

Smaller, faster, brighter

Citation for published version (APA):

Brachtel, E. F. (2022). *Smaller, faster, brighter: new concepts in the tissue diagnosis of breast cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220516eb>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220516eb](https://doi.org/10.26481/dis.20220516eb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary in Dutch. Samenvatting in het Nederlands

Kleine weefselmonsters zijn vaak groot genoeg voor diagnose

In de context van cytologiebemonstering biedt de paper *Molecular classification of cancer with the 92-gene assay in cytology and limited tissue samples* enige aanvullende achtergrond van testprestaties met een 92-gen assay gebruikt voor moleculaire diagnose van tumortype en subtype in cytologie- en beperkte weefselmonsters. Deze 92-gen assay is commercieel beschikbaar en wordt gebruikt voor type-specifieke diagnose met moleculaire testen voor primaire en metastatische laesies.

[1] Kleine monsters werden vaak ingebracht door pathologiepraktijken die diagnostische bevestiging zoeken met moleculaire testen als een één-stap uitstuurtest. Onze groep noemde deze monsters “beperkt” voor het doel van de studie om een reeks monstertypes te omvatten die vaak in de diagnostische praktijk worden aangetroffen, van cytologische celblokjes tot corebipten en enkele andere biopsies zoals kleine wigbiopsies die niet aan een van deze descriptoren voldeden. Sommige locaties zijn primaire targets voor cytologische technieken, bijvoorbeeld long- en pancreaslaesies waar grotere bipten vaak niet mogelijk zijn. De 92-gen-test vertoonde een diagnostische gevoeligheid van 91% voor tumortype, ongeacht het type specimen. [1, 2]

Borstcytologie is een minimaal invasieve methode voor diagnose van borstlaesies door fijnaaldaspiratie. Hoewel deze techniek nu vaak wordt vervangen door weefselbiopsieën met het argument van definitieve histologische diagnose (en impliciete bezorgdheid over vals-negatieven en vals-positieven met borstcytologische methoden), zijn er verschillende centra waar borstcytologie voortdurend wordt uitgevoerd. Bij het MUMC is mammadiagnostiek door core bipt standaard maar er worden wel nog > 100 cytologische borst punctie/jaar

van overwegend cystische laesies gedaan, of laesies welke anders niet goed te bereiken zijn. In medische praktijken met beperkte middelen rondom de wereld wordt borstcytologie als een praktisch en doeltreffend middel voor het stellen van een diagnose van palpabele borst laesies gebruikt.

In deze studie, uitgevoerd in het Massachusetts General Hospital, Boston, MA, VS, onderzochten wij het voortgezette gebruik van borstcytologie in een groot cohort van 1654 opeenvolgende casussen in een Amerikaans academisch ziekenhuis. De diagnostische nauwkeurigheid was zeer hoog met een sensitiviteit en specificiteit van > 90%. Ook gunstig waren de resultaten van voorspellende markers (hormoonreceptoren en HER2) die werden uitgevoerd op gelijktijdige celblokken en werden vergeleken met latere histologieresultaten.[3]

In het vervolg volgt een overzicht om risico's op maligniteit (ROM) te specificeren en te kwantificeren voor diagnostische categorieën van borstcytologie.[4] Een bijgewerkt classificatiesysteem, de Yokohama classificatie voor borstcytologie, biedt geactualiseerde en gestandaardiseerde kenmerken om cytopathologen te helpen bij hun consistente morfologische evaluatie van borstcytologiemonsters, om te correleren met klinische informatie en het monster te categoriseren als onvoldoende, goedaardig, atypisch, verdacht of kwaadaardig.[5]

Nieuwe beelden die de weg wijzen

Dit hoofdstuk beschrijft klinische en validatiestudies van nieuwe beeldgevende technieken welke nog in een experimentele fase zijn, maar wel potentiaal tonen om in de diagnostiek gebruikt te worden.

Aangezien de grootte van de tumor en de relatie met de marges zo belangrijk zijn, hebben wij ons in deze studie tot doel gesteld borst excisies te onderzoeken in een quasi- intraoperatieve workflow met een kleine tafelmodel CT scanner, om de afmetingen van de tumor in borstkankerspecimens en de mogelijke relatie met de marges te bestuderen. Wij vergeleken de tumorgrootte metingen gedaan met be-

hulp van micro-CT specimen met metingen verkregen door multimodale pre-operatieve beeldvorming. Bij vergelijking met de grootste pathologische tumordimensie hadden de micro-CT metingen de beste correlatiecoëfficiënt gevolgd door MRI ($r = 0,78$, $p < 0,001$), echografie en mammografie. Over het algemeen onderschatten mammografie en echografie de grootste tumordimensie, terwijl MRI en micro-CT de grootste tumordimensie vaker overschatten. Micro-CT is een potentieel nuttig instrument voor een snelle beoordeling van de tumordimensies binnen een borstspecimen.[6]

Spectraal gecodeerde confocale microscopie (SECM) is een snelle reflectie confocale microscopie technologie, die de potentie heeft om snel de gehele chirurgische marge in beeld te brengen met subcellulaire resolutie en de marge status te bepalen. In deze studie hebben wij om de haalbaarheid van het gebruik van SECM voor intraoperatieve margebepaling te testen, de diagnostische nauwkeurigheid van SECM voor de detectie van verschillende soorten borstkanker geëvalueerd. Kleine ($500 \mu\text{m} \times 500 \mu\text{m}$) ruimtelijk geregistreerde SECM- en histologische beelden ($N=124$, van 46 patiënten) werden onafhankelijk van elkaar gediagnosticeerd door drie pathologen met expertise in borstpathologie. De diagnostische nauwkeurigheid van SECM voor het bepalen van kwaadaardig weefsel was hoog, gemiddelde sensitiviteit van 0,91, specificiteit van 0,93, positief voorspellende waarde van 0,95, en negatief voorspellende waarde van 0,87. Intra-observer overeenkomst en inter-observer overeenkomst voor SECM waren ook hoog, respectievelijk 0,87 en 0,84. De resultaten van deze studie suggereren dat SECM kan worden ontwikkeld tot een intraoperatief instrument voor de beoordeling van de marge voor het begeleiden van excisies van borstkanker.[7]

Een andere nieuwe optische methode van beeldvorming meet de visco-elastische eigenschappen van borsttumorweefsel. Laser speckle rheological microscopy (LSRM) is een optische methodologie die gebruik maakt van de veranderde mechanische eigenschappen van

de tumormatrix die naar voren zijn gekomen van zowel de oorzaak als het gevolg van borstcarcinogenese. Verhoogde stijfheid van de tumor is van oudsher een bruikbaar criterium om via palpatie of beeldvorming maligniteiten op te sporen. In-vitro studies van borsttumoren hebben aangetoond dat de microschaal mechanische eigenschappen van het celsubstraat de tumor proliferatie en invasieve migratie beïnvloeden. Niettemin is de associatie van de mechanische micro-omgeving met klinische kenmerken van agressiviteit in menselijke borsttumoren, met inbegrip van histopathologisch subtype, graad, receptor expressie status, en lymfeklier betrokkenheid nog niet eerder gekarakteriseerd. Wij onderzochten hoe LSRM karakteristieken van borsttumorweefsel correleerden met histopathologie.[8]

Zijn de marges vrij? Dit is de meest dringende intraoperatieve vraag voor de chirurg en hoe eerder het antwoord bekend is, hoe beter. Ondanks een zekere versoepeling van de marges volgens de richtlijnen lijkt de kwestie nog niet opgelost; gegevens over klinische recidiefpercentages zijn fragmentarisch. Formalinefixatie en ingebed paraffine weefselevaluatie blijft de standaard en biedt de rijkste details - maar komt verscheidene dagen later aan.

Hier presenteren wij een haalbaarheidsstudie van een nieuw protease-geactiveerd fluorescerend beeldvormingssysteem voor real-time, intraoperatieve detectie van residuele borstkanker bij borstsparende chirurgie. Borst lumpectomie holtewanden en geëxcideerde specimens werden beoordeeld System na intraveneuze LUM015, een protease-geactiveerde fluorescerende agent, werd geïnjecteerd. Fluorescentie op potentiële plaatsen van residuele tumor in lumpectomieholtewanden werd intraoperatief geëvalueerd met een steriele handsonde welke de chirurg gebruikt, met real-time voorspellende resultaten weergegeven op een monitor intraoperatief, en later gecorreleerd met histopathologie.

Een totaal van 570 marge oppervlakken van lumpectomiewanden in 40 patiënten werden gebruikt voor algoritme ontwikkeling. Voor alle

afgebeelde margeoppervlakken was de gevoeligheid voor tumordetectie 84%. De specificiteit in deze studie was 73%, waarbij sommige goedaardige weefsels een verhoogd fluorescerend signaal vertoonden. Het LUM015-agens en het LUM-beeldvormingssysteem maken snelle identificatie mogelijk van resterende tumor in de lumpectomieholte van borstkankerpatiënten en kunnen het percentage positieve marges verminderen.[9]

Outlook

Technologie zorgt voor vooruitgang in de pathologie: hoewel de kern van pathologisch weefselonderzoek en morfologie de afgelopen decennia opmerkelijk gelijk is gebleven, stellen nieuwe instrumenten ons in staat weefsel sneller en gedetailleerder te beoordelen. De praktijk en de markt zullen uitwijzen welke van die technieken met afgekorte namen als SECM, LSRM, LUM etc. die in dit werk onder de aandacht werden gebracht, ook op lange termijn in de klinische praktijk nuttig zullen blijken. Het opnieuw bekijken van gevestigde technieken zoals borstcytologie (door sommigen reeds als verouderd afgedaan) past eigenlijk in de huidige trend van miniaturisering en meer geavanceerde diagnostiek met minder materiaal. De voortzetting ervan is van het grootste belang voor een billijke diagnostische nauwkeurigheid in de vele verschillende zorgomgevingen over de hele wereld om het hoofd te bieden aan een zo belangrijke bedreiging voor de gezondheid van vrouwen als borstkanker.

References

1. Kerr SE, Schnabel CA, Sullivan PS, Zhang Y, Singh V, Carey B, Erlander M, Highsmith WE, Dry SM, Brachtel E. Multisite validation study to determine performance characteristics of a 92-gene molecular cancer classifier. *Clin Cancer Res*. 2012;18(14):3952-3960.
2. Brachtel EF, Operaña TN, Sullivan PS, Kerr SE, Cherkis KA, Schroeder BE, Dry SM, Schnabel CA. Molecular classification of cancer with the 92-gene assay in cytology and limited tissue samples. *Oncotarget* 2016; 7:27220-31.
3. Dong J, Ly A, Arpin R, Ahmed Q, Brachtel E. Breast fine needle aspiration continues to be relevant in a large academic medical center: experience from Massachusetts General Hospital. *Breast Cancer Research and Treatment* 2016; 158:297-305.
4. Hoda RS, Brachtel EF. International Academy of Cytology Yokohama System for reporting breast fine-needle aspiration biopsy cytopathology: A review of predictive values and risks of malignancy. *Acta Cytologica* 2019; 63:292-301.
5. Field AS, Raymond WA, Rickard M, Arnold L, Brachtel EF, Chaiwun B, Chen L, Di Bonito L, Kurtycz DFI, Lee AHS, Lim E, Ljung BM, Michelow P, Osamura RY, Pinamonti M, Sauer T, Segara D, Tse G, Vielh P, Chong PY, Schmitt F: The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. *Acta Cytol*. 2019;63(4):257-273.
6. Tang R, Saksena M, Coopey SB, Fernandez L, Buckley JM, Lei L, Aftreth O, Koerner F, Michaelson J, Rafferty E, Brachtel E, Smith BL. Intraoperative micro computed tomography (micro-CT): a novel method for determination of primary tumour dimensions in breast cancer specimens. *Br J Radiol* 2016; 89:20150581.
7. Brachtel EF, Johnson NB, Huck AE, Rice-Stitt TL, Vangel MG, Smith BL, Tearney GJ, Kang D. Spectrally encoded confocal microscopy for diagnosing breast cancer in excision and margin specimens. *Lab Invest* 2016; 96:459-67.
8. Hajjarian Z, Brachtel EF, Tshikudi DM, Nadkarni SK. Mapping mechanical properties of the tumor microenvironment by laser speckle rheological microscopy. *Cancer Res* 2021; 81(18):4874-4885.
9. Smith BL, Lanahan CR, Specht MC, Kelly BN, Brown C, Straszfeld DB, Ferrer JM, Rai U, Tang R, Rice-Stitt T, Biernacka A, Brachtel EF, Gadd MA. Feasibility study of a novel protease-activated fluorescent imaging system for real-time, intraoperative detection of residual breast cancer in breast conserving surgery. *Ann Surg Onc* 2020; 27:1854-61.