

# Behandeling van laag-risico DCIS (een mogelijk voorstadium van borstkanker): behandelen of nauwlettend volgen (\*active surveillance\*)?

Gepubliceerd: 11-01-2017 Laatste bijgewerkt: 22-02-2025

In dit onderzoek willen de onderzoekers bekijken of de standaardbehandeling bestaand uit een operatie eventueel gevolgd door radiotherapie en/of hormoontherapie bij laag-risico DCIS veilig weggelaten kan worden. Dit kan vrouwen onnodige operaties,...

|                             |                                                               |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                               |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                               |
| <b>Type aandoening</b>      | Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                         |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54716

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

LORD Laag-risico Ductal Carcinoma In Situ

### Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

### Synoniemen aandoening

laag risico Ductaal Carcinoma In Situ, voorstadium borstkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

**Overige ondersteuning:** KWF;Pink Ribbon

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** actieve controle, DCIS, standard treatment, Vrouwen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Aantal invasieve borstkankers in de borst aan dezelfde zijde (\*ipsilateraal invasief borstcarcinoom\* oftewel iiBC) na 10 jaar.

Nota bene: regionale- en afstands-metastasen en overlijden als gevolg van borstkanker zullen tevens beschouwd worden als iiBC. Als de primaire DCIS behandeld is met chirurgie en invasie wordt vastgesteld bij pathologie, dan telt dit niet mee als iiBC. Deze patiënten worden niet geëxcludeerd van de studie en worden vanaf dat moment verder gevolgd voor een iiBC.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Aantal biopsieën in de follow-up (beide studiegroepen).
- Aantal patiënten waarbij bij definitieve histologie van het chirurgische specimen invasie is gevonden (alleen in de groep van de standaardbehandeling).
- Aantal patiënten waarbij bij definitieve histologie van het chirurgische specimen graad III DCIS is gevonden (alleen in de groep van de standaardbehandeling).
- Type gebeurtenis dat bijdroeg tot het primaire eindpunt, zoals iiBC, regionale metastase (bijvoorbeeld in lymfklier oksel), metastases elders in het lichaam of overlijden door borstkanker (beide studiegroepen).

- Aantal patiënten met een borstamputatie (voor DCIS dan wel invasieve borstkanker) van de ipsilaterale borst na 10 jaar (beide studiegroepen).
- Ipsilateraal DCIS graad III-vrij interval (beide studiegroepen).
- Contralateraal DCIS graad I, II of III-vrij interval (beide studiegroepen).
- Contralateraal invasieve borstkanker-vrij interval (beide studiegroepen).
- Interval tot \*mislukken\* van \*active surveillance\* strategie (dus in het geval er over gegaan moet worden op de standaardbehandeling).
- Afstandsmetastasen-vrij interval en overlijden door borstkanker (beide studiegroepen).
- Overleving (beide studiegroepen).
- Levenskwaliteit (beide studiegroepen).
- Kosteneffectiviteit (beide studiegroepen).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Sinds de introductie van het bevolkingsonderzoek (1989) en de verbetering van de beeldvorming wordt ductaal carcinoom in situ (DCIS) veel vaker vastgesteld. De standaardbehandeling van DCIS bestaat veelal uit een sparende operatie, vaak gevolgd door radiotherapie, of een borstamputatie. DCIS is een heterogene ziekte; Uit verschillende studies blijkt dat graad I en II DCIS (laag-risico DCIS) een zeer laag risico hebben voor de ontwikkeling tot invasieve borstkanker. Indien dit wel gebeurt hebben deze tumoren een uitzonderlijk gunstige prognose. Mogelijk vindt er dus bij een deel van de DCIS afwijkingen overbehandeling plaats, en daarmee onnodige operaties en bestraling.

### Doel van het onderzoek

In dit onderzoek willen de onderzoekers bekijken of de standaardbehandeling bestaand uit een operatie eventueel gevolgd door radiotherapie en/of

hormoontherapie bij laag-risico DCIS veilig weggelaten kan worden. Dit kan vrouwen onnodige operaties, bestralingen en/of hormonale therapie besparen. Veilig weglaten wordt nauwlettend gevolgd (actieve controle genoemd bestaande jaarlijkse mammografie + lichamelijk onderzoek) wat betekent dat vrouwen een jaarlijks mammogram krijgen om eventuele veranderingen van de DCIS te bepalen.

## **Onderzoeksopzet**

Het betreft een fase III, niet-gerandomiseerde, patient preference, multi-center, klinische studie waarin 2500 patiënten zullen deelnemen om vast te stellen dat \*active surveillance\* beleid voor laag-risico DCIS net zo veilig is als de huidige behandeling. Vrouwen zonder borstkanker in het verleden of heden met laag-risico DCIS gevonden op basis van bij screening gevonden calcificaties kunnen deelnemen. Vrouwen kunnen kiezen tussen \*actieve controle\* en de standaard behandeling. Indien een vrouw kiest voor \*active surveillance\* zal zij jaarlijks tot 5 jaar FU en op 7 en 10 jaar door middel van een mammografie en lichamelijk onderzoek onderzocht worden om eventuele progressie van de laesie tijdig op te kunnen sporen.

De standaard behandeling is WLE met of zonder radiotherapie of mastectomie eventueel gevolgd door hormoontherapie. De FU na de standaard behandeling is gelijk aan die van de active surveillance arm.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Actieve controle van DCIS door een jaarlijks mammografie en lichamelijk onderzoek.

## **Inschatting van belasting en risico**

In de \*actieve controle\* studiegroep, wordt de patiënt niet behandeld en hoeft dus niet naar het ziekenhuis voor een behandeling maar zullen jaarlijks wel naar het ziekenhuis komen voor de controles. Er worden in deze arm ook geen bijwerkingen verwacht. Er wordt vanuit gegaan dat \*actieve controle\* even veilig is als de huidige behandeling, maar daar is nog geen bewijs voor. Dit kan mogelijk wel psychologisch belastend zijn voor de patiënt. Mocht in de loop der tijd toch invasieve borstkanker ontwikkelen zal dit in een zeer vroeg stadium worden gedetecteerd en zal het hoogstwaarschijnlijk om een laaggradig, oestrogeen receptor positieve tumor gaan met zeer goede vooruitzichten.

In de groep die de standaard behandeling krijgt zal voor zowel de behandeling als de jaarlijkse controles naar het ziekenhuis komen.

Beide groepen worden op 6 verschillende momenten gevraagd een vragenlijst in te vullen.

## Contactpersonen

### Publiek

BOOG Study Center

Plesmanlaan 121  
Amsterdam 1066 CX  
NL

### Wetenschappelijk

BOOG Study Center

Plesmanlaan 121  
Amsterdam 1066 CX  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Getekend informed consent
- vrouwen van 45 jaar of ouder (elke menopausale status toegestaan)
- Elke grootte van unilaterale DCIS toegestaan.
- ASA score 1-2, en ASA 3 indien geschikt om een operatie en jaarlijkse mammografieën te ondergaan.
- Calcificaties gevonden op mammografie in het kader van bevolkingsonderzoek of in opportunistische setting
- Minstens zes bipten met maat 12 Gauge of een equivalent hiervan afgenomen

binnen twaalf weken na detectie op mammografie. Dit betekent dat het volume minimaal 7cc moet zijn en onafhankelijk van het merk naalden tenminste drie 8G, vier 9G, vijf 10G of vijf 11G biopten. Biopten zijn representatief als er calcificaties worden gevonden in het x-specimen of bij histologie in geval dat er geen x-specimen is gemaakt.

- Estrogen receptor  $\geq 80\%$  positief en HER2 negatief: 0 or 1+ or 2+ met negatief ISH), centraal geanalyseerd door pathologie van het NKI-AVL
- Indien laesie groter dan 5 cm, zijn aanvullende biopten van het centrum en de periferie van de laesie verplicht.
- In geval van multipole laesie, moeten er biopten worden genomen van twee verschillende laesies.
- Het plaatsen van een marker op de plek van biopsie is verplicht, behalve bij voruwen, die kiezen voor de operatie arm
- Goede correlatie tussen de radiologische en pathologische bevindingen, dus geen verdenking op hooggradig DCIS of op invasief borstkanker.
- Eerdere chirurgie van de ipsilaterale borst voor een goedaardige afwijking is
- Het interval tussen histologische diagnose van laag risico DCIS en randomisatie mag max 12 weken duren.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Estrogen receptor negatief  $< 80\%$  of HER2 positief: 3+ of 2+ met positieve ISH
- Aanwezigheid van een massa, toegenomen densiteit, stervormige afwijking of verstoring van de \*architectuur\* van het borstweefsel rondom de calcificaties op het mammogram.
- Ziekte van Paget van de borst, invasief borstkanker of pleiomorfe lobulair carcinoma in situ, klassiek lobulair carcinoma in situ en/of atypische lobulaire hyperplasie zijn wel toegestaan.
- symptomatisch DCIS (symptomen zoals een voelbare massa, bloederig tepeluitvloed).
- Synchroon een invasief carcinoom in de contralaterale borst.
- Voorgeschiedenis van mammacarcinoom of DCIS, eerder goedaardige ingreep van de borst is toegestaan
- Voorgeschiedenis kanker m.u.v. Carcinoma in situ van de baarmoederhals except of basaal carcinoom van de huid
- Ernstige ziekte die een chirurgische ingreep verhinderen (bijvoorbeeld cardiale/pulmonale of renale aandoeningen.
- Familielid die drager is van een gen-mutatie wat een verhoogd risico geeft op het krijgen van borstkanker, tenzij patiënte zelf bewezen geen draagster is.
- Psychologische, sociologisch of geografische omstandigheden die de behandeling of de follow-up in de weg kunnen staan.
- Zwangerschap tijdens randomisatie of het geven van borstvoeding

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Anders                  |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd     |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geneesmiddel            |
| Doel:            | Diagnostiek             |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 10-02-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 2500                  |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 11-01-2017       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 27-01-2017       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 25-05-2017       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 14-09-2017       |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 14-12-2017  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 15-06-2018  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 26-07-2018  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 11-10-2018  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 24-01-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 05-07-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 30-08-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 22-11-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 27-02-2020  |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 11-06-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 10-07-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 10-09-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 22-12-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 26-03-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 16-04-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 01-10-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 13-01-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 05-08-2022  |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 01-02-2023  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 19-07-2023  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 23-01-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 01-08-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 30-01-2025  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

## In overige registers

### Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

### ID

NCT02492607

NL55612.031.16