

# Voorkom overbehandeling van laag-gradig DCIS: doe de LORD-studie!

Prevent overtreatment of low grade DCIS: do the LORD-trial!

drs. S. Alaeikhanehshir<sup>1</sup>, drs. L.E. Elshof<sup>1,4</sup>, dr. K. Tryfonidis<sup>2</sup>, C. Poncet<sup>2</sup>, K. Aalders<sup>2</sup>, dr. E. van Leeuwen-Stok<sup>3</sup>, prof. dr. R.M. Pijnappel<sup>4,5</sup>, dr. N. Bijker<sup>6</sup>, prof. dr. E.J.T.H. Rutgers<sup>1</sup>, mr. dr. F. van Duijnhoven<sup>1</sup> en dr. J. Wesseling<sup>1</sup>

## SAMENVATTING

Sinds 1989 in Nederland het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is geïntroduceerd, is de incidentie van het ductaal carcinoom in situ (DCIS) ten minste verzesvoudigd tot ruim 2.500 nieuwe gevallen per jaar. DCIS wordt beschouwd als een voorstadium van invasief mammacarcinoom. Om ontwikkeling tot invasief mammacarcinoom te voorkomen, worden vrijwel alle vrouwen met DCIS behandeld door middel van een ablatie of een borstsparende operatie, in geval van sparende chirurgie gevolgd door radiotherapie. Dit zou dan moeten leiden tot een afname van de incidentie van invasief mammacarcinoom. Opvallend genoeg is deze afname niet evident en blijft een punt van discussie in de wetenschappelijke literatuur. Dit suggereert dat er sprake is van overdiagnostiek en dus 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 dat een bepaalde DCIS-afwijking ooit invasief mammacarcinoom zal worden. Gezien er sterke aanwijzingen zijn voor overbehandeling van DCIS is door Elshoff et al. de LORD-studie ('Low Risk Ductal carcinoma in situ') opgezet om te onderzoeken of het veilig is om van behandeling van laaggradig DCIS af te zien en te volstaan met regelmatige controle. Hierbij wordt onderzocht of het veilig is vrouwen van 45 jaar of ouder met door middel van screening gevonden laaggradig DCIS niet te behandelen. Er mag dan geen sprake zijn van een significant hogere kans op het krijgen van een ipsilateraal mammacarcinoom dan bij de vrouwen met laaggradig DCIS die hiervoor wel worden behandeld.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2017;14:241-5)

## SUMMARY

Since 1989 the population-based breast cancer screening was introduced in the Netherlands, the incidence of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast has at least six-folded since then. Despite the increase of incidence in DCIS, the incidence of invasive breast cancer has not evidently shown a decline, whereas ductal carcinoma in situ is considered a pre-cursor of invasive breast cancer and mostly tre-

ated likewise, through surgery followed by radiotherapy in patients whom underwent breast conserving therapy. This indicates overdiagnosis, and thus overtreatment of DCIS. To test this hypothesis of overtreatment, a randomized, international multicenter, open-label, phase III non-inferiority trial was set up by Elshof et al. (LORD-trial), and has recently started including women. The LORD-trial will compare standard treatment with active surveillance in 1,240

<sup>1</sup>Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek, <sup>2</sup>Europese Organisatie voor Onderzoek naar en de Behandeling in Kanker (EORTC), <sup>3</sup>Borstkanker Onderzoek Groep, <sup>4</sup>Universitair Medisch Centrum Utrecht, <sup>5</sup>Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek, <sup>6</sup>Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. S. Alaeikhanehshir, PhD-student, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 512 79 51, e-mailadres: s.alaeikhanehshir@nki.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: deze studie wordt mede mogelijk gemaakt door KWF kankerbestrijding, Pink Ribbon en Alpe d'HuZes.

**Trefwoorden:** ductaal carcinoom in situ, kwaliteit van leven, overbehandeling, overdiagnostiek, screening

**Keywords:** ductal carcinoma in situ, overdiagnosis, overtreatment, quality of life, screening

women aged over 45 years with asymptomatic, screen-detected, pure low-grade DCIS based on vacuum-assisted biopsies of microcalcifications only. Both study arms will be monitored with annual digital

mammography for a period of 10 years. The primary end-point is 10-year ipsilateral invasive breast cancer-free percentage.

## ACHTERGROND EN RATIONALE

Sinds 1989 in Nederland het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is geïntroduceerd, is de incidentie van het ductaal carcinoom in situ (DCIS) ten minste verzesvoudigd tot ruim 2.500 nieuwe gevallen per jaar. In meer dan 80% van de gevallen wordt DCIS dan ook gevonden door het bevolkingsonderzoek. Dit omdat DCIS doorgaans niet met symptomen gepaard gaat, maar wordt gedetecteerd op basis van met DCIS geassocieerde calcificaties die bij mammografie vaak goed te zien zijn. Bij de minderheid van de vrouwen met DCIS is wel sprake van symptomen. Het betreft dan veelal een palpabele afwijking, tepeluitvloed of een combinatie van beide.

DCIS wordt beschouwd als een voorstadium van invasief mammacarcinoom. Om ontwikkeling tot invasief mammacarcinoom te voorkomen, worden vrijwel alle vrouwen met DCIS behandeld door middel van een ablatie of een borstsparende operatie, in geval van sparende chirurgie gevolgd door radiotherapie. Dit zou dan moeten leiden tot een afname van de incidentie van invasief mammacarcinoom. Opvallend genoeg is deze afname niet evident en blijft een punt van discussie in de wetenschappelijke literatuur.<sup>1-9</sup> Dit suggereert dat er sprake is van overdiagnostiek en dus 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 dat een bepaalde DCIS-afwijking ooit invasief mammacarcinoom zal worden. Summiere informatie komt uit een enkele kleine studie waarbij DCIS, na diagnose op basis van de biopsie, niet werd behandeld. Daaruit blijkt dat 50-85% van alle DCIS zich niet ontwikkelde tot invasief mammacarcinoom.<sup>10,11</sup> Bovendien is op basis van gedetailleerd postmortaal mammaweefselonderzoek bekend dat bij vrouwen uit de leeftijdsgroep die voor bevolkingsonderzoek op mammacarcinoom in aanmerking zouden zijn gekomen tot 39% DCIS is gevonden.<sup>12</sup> Het is nog niet te voorspellen welke DCIS-afwijking daadwerkelijk zal leiden tot invasief carcinoom.

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 geïnccludeerd.<sup>13</sup> Ondanks

de excellente prognose ervaren vrouwen met DCIS niet zelden evenveel angst en ongerustheid als vrouwen met daadwerkelijk invasief mammacarcinoom. Het zou daarom enorm helpen om onderscheid te kunnen maken welke DCIS-afwijkingen gepaard gaan met een extreem laag risico op ontwikkeling tot een levensbedreigend mammacarcinoom en welke 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 wanneer behandeling achterwege kan worden gelaten, kan dit vele vrouwen de last van een intensieve maar onnodige behandeling besparen.

DCIS wordt in de huidige praktijk onderverdeeld in goed gedifferentieerd (laaggradig, graad I), matig gedifferentieerd (graad II) en slecht gedifferentieerd (hooggradig, graad III). Als invasief mammacarcinoom ontstaat uit DCIS, dan heeft de invasieve tumor qua differentiatiegraad zeer grote overeenkomsten met de graad van DCIS.<sup>11,14,15</sup> Dit impliceert dat laaggradig DCIS, mocht het leiden tot invasief mammacarcinoom, vrijwel altijd resulteert in een laaggradig invasief mammacarcinoom. Een laaggradig mammacarcinoom groeit langzaam, is gevoelig voor hormonale remming en zal zeer waarschijnlijk op tijd worden gedetecteerd indien regelmatig mammografie wordt verricht. Dit zorgt ervoor dat de overleving ook bij ontwikkeling van laaggradig DCIS tot invasief carcinoom altijd excellent is en dat voor de meerderheid van de vrouwen met bij screening gevonden laaggradig DCIS een belastende behandeling kan worden vermeden.<sup>14-16</sup>

## DOEL LORD-STUDIE

Om te onderzoeken of het veilig is om van behandeling van laaggradig DCIS af te zien en te volstaan met regelmatige controle, is de LORD-studie ('LOW Risk Ductal carcinoma in situ') opgezet. Hierbij wordt onderzocht of het veilig is vrouwen van 45 jaar of ouder met door middel van screening gevonden laaggradig DCIS niet te behandelen. Er mag dan geen sprake zijn van een significant hogere kans op het krijgen van een ipsilateraal mammacarcinoom dan bij de vrouwen met laaggradig DCIS die wel hiervoor worden behandeld. De LORD-studie wordt in Europa onder verantwoordelijkheid van de EORTC verricht. In Nederland coördineert BOOG (Borstkanker Onderzoek Groep) de studie in

meer dan 30 centra. Zie ook:

<https://www.boogstudycenter.nl/studie/276/lord.html> en

<http://www.eortc.be/clinicaltrials/Details.asp?Protocol=1401&BI=Search>. Voor een animatie voor vrouwen met DCIS zie de website van Borstkankervereniging Nederland:

<https://borstkanker.nl/nl/ductaal-carcinoom-situ-dcis>.

## METHODE

### STUDIEONTWERP

De LORD-studie is een gerandomiseerde, multicentrum fase 3 'open-label', non-inferioriteitsstudie. Inclusie van deelnemers zal plaatsvinden op basis van de pathologie van de biopsie. Als in het biopt laaggradig DCIS wordt gevonden, dan zullen de deelnemers door middel van randomisatie binnen 12 weken na diagnose worden toegevoegd aan één van de groepen, namelijk standaardbehandeling of regelmatige controle zonder behandeling. Hiervoor is het noodzakelijk dat de deelnemers een marker geplaatst krijgen op de plaats waar het biopt is genomen, zodat de uitgangssituatie van de primaire laesie bekend is. Wanneer de deelnemers aan de conventionele groep worden toegevoegd, dan zal binnen acht weken een operatieve ingreep plaatsvinden met eventueel bestraling en/of hormoontherapie (zie *Figuur 1*). Wanneer de gemarkeerde index-laesie een toename toont van meer dan 30% op mammografie ten opzichte van eerdere mammogrammen zal een re-biopsie worden geadviseerd. Daarnaast zal een re-biopsie plaatsvinden wanneer er verdenking is op ontwikkeling van een invasieve maligniteit zoals gehanteerd in de BIRADS-classificatie. Indien er sprake is van invasieve ontwikkeling van de index-laesie, zal beleid plaatsvinden volgens het lokale beleid van het desbetreffende ziekenhuis.

### PATIËNTINCLUSIE/EXCLUSIECRITERIA EN BIOPTVOORWAARDEN

Vrouwen kunnen worden geïncludeerd indien zij 45 jaar of ouder zijn en een asymptomatische laaggradige DCIS hebben die is bewezen door het nemen van multipel biopten: minimaal zes biopten genomen met 8-9 Gauge-biopteur of 12 biopten met een 10-11 Gauge-biopteur. Biopten worden geïncludeerd wanneer calcificaties bij twee of meer verkregen biopten worden gezien of wanneer meer dan 75% van de radiologisch zichtbare calcificaties in de afgenomen biopten aanwezig zijn. Voor laesies groter dan 4 cm zijn er afspraken hoe een dergelijk gebied op ten minste twee plaatsen in de laesie zo representatief mogelijk kan worden gebiopteerd. Het graderen van de DCIS dient volgens de WHO-classificatie te geschieden, zoals ook beschreven door Stuart en Collins.<sup>17,18</sup> Een eerdere ingreep voor een benigne afwijking aan de ipsi-

laterale zijde is geen exclusiecriteria. Vrouwen met DCIS en gelijktijdig invasief mamma carcinoom worden geëxcludeerd. Draagsters van een *BRCA1*- of *BRCA2*-genmutatie en vrouwen waarvan de familieleden een *BRCA1*- of *BRCA2*-genmutatie hebben, worden eveneens geëxcludeerd.

### PRIMAIRE UITKOMSTMAAT

De primaire uitkomstmaat van de LORD-studie is het percentage vrouwen dat na 10 jaar follow-up geen ipsilateraal mamma carcinoom heeft gekregen. Zo kan worden geëvalueerd of identieke veiligheid en overleving gewaarborgd kan blijven bij vrouwen met DCIS door middel van een jaarlijkse screening met een mammogram ten opzichte van de conventionele benadering (radicale excisie dan wel mastectomie gevolgd door bestraling in geval van borstsparende chirurgie). Aanvullende endocriene therapie is ook toegestaan; in Nederland staat dit niet in de richtlijnen, waar het soms in het buitenland echter wel onderdeel is van de behandeling.

### SECUNDAIRE UITKOMSTMATEN

Ook wordt gekeken naar verschillende secundaire uitkomstmaten om te onderzoeken of, en zo ja waarin, er verschil is tussen behandelen versus regelmatige controle zoals in kwaliteit van leven (EORTC-QLQ-HADS-vragenlijsten), het percentage borstamputaties dat kan worden voorkomen en effecten op ziekteverzuim, kosten aangaande de gezondheidszorg en kosten voor de maatschappij.

### STATISTISCHE OVERWEGINGEN HYPOTHESE

In deze fase 3 non-inferioriteitsstudie wordt verondersteld dat regelmatige controle door middel van jaarlijkse mammografie niet inferieur is aan conventionele behandeling voor vrouwen met laaggradig DCIS zoals beschreven bij de inclusiecriteria. De primaire uitkomstmaat is het percentage vrouwen dat geen invasief mamma carcinoom heeft gekregen in de ipsilaterale mamma na een follow-up van 10 jaar.

Concreet:

- Nulhypothese HO: Jaarlijkse controle zonder verdere behandeling van laaggradig DCIS leidt tot een significant lager percentage vrouwen dat na 10 jaar follow-up géén ipsilateraal invasief mamma carcinoom heeft gekregen. De jaarlijkse controle is dus inferieur ten opzichte van de conventionele behandeling.
- Alternatieve hypothese HA: Jaarlijkse controle zonder verdere behandeling van laaggradig DCIS leidt niet tot een significant lager percentage vrouwen dat na 10 jaar follow-up géén ipsilateraal invasief mamma carcinoom heeft gekregen. De jaarlijkse controle is dan niet inferieur aan de conventionele behandeling.

**STATISTISCHE POWERBEREKENING**

Het is essentieel om helder te hebben wanneer het verschil significant groot genoeg wordt geacht om regelmatige controle als inferieur te beschouwen. De powerberekening is zodanig opgezet dat een verschil tot 5% in percentage net niet significant is met betrekking tot vrouwen die na 10 jaar een ipsilateraal invasief mammacarcinoom hebben ontwikkeld tussen de conventionele groep en de experimentele groep. Daarbij wordt eenzijdig getoetst. Als gevolg van de strenge eisen bij een eenzijdige hypothesetoetsing, wordt voor een alfa-waarde (p-waarde) van 0,025 gekozen. Dit maakt de kans op het onterecht verwerpen van H0 zeer onwaarschijnlijk, te meer daar voor een relatief strenge power van 83% is gekozen. Omdat het een studie is met lange follow-up en mogelijk optredende onzekerheid bij een deel van de vrouwen, is rekening gehouden met ongeveer 25% studie-uitval in elke groep van de studie.

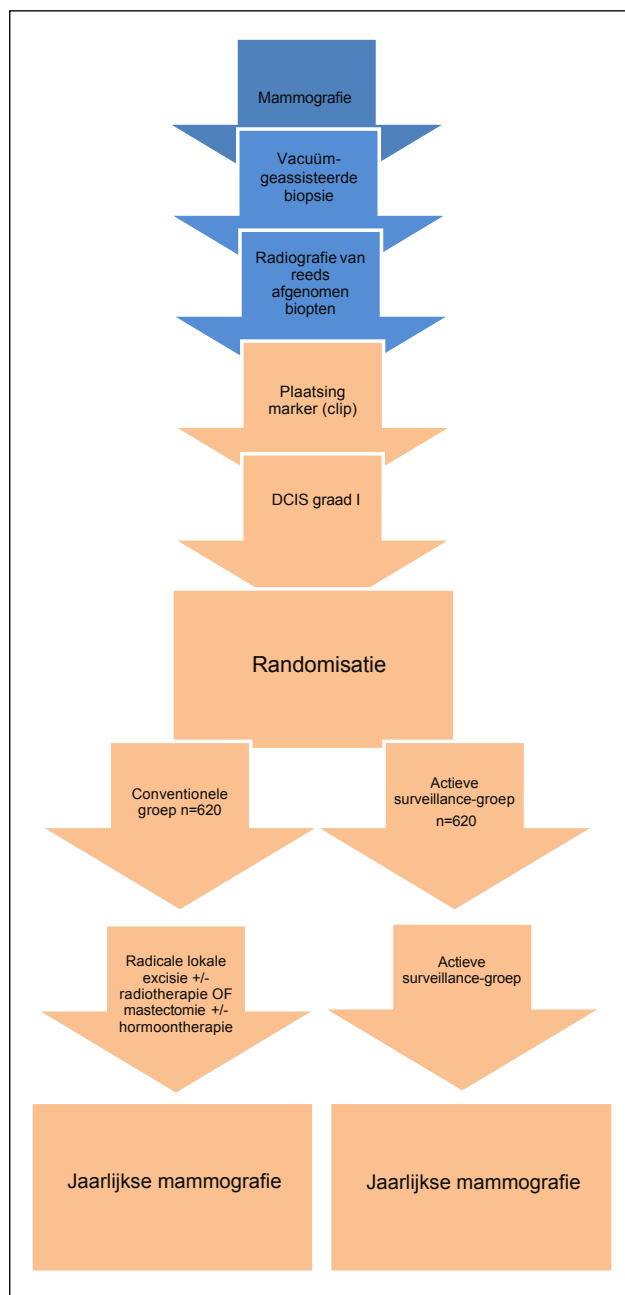
Op basis van deze uitgangspunten dienen, rekening houdend met 25% uitval, minimaal 1.240 vrouwen worden gerandomiseerd. Het randomiseren gebeurt in een 1 op 1 ratio, bij de verschillende deelnemende centra. Wanneer alle deelnemende centra open zijn voor inclusie wordt een inclusiesnelheid van ongeveer 350 vrouwen per jaar verwacht. Tevens zal na vijf jaar follow-up een tussentijdse analyse plaatsvinden om alle aspecten van de studie te evalueren.

**WANNEER HYPOTHESE VERWERPEN WANNEER NIET?**

Indien na 10 jaar follow-up bij de experimentele groep (regelmatige controle) sprake is van een verschil groter dan 6,45% met betrekking tot het krijgen van ipsilateraal invasief mammacarcinoom in vergelijking met de standaardgroep (conventionele behandeling), zal regelmatige controle bij laaggradig DCIS als inferieur worden beschouwd en zal de H0 standhouden. Is na 10 jaar follow-up het verschil kleiner of gelijk aan 6,45%, dan zal H0 worden verworpen en HA worden aangenomen. Er is dan dus geen significant verschil tussen het behandelen en het regelmatig controleren van laaggradig DCIS als het gaat om de kans op het krijgen van ipsilateraal invasief mammacarcinoom binnen 10 jaar follow-up.

**TRANSLATIONEEL ONDERZOEK  
LORD-STUDIE**

Data en weefselsamples van de LORD-studie zullen een unieke kans bieden om te onderzoeken welke factoren betrokken zouden kunnen zijn bij het al dan niet invasief worden van laaggradig DCIS. Als zodanig kan eindelijk het natuurlijk beloop van deze afwijkingen worden bestudeerd in een grote serie met een minimum aan selectiebias.



**FIGUUR 1.** Opzet LORD-studie.

**CONCLUSIE**

DCIS is een heterogene aandoening waarbij de meerderheid van DCIS-afwijkingen waarschijnlijk nooit aanleiding zal zijn tot het ontstaan van een invasief mammacarcinoom. Het is dus zaak overbehandeling van DCIS-afwijkingen te voorkomen en zo vele vrouwen de last van een onnodige en intensieve behandeling te besparen. Door middel van de LORD-studie wordt getracht bewijs te verkrijgen dat niet behandelen van laaggradig DCIS bij veel vrouwen veilig is. Dit zal een positieve bijdrage leveren aan het behoud van kwaliteit van leven van deze vrouwen.

## REFERENTIES

1. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(20):1546-54.
2. Sørum R, Hofvind S, Skaane P, et al. Trends in incidence of ductal carcinoma in situ: the effect of a population-based screening programme. *Breast* 2010;19(6):499-505.
3. Van Steenbergen LN, Voogd AC, Roukema JA, et al. Screening caused rising incidence rates of ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(1):181-3.
4. Van Luijt PA, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, et al. Nation-wide data on screening performance during the transition to digital mammography: observations in 6 million screens. *Eur J Cancer* 2013;49:3517-25.
5. Bluekens AM, Holland R, Karssemeijer N, et al. Comparison of digital screening mammography and screen-film mammography in the early detection of clinically relevant cancers: a multicenter study. *Radiology* 2012;265(3):707-14.
6. Vigeland E, Klaasen H, Klungen TA, et al. Full-field digital mammography compared to screen film mammography in the prevalent round of a population-based screening programme: the vestfold county study. *Eur Radiol* 2008;18:183-91.
7. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):170-8.
8. KWF Kankerbestrijding. Incidentie- en overlevingscijfers: Nederlandse Kankerregistratie. Februari 2016. Te raadplegen via <https://www.kwf.nl/kanker/borstkanker>.
9. Duffy SW, Dibden A, Michalopoulos D, et al. Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study. *Lancet Oncol* 2016;17(1):109-14.
10. Erbas B, Provenzano E, Armes J, et al. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97(2):135-44.
11. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, et al. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathol* 2010;57:171-92.
12. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease 'reservoir' for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med* 1997;127(11):1023-8.
13. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 2015;1(7):888-96.
14. Hernandez L, Wilkerson PM, Lambros MB, et al. Genomic and mutational profiling of ductal carcinomas in situ and matched adjacent invasive breast cancers reveals intra-tumour genetic heterogeneity and clonal selection. *J Pathol* 2012;227:42-52.
15. Farabegoli F, Champeme MH, Bieche I, et al. Genetic pathways in the evolution of breast ductal carcinoma in situ. *J Pathol* 2002;196:280-6.
16. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study. *Eur J Cancer* 2015;51:1497-510.
17. Stuart J, Schnitt LC. *Biopsy interpretation of the breast*. 2012. ISBN-13: 978-1451113013.
18. Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care* 2013;8:149-54.

ONTVANGEN 13 JULI 2017, GEACCEPTEERD 20 JULI 2017.