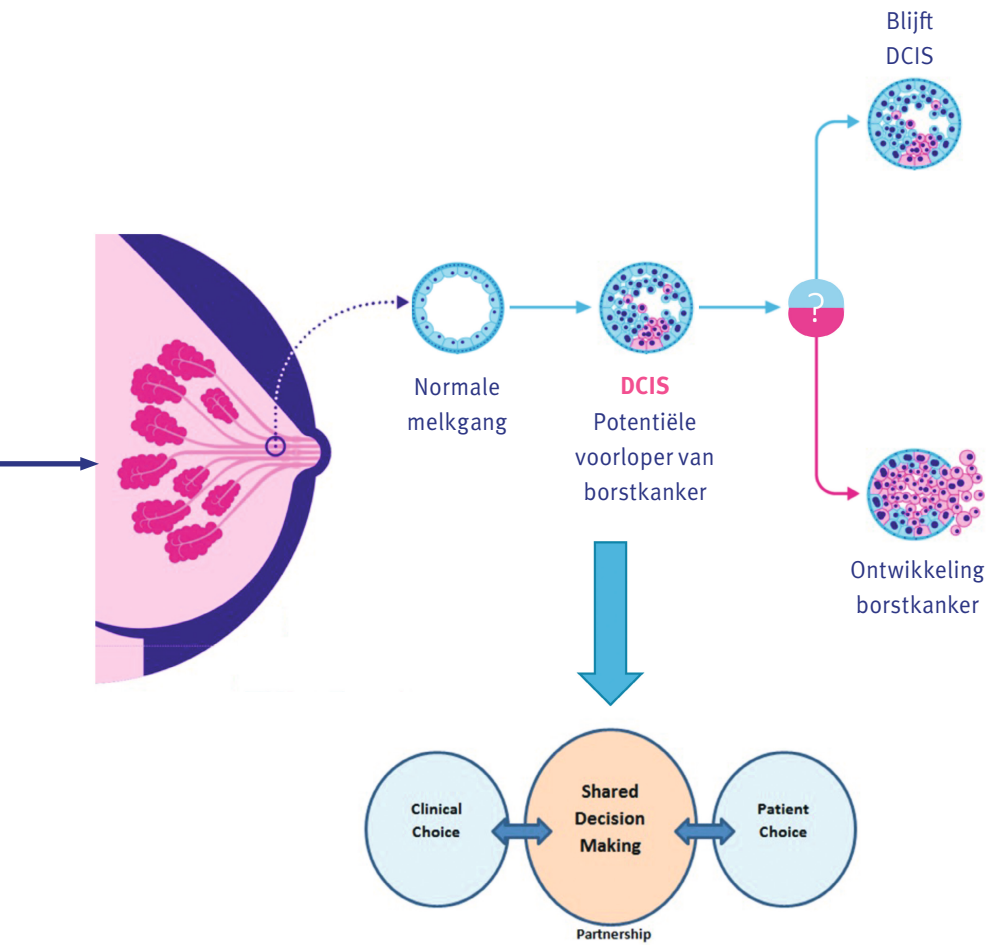


Figure 1. Precision roadmap, current thesis investigates mammography features, epidemiological data and lifestyle factor for DCIS.



Borstkanker in een vroeg stadium

De behandeling van invasieve borstkanker, onafhankelijk of het nu door bevolkingsonderzoek is gevonden of niet, hangt af van het stadium van de ziekte en het subtype. Hierbij wordt gekeken of er al uitzaaiingen zijn naar de regionale lymfeklieren en/of uitzaaiingen naar de organen en welke hormonen en groeifactoren er tot uiting komen op de borstkanker. Soms is alleen locoregionale behandeling (chirurgie gevolgd door radiotherapie) voldoende, echter als de ziekte al meer uitgebreid is, is soms een systemische therapie (medicamenteus i.e. chemotherapie en/of hormoontherapie) nodig. Dat wil zeggen dat een patiënt een chemokuur en/of hormoonkuur *vóór* (neo-adjuvante behandeling) en/of *na* (adjuvante behandeling) de operatieve ingreep nodig heeft. Over de jaren heen is er veel progressie geboekt in de behandeling van borstkanker op het gebied van chirurgie, bestraling en de systemische therapieën. Door deze sterke verbetering in de behandeling van borstkanker zien we na de behandeling van borstkanker minder uitzaaiingen en locoregionale recidieven (terugkeer van de ziekte in de borst en/of in de nabijgelegen lymfeklieren zoals de oksel). Het moge duidelijk zijn dat niet elke vorm van borstkanker het volledig arsenaal aan therapie behoeft om een recidief te voorkomen. Veel patiënten zouden nog steeds een uitstekende overleving hebben zonder de toepassing van systemische therapieën. Er wordt veel onderzoek gedaan naar de de-escalatie van de behandelingen van borstkanker, zowel bij DCIS als ook bij borstkanker in een vroeg stadium. Bij de-escalatie is sprake van minder belastende behandelingen of het achterwege laten van één of meer behandelingen, met als doel een vergelijkbare (of eventueel iets lagere) kans op genezing met minder late bijwerkingen. De behandeling van borstkanker in een vroeg stadium bestaat uit een operatie gevolgd door bestraling van de borst en de oksel waarbij soms ook een adjuvante behandeling noodzakelijk is. Adjuvante behandeling kan hormoontherapie, chemotherapie of immunotherapie zijn. Deze adjuvante behandelingen worden gegeven om het risico op een recidief (terugkeer van de ziekte) en uitzaaiingen te verkleinen en zo de kans op overleving te vergroten. Om de noodzaak van een adjuvante behandeling vast te stellen wordt er gekeken naar o.a. de grootte van de tumor, hoe snel de cellen delen, of er lymfeklier uitzaaiingen zijn, de expressie van eiwitten/groeifactoren op de tumor, maar ook naar de patiënt eigenschappen (i.e. leeftijd, menopausale status). Er zijn online 'tools' beschikbaar die naar deze verschillende factoren kijken en bepalen of een patiënt baat zal hebben bij adjuvante chemotherapie. In het afgelopen decennium zijn daarnaast een aantal genetische testen beschikbaar gekomen zoals de Oncotype en MammaPrint. Deze testen kijken of er bepaalde genen in de borstkanker actief zijn, en doen op basis van dit 'genexpressieprofiel' een uitspraak of een patiënt wel of niet baat zal hebben bij adjuvante chemotherapie. Bij de MammaPrint test wordt een set van 70 genen onderzocht bij patiënten die op basis van de klassieke factoren zoals onder andere leeftijd, inclusief of een vrouw al wel of niet in de menopauze is, en tumorkenmerken een hoog risico hebben op het krijgen van uitzaaiingen naar de organen. Met behulp van het resultaat van de MammaPrint kan beter ingeschat worden of deze patiënten baat hebben bij adjuvante chemotherapie d.w.z. of chemotherapie *de kans op uitzaaiingen in andere organen* voldoende vermindert. Met andere woorden, de MammaPrint test is dus in staat om de systemische behandeling van borstkanker in een vroeg stadium te de-escaleren.

Er zijn een aantal studies die onderzoek hebben gedaan met deze genetische testen zoals de MammaPrint om te kijken of de test ook kan voorspellen of patiënten baat hebben bij bestraling na een borstsparende operatie om de *kans op terugkeer van ziekte alleen in de borst* te verkleinen.

UITEENZETTING PROEFSCHRIFT

In dit proefschrift worden er een aantal handvatten geboden om de behandeling van DCIS en vroeg-stadium borstkanker te kunnen verfijnen.

In **hoofdstuk 2** wordt onderzocht hoe levensstijl invloed heeft op het krijgen van invasieve borstkanker na een eerste diagnose van DCIS (primair DCIS). Dit hoofdstuk heeft als doel om de hiaten in kennis met betrekking tot DCIS te dichten en in kaart te brengen hoe je het risico op het krijgen van een invasief recidief kan verlagen door gedragsverandering (i.e. meer bewegen, stoppen roken, etc.).

Hoofdstuk 3 beschrijft de resultaten van een grote groep ('cohort') van vrouwen in Nederland bij wie in de eerste plaats alleen DCIS was gediagnosticeerd. Deze informatie werd verkregen via het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). Hierbij hebben wij gekeken naar het risico op het krijgen van een invasieve borstkanker na een eerste diagnose van DCIS in dezelfde borst als waar de DCIS aanvankelijk ontstaan was. Daarbij hebben we ook gepoogd risicofactoren te identificeren voor het krijgen van zo'n borstkanker.

In **Hoofdstuk 4** hebben we gekeken of kunstmatige intelligentie kan worden toegepast op röntgenfoto's van de borst. Hierbij was het doel om te kijken of met behulp van kunstmatige intelligentie de DCIS-gradering kan worden voorspeld op basis van het mammogram zonder weefselonderzoek. Tevens werd onderzocht of hiermee DCIS kan worden onderscheiden van invasieve borstkanker.

In **hoofdstuk 5** wordt gekeken of de MammaPrint gebruikt kan worden om patiënten te selecteren die geen baat zullen hebben van adjuvante radiotherapie.

Tot slot worden in **hoofdstuk 6** de bevindingen uit dit proefschrift samengevat en gekeken naar de klinische toepasbaarheid waarbij mogelijke vervolgstappen worden weergegeven.

SAMENVATTING VAN DE HOOFDBEVINDINGEN

De-escalatie van de behandeling van DCIS

Het overgrote deel van de patiënten met laag-risico DCIS (graad I of graad II DCIS dat positief is voor ER en negatief voor HER2), zal waarschijnlijk nooit een invasieve borstkanker ontwikkelen. Dit inzicht heeft ertoe geleid dat er momenteel klinische trials worden uitgevoerd om te kijken of het veilig is om de DCIS-afwijking niet te opereren maar jaarlijks te evalueren middels een mammografie. Als deze trials laten zien dat het veilig is om patiënten met laag-risico DCIS niet meer te behandelen, zal er een significant deel van deze patiënten in de toekomst niet meer geopereerd en bestraald worden. Identificatie van levensstijl factoren en andere risicofactoren die invloed hebben op eventuele progressie van DCIS, is daarin cruciaal. Met name de levensstijlfactoren welke door veranderd gedrag (i.e. stoppen met roken, afvallen) het risico op het krijgen van een invasieve borstkanker na een eerste diagnose van DCIS positief kunnen beïnvloeden zijn essentieel.

In **Hoofdstuk 2** hebben we door middel van een literatuurstudie in kaart gebracht wat hier over bekend is. We hebben laten zien dat er met name specifiek voor dit onderwerp een beperkt aantal studies zijn verricht. Er is beperkt bewijs dat een belaste familievoorgeschiedenis voor borstkanker (borstkanker bij moeder/zus/tantes etc.) een verhoogd risico geeft op het krijgen van borstkanker of een recidief van DCIS na een eerste diagnose van DCIS. Daarnaast hadden vrouwen die premenopauzaal zijn, een verhoogd BMI hebben en vrouwen die veel borstklierweefsel hebben, een verhoogd risico op het krijgen van borstkanker of een recidief van de DCIS-afwijking. De conclusie van dit onderzoek was dat met de huidige kennis er onvoldoende bewijs is om levensstijl veranderingen aan te bevelen die het risico op het krijgen van een invasieve borstkanker of een recidief DCIS verlagen. Dit kwam met name door het beperkte aantal beschikbare studies en het feit dat deze studies relatief kleine aantallen patiënten hadden geïnccludeerd met een korte follow-up (tijd dat patiënten gevolgd worden tijdens een onderzoek). De lange follow-up is essentieel aangezien DCIS een aandoening is die lange tijd nodig heeft om progressie te vertonen naar invasieve borstkanker.

Hoofdstuk 3 heeft onderzocht wat het effect is van de hedendaagse standaardbehandeling (chirurgie al dan niet gevolgd door bestraling) voor DCIS op het krijgen van een invasieve borstkanker na behandeling. Hierbij hebben we de absolute risico's en de relatieve risico op de progressie van DCIS berekend en onderzocht. Cumulatieve incidentie: is een frequentiemaat die in de epidemiologie wordt gebruikt als maatstaf om te kijken hoe vaak een ziekte optreedt in een bepaalde periode. Relatieve risico's ook wel de hazard ratio genoemd: geeft aan hoeveel meer of minder risico een groep personen gemiddeld over de follow-up periode loopt ten opzichte van een andere groep. Bijvoorbeeld een hazard ratio van 1,2, betekent dat je 20% meer kans hebt op de aandoening en een hazard ratio van 0.8 betekent 20% minder risico op de aandoening. We onderzochten in hoeverre de risico's afhingen van het type behandeling dat de vrouwen initieel gehad hadden. Dit onderzoek werd verricht in een Nederlands cohort van vrouwen met een eerste diagnose van DCIS tussen 2005 tot en met 2015. De follow-up

van deze patiënten was compleet tot februari 2020. Ons onderzoek liet een risicoreductie zien van ongeveer 50% t.o.v. een eerder vergelijkbare studie op het krijgen van een invasieve borstkanker bij patiënten die waren geopereerd middels borstsparende chirurgie en bij patiënten met borstsparende chirurgie + radiotherapie. Deze circa 50% risicoreductie was in vergelijking met een eerder onderzoek naar patiënten met primaire DCIS, die gediagnosticeerd waren in de periode van 1989 tot en 2004.

De eerdere studie die verricht werd door Elshof *et al.*, had een mediane follow-up tijd van 10.7 jaar en rapporteerde cumulatieve incidenties van 8.8% bij patiënten na borstsparende chirurgie + radiotherapie, 15.4% na sparende chirurgie alleen en 1.9% voor patiënten die een borstamputatie kregen. De huidige studie in dit proefschrift had een mediane follow-up duur van 8.2 jaar en hierin werden incidenties gevonden van 3.1% voor patiënten die geopereerd waren middels borstsparende chirurgie + radiotherapie, 7.3% voor de patiënten geopereerd met alleen borstsparende chirurgie en 1.6% voor patiënten die een borstamputatie hadden gekregen. De circa 50% risicoreductie op het krijgen van een invasieve borstkanker na de behandeling van primaire diagnose DCIS werd niet gezien in de groep patiënten die waren behandeld door middel van een borstamputatie. Een andere belangrijke bevinding van de huidige studie is dat bestraling na een operatieve ingreep nog steeds ongeveer 50% verlaging geeft van het risico op invasieve borstkanker. Dit beschermende effect van bestraling na de behandeling van een primaire DCIS afwijking is ook aangetoond door de eerdere studie verricht door Elshof *et al.* Deze getoonde lage absolute risico's zijn klinisch relevant, ze geven namelijk goed het effect van de huidige behandeling van DCIS weer. Het eerdere onderzoek van Elshof *et al.*, betrof een periode waarin er nog niet standaard radiotherapie werd toegepast na een borstsparende ingreep.

Bovendien was dit de implementatie fase van het bevolkingsonderzoek, met andere woorden in deze tijdsjaren werd nog niet iedereen die daarvoor in aanmerking kwam gescreend voor borstkanker. Mogelijke verklaringen voor deze dalende trend in absolute risico's voor het krijgen van een invasieve borstkanker na een primaire diagnose van DCIS zijn: toename van het aantal patiënten dat bestraald wordt, relatief meer patiënten met DCIS die gevonden zijn in het bevolkingsonderzoek, relatief meer kleinere DCIS afwijkingen die werden vastgesteld na introductie van de digitale mammografie, en het completer weghalen van de DCIS afwijkingen door een betere pre-operatieve beoordeling van patiënten met DCIS. Deze lage absolute risico's op het krijgen van een invasieve borstkanker na een diagnose zijn zeer belangrijk, zij rechtvaardigen namelijk de huidige inspanningen om de invasieve behandeling van DCIS patiënten te de-escaleren.

In **Hoofdstuk 4** hebben we gekeken naar de klinische toepasbaarheid van een kunstmatig intelligentie model om laag-risico DCIS (graad I of II DCIS, positief voor ER en negatief voor HER2) te kunnen identificeren en of het model in staat was om een invasieve borstkanker naast de DCIS-afwijking te identificeren. Hierbij hebben we ruim 600 mammografieën aangeboden aan het model en het laten leren om de DCIS met een eventuele invasieve borstkanker o.b.v.

calcificaties op de mammografie te identificeren. Daarna hebben wij het netwerk ook laten trainen om het onderscheid in classificatie van de graad van de DCIS te maken. De graad van de DCIS is een van de hoofdcriteria voor patiënten in de klinische trials aangezien alleen patiënten met een graad I of II DCIS kunnen deelnemen.

Ons uiteindelijke doel is om dit kunstmatige intelligentie model als ondersteunend middel toe te kunnen passen in de klinische praktijk zodat men nog zekerder kan zijn of het daadwerkelijk een laag-risico DCIS betreft. Dit onderzoek werd verricht op een dataset met 464 patiënten en de bijbehorende 681 mammografieën. De diagnose DCIS was gesteld tussen de jaren 2000 en 2014. Hierbij vonden we dat het model goed in staat was om het onderscheid te maken in patiënten met graad I of II versus graad III DCIS met een eventuele invasieve borstkanker naast de DCIS-afwijking. In het scenario waarbij alleen de opdracht aan het model werd gegeven om naar de gradering van DCIS te kijken (dus geen focus op een eventuele nabijgelegen invasieve borstkanker) werd een Area Under the Curve (AUC) van 0.72 behaald. De AUC geeft aan hoe goed en betrouwbaar een test is: 1 is een perfecte test, die alle zieken kan identificeren zonder dat er foutief niet-zieken toch als ziek worden getest ('fout-positief') en 0,5 is een waardeloze test, omdat die evenveel terecht-positieven als fout-positieven detecteert. Wanneer de opdracht werd gegeven om naast de classificatie ook te kijken naar een eventuele nabijgelegen invasieve borstkanker, werden scores van AUC 0.76 gehaald. Hieruit concludeerden wij dat ons kunstmatige intelligentie netwerk een goede voorspeller is voor de graad van DCIS en een goede 'verklikker' voor de aanwezigheid van een eventuele nabijgelegen invasieve borstkanker. Het model zou klinisch als ondersteuning voor de radioloog en patholoog kunnen worden toegepast nadat het model in een onafhankelijke dataset is gevalideerd om zo met nog meer zekerheid te kunnen zeggen of men daadwerkelijk te maken heeft met een laag-risico DCIS-afwijking en daardoor met meer zekerheid en veiligheid deel kan nemen aan de klinische trials.

De-escalatie van de behandeling van vroegstadium borstkanker

In **hoofdstuk 5** werd de potentiële rol van de MammaPrint onderzocht om te kijken of de test een voorspellende waarde had met betrekking tot het krijgen van een locoregionaal recidief (recidief in de borst en/of in de nabijgelegen lymfeklieren) na borstsparende behandeling van een patiënt met borstkanker in een vroeg stadium. Momenteel zijn er een aantal studies die onderzoeken of het veilig is om radiotherapie weg te laten. In ons huidige onderzoek hebben we gekeken naar de associatie van de MammaPrint met het krijgen van invasief borstkanker in dezelfde borst. Ook hebben we gekeken naar hoe vaak vrouwen na 8 jaar weer borstkanker krijgen in dezelfde borst of in de omgeving (zoals bijvoorbeeld de lymfklieren in de oksel), de zogenaamde 'locoregionale recidief' (LRR), na de behandeling van de eerste borstkanker als die nog in een vroeg stadium is. In de gehele groep vonden wij een laag-risico voor het krijgen van LRR van 3.2% in patiënten die middels een borstsparende ingreep waren behandeld. Daarnaast hebben wij ook de incidentie bepaald van een lokaal recidief (recidief alleen in de borst). Hierbij werd een incidentie van slechts 2.3% gevonden bij 8 jaar follow-up. Dit risico werd nog lager als de MammaPrint aangaf dat het een laag risico tumor was, namelijk 2.0% bij 8 jaar follow-up. Helaas was de MammaPrint zelf geen onafhankelijke voorspeller voor

het krijgen van een LRR na een borstsparende behandeling van borstkanker in een vroeg stadium. Desondanks ondersteunen deze lage absolute risico's op het krijgen van een LRR de klinische trials die aan het onderzoeken zijn of radiotherapie in een specifieke groep patiënten achterwege gelaten kan worden. In onze optiek zijn potentiële kandidaten patiënten ouder dan 50 jaar, met een relatief kleine tumor die laaggradig is, dus langzaam groeit, en waarbij de MammaPrint een laag risico aangeeft.

De blik naar voren en de klinische toepasbaarheid

Active surveillance bij patiënten met laag-risico (graad I/II ER+ HER2-) DCIS

Om de overbehandeling van DCIS tegen te gaan moet gedurende het diagnostisch proces en de potentiële behandeling van DCIS-patiënten op verschillende 'niveaus' overwogen worden om verdere diagnostiek te verrichten en een eventuele behandeling te starten. Op elk niveau van de diagnostiek en/of de behandeling moet worden bedacht wat het risico is van de DCIS-afwijking om uit te groeien tot borstkanker. Het PRECISION-initiatief zal op termijn hier uitkomst in bieden door het onderscheid te maken tussen gevaarlijke DCIS-afwijkingen en de onschuldige DCIS. Het merendeel (~80%) van de DCIS-patiënten presenteert zich met calcificaties die gedetecteerd worden tijdens bevolkingsonderzoek middels een mammografie.

In **hoofdstuk 4** hebben we een op kunstmatige intelligentie gebaseerd model ontwikkeld, dat in staat is om laag-risico DCIS te detecteren en te classificeren. Dit model zou dus op het niveau van diagnostiek middels een mammografie een rol kunnen gaan spelen. In de huidige praktijk wordt de diagnose DCIS gesteld o.b.v. een biopt. Het uiteindelijke doel van ons model is het biopt in elk geval deels te kunnen vervangen door het kunstmatige intelligentie model, immers kleven er ook risico's aan het verrichten van een biopt (i.e. infectie, bloeding, pijn). Het doel van hoofdstuk 4 in dit proefschrift was dat het model dient als ondersteuning in het rondkrijgen van de diagnose DCIS met de bijbehorende differentiatiegraad, zodat patiënten met meer veiligheid en zekerheid kunnen deelnemen aan de klinische trials. De volgende stap in het diagnostisch traject zou de toepasbaarheid van kunstmatige intelligente op verkregen borstbiopten zijn. Nadat er borstweefsel is verkregen via een biopt, wordt er een zogenaamde coupe (objectglaasje waarop gekeken kan worden hoe de DCIS-afwijking eruit ziet onder de microscoop) van gemaakt die door de patholoog wordt beoordeeld. Hierbij wordt gekeken of er sprake is van borstkanker, DCIS of een goedaardige afwijking. De beoordeling door de patholoog is de huidige gouden standaard. Het is echter bekend dat er variatie bestaat tussen pathologen in het graderen van DCIS. Kunstmatige intelligentie zou meer consistentie kunnen creëren in de gradering van DCIS op basis van hoe de DCIS-afwijking er onder de microscoop uitziet. Er bestaan momenteel kunstmatige intelligentie modellen die met hoge zekerheid al kunnen zeggen of er sprake is van een kwaadaardige tumor of DCIS. Op het moment dat de diagnose DCIS ondersteund door kunstmatige intelligentie modellen vrijwel zeker is, zou men kunnen kijken naar risicofactoren geassocieerd met het ontstaan van borstkanker uit de DCIS-afwijking. Er is al veel onderzoek verricht naar potentiële risicofactoren voor het krijgen van borstkanker na de diagnose DCIS.

Helaas is de klinische toepasbaarheid van deze eigenschappen om hoog-risico van laag-risico DCIS te kunnen onderscheiden allesbehalve zeker, omdat resultaten in de beschikbare wetenschappelijke literatuur vaak gebaseerd zijn op analyses van kleine aantallen patiënten waarvan de representativiteit met betrekking tot alle vrouwen met DCIS sterk ter discussie staat. Bovendien zijn deze resultaten vrijwel nooit bevestigd in andere groepen patiënten ('gevalideerd').

In **hoofdstuk 2** hebben we getoond dat er gering bewijs is voor het krijgen van borstkanker na een eerste diagnose van DCIS wanneer een patiënt een belaste familievoorgeschiedenis heeft voor borstkanker (borstkanker bij moeder, zus(sen), tantes, enzovoort). Daarnaast hadden vrouwen die premenopauzaal zijn, een verhoogd BMI hebben en vrouwen die compact borstklierweefsel hebben een verhoogd risico op het krijgen van borstkanker of een recidief van de DCIS-afwijking. De conclusie van dit literatuuronderzoek was, dat met de huidige kennis er onvoldoende bewijs is om levensstijl veranderingen aan te bevelen. De huidige klinische trials sturen vragenlijsten naar de deelnemende patiënten waarin levensstijlfactoren worden uitgevraagd op een systematische wijze. De resultaten hiervan kunnen dan op hun beurt weer worden toegepast in de klinische praktijk om risico-reducerend gedrag bij patiënten gericht te bevorderen.

De in **hoofdstuk 3** getoonde lage absolute risico's op het krijgen van een invasieve borsttumor na de behandeling van DCIS kunnen hier een bijdrage in leveren. De kansen zijn erg klein dat je een invasieve tumor krijgt na DCIS. Bovendien is het zo, dat de kans op het missen van een invasieve tumor, wanneer de diagnose DCIS wordt gesteld op basis van een biopsie, lager is dan voorheen aangetoond. Zo werd door Groen *et al.*, gevonden dat het veelal kleine tumoren zijn die geen nadelig effect hebben op de overleving van deze patiënten. Deze lage risico's en goede prognoses zijn van belang bij de communicatie over DCIS van artsen naar patiënten toe. Zij kunnen bijdragen aan het proces om samen met de patiënt tot een besluit te komen om een DCIS-afwijking wel of niet te gaan behandelen. Een ander interessant gegeven is, dat momenteel de meerderheid van de vrouwen die wordt gevraagd om deel te nemen aan de LORD-trial, zelf kiest om niet behandeld te worden voor hun DCIS-afwijking.

De hierboven beschreven toepassingen moet men in de toekomst bundelen teneinde individuele benadering toe te passen bij een patiënt met DCIS. Behoeft een patiënt een behandeling of is het veilig om de afwijking jaarlijks te gaan volgen middels röntgenfoto's van de borst?

Genetische testen voor de de-escalatie van radiotherapie bij borstkanker in een vroeg stadium

In **hoofdstuk 5** lieten we zien dat vijf factoren, waaronder de MammaPrint uitslag, geassocieerd waren met het krijgen van een locoregionale recidief (LRR). Daarnaast zagen we in de gehele groep vrouwen behandeld middels een borstsparende operatie een lage 8-jaars incidentie van 3.2% voor het krijgen van LRR. Hierbij zagen we ook dat wanneer de MammaPrint een laag risico tumor aangaf de incidentie slechts 2.7% was en in de ultra-laag risicogroep nog maar

2.3%. Helaas was deze associatie niet meer significant in een multivariabele analyse en was de MammaPrint dus geen onafhankelijke voorspeller voor het krijgen van LRR.

De bevindingen in hoofdstuk 5 zijn vergelijkbaar met andere studies die zijn gedaan, echter met het gebruik van Oncotype als genetische test. Daarentegen zagen zij wel een onafhankelijke associatie van de Oncotype test met het krijgen van LRR.

Bij het de-escaleren van radiotherapie bij de behandeling van een vroeg stadium borstkanker kunnen dezelfde strategieën toegepast worden zoals hierboven beschreven voor de benadering van DCIS. Kunstmatige intelligentie zou kunnen worden toegepast op mammografieën van patiënten met in een vroeg stadium borstkanker om te kijken of daaruit karakteristieken gefilterd kunnen worden die een voorspellende waarde hebben op het krijgen van LRR. Hetzelfde geldt voor de verkregen pathologische coupes. Deze verkregen karakteristieken kunnen samen naast de klassieke risicofactoren in combinatie met de MammaPrint testuitslag worden toegepast om een persoonlijke behandeling aan te kunnen bieden bij patiënten met borstkanker in een vroeg stadium. Daarbij kunnen onze gevonden lage risico's op het krijgen van een LRR in spreekkamer worden toegepast om de daadwerkelijke risico's goed uit te kunnen leggen aan patiënten met borstkanker wanneer overwogen wordt om bestraling achterwege te laten.

CONCLUSIE

Uit dit proefschrift blijkt dat met de huidige kennis van DCIS het nu nog erg lastig is om DCIS met een hoog risico op uitgroei tot borstkanker te kunnen onderscheiden van DCIS waarbij dit risico heel laag is. Kunstmatige intelligentie op het niveau van de röntgenfoto van de borst en op het niveau van hoe de DCIS-afwijking eruitziet onder de microscoop is hierin veelbelovend. Om dit onderscheid te kunnen maken worden momenteel in meerdere werkgroepen van het PRECISION-initiatief getest op betrouwbaarheid. Verder hebben wij laten zien dat er momenteel te weinig informatie is over de bijdrage van gedragsveranderingen aan risico-reductie op progressie van DCIS naar borstkanker. De vragenlijsten in de klinische trials zullen dit in de toekomst inzichtelijk gaan maken en daarin ook handvatten kunnen gaan bieden voor artsen en patiënten. Daarnaast hebben we aangetoond dat het risico op het krijgen van invasieve borstkanker erg klein is na de behandeling van een vrouw met DCIS.

Wat betreft de toegevoegde waarde van chemotherapie voor borstkanker in een vroeg stadium, bleek dat de MammaPrint niet geschikt is om het risico op een locoregionale recidief in te schatten, waarschijnlijk ook omdat de kans daarop sowieso heel laag is. Dit laat onverlet dat deze test waarschijnlijk wel nut kan hebben in de beslissing of er al dan niet aanvullende chemotherapie gegeven moet worden bij een deel van de vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve, HER2-negatieve borstkanker met ongunstige klinische kenmerken.

