

Axillary strategies in breast cancer

Citation for published version (APA):

de Wild, S. R. (2024). *Axillary strategies in breast cancer: filling the gaps*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20240415rw>

Document status and date:

Published: 01/01/2024

DOI:

[10.26481/dis.20240415rw](https://doi.org/10.26481/dis.20240415rw)

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.

Dutch summary | Nederlandse samenvatting

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 15.000 vrouwen de diagnose invasieve borstkanker. Dit betekent dat één op de zeven vrouwen gedurende haar leven invasieve borstkanker zal ontwikkelen. Bij de diagnose borstkanker maakt het beoordelen van de regionale lymfeklieren deel uit van het diagnostisch onderzoek. Naast lichamelijk onderzoek wordt in Nederland standaard een echografie van de oksel verricht, met eventueel weefselafname middels een punctie of biopt bij verdachte okselklieren. Op basis van de resultaten van dit onderzoek wordt bepaald of een patiënt kliernegatieve (cN0) of klierpositieve (cN+) borstkanker heeft.

Over de afgelopen decennia heeft de behandeling van borstkanker grote ontwikkelingen doorgemaakt. Tot halverwege de vorige eeuw ondergingen patiënten gediagnosticeerd met borstkanker standaard een radicale mastectomie, waarin de gehele borst, borstspieren en alle okselklieren werden verwijderd. Na verloop van tijd werd deze ingrijpende procedure aangepast naar een mastectomie waarbij de borstspieren werden gespaard. In de jaren '70 werd de borstsparende operatie geïntroduceerd, die dezelfde overlevingskansen bood als een mastectomie indien de borstsparende operatie gevolgd werd door borstbestraling. Tot de jaren '90 bleef het de standaard om alle okselklieren te verwijderen om deze te beoordelen (stadiëren) op de aan- of afwezigheid van uitzaaiingen. Deze invasieve procedure, ook wel de okselklierdissectie (OKD) genoemd, kan aanzienlijke klachten geven aan de arm, zoals lymfoedeem en pijn, en zo de kwaliteit van leven van patiënten verminderen. Door de jaren heen zijn er minder invasieve procedures ontwikkeld om de okselklieren te stadiëren, om zo indien mogelijk de OKD achterwege te kunnen laten. Het doel hiervan was het verbeteren van de kwaliteit van leven met behoud van oncologische veiligheid. Als gevolg van deze ontwikkeling wordt de OKD de afgelopen decennia steeds vaker achterwege gelaten, een trend die ook wel "de-escalatie" wordt genoemd.

Naast lokale behandelingen middels chirurgie en bestraling, hebben systemische behandelingen zoals chemotherapie ook een belangrijke plaats in de behandeling van borstkanker. Waar patiënten vroeger primair geopereerd werden (direct na diagnose), eventueel gevolgd door systemische therapie, wordt systemische therapie sinds de jaren '70 ook op voorhand gegeven, voorafgaand aan de operatie. Deze zogenaamde neoadjuvante systemische therapie (NST) heeft onder andere als voordeel dat het de tumor in de borst kan verkleinen, waardoor patiënten vaker borstsparende chirurgie kunnen ondergaan. Daarnaast kan ook de oksel vaker minder invasief geopereerd worden, omdat ook hier de ziekte kan afnemen of zelfs geheel kan verdwijnen. Dit proefschrift richt zich op okselstadiëring- en behandelstrategieën bij invasieve borstkanker, zowel in

patiënten die primair geopereerd worden als in patiënten die met NST worden behandeld. Het doel is om bij te dragen aan het oplossen van enkele van de huidige kennishiaten en zo okselstrategieën verder te verbeteren voor zowel cN0 als cN+ borstkanker.

Okselstadiëring- en behandelstrategieën bij cN0 borstkanker

In cN0 borstkanker behandeld met primaire chirurgie wordt sinds de jaren '90 de oksel gestadieerd met de schildwachtklier (SWK)-procedure. Hierbij worden niet alle okselklieren verwijderd, maar alleen de klieren waar tumorcellen zich als eerste naartoe verspreiden. Indien er geen uitzaaiingen in deze klieren worden gevonden, kan de OKD achterwege worden gelaten. In geval er maximaal twee uitzaaiingen worden gevonden, dan kan de OKD ook achterwege worden gelaten als patiënten behandeld zijn met borstsparende chirurgie gevolgd door borstbestraling. **Hoofdstuk 2** biedt inzicht in de oncologische veiligheid van het weglaten van OKD en/of okselbestraling bij patiënten met cT1-2N0 borstkanker met maximaal drie uitzaaiingen in de SWK-procedure die behandeld zijn met mastectomie. In deze landelijke registratiestudie werden patiënten ingedeeld op basis van de okselbehandelstrategie die volgde na de SWK-procedure. Van de 1.090 geïnccludeerde patiënten werden 219 (20,1%) toegewezen aan de groep zonder aanvullende okselbehandeling (geen OKD en geen okselbestraling), 437 (40,1%) aan de groep met aanvullende OKD, 327 (30,0%) aan de groep met okselbestraling, en 107 (9,8%) aan de groep met aanvullende OKD gevolgd door okselbestraling. Het 5-jaars regionale recidief (RR) percentage was 1,3% in de gehele studiepopulatie. Het 5-jaars RR-percentage van de groep zonder aanvullende okselbehandeling was 2,5%, wat niet statistisch significant verschilde van de groep met aanvullende OKD (1,4%) en de groep met regionale bestraling (1,0%). Andere 5-jaars recidiefresultaten waren ook vergelijkbaar tussen de groepen. Patiënten die geen aanvullende okselbehandeling kregen waren vaak ouder, hadden gunstigere tumorkarakteristieken, en kregen minder vaak chemotherapie. Opvallend was dat zij een statistisch significant slechtere 5-jaars algehele overleving hadden, wat te wijten was aan een hoog percentage niet-kanker gerelateerde sterfgevallen. Bij sommige patiënten heeft hun geschatte lagere levensverwachting op het moment van de diagnose van borstkanker zeer waarschijnlijk bijgedragen aan het achterwege laten van okselbehandeling.

Patiënten met cN0 borstkanker kunnen in plaats van primaire chirurgie ook eerst behandeling met NST ondergaan. Na behandeling met NST worden er bij patiënten minder vaak uitzaaiingen in de SWK-procedure gevonden in vergelijking met patiënten die zijn behandeld met primaire chirurgie. Patiënten bij wie na NST geen uitzaaiingen in de okselklieren worden gevonden (ypN0) hebben een betere prognose dan patiënten bij wie na NST wel uitzaaiingen in de okselklieren worden gevonden (ypN+). Dit zou het weglaten van aanvullende okselbehandeling kunnen rechtvaardigen in geval van ypN0.

Bij patiënten met cN0-ziekte en ypN+ na NST, kan dit wijzen op chemotherapie-resistente of zelfs progressieve ziekte. Het is daarom belangrijk te kunnen voorspellen of er na NST sprake is van ypN0 of of ypN+, om zo onder- en overbehandeling zoveel mogelijk te voorkomen. In **Hoofdstuk 5** werd de prognostische waarde van de klierstatus voor en na NST beoordeeld in een landelijke cohortstudie bestaande uit 18.456 patiënten. In univariable analyses hadden patiënten met cN0 borstkanker en ypN+ een statistisch significant slechtere 5-jaars algehele overleving dan patiënten met ypN0 (85,4% versus 94,4%, respectievelijk, $p < 0,0001$). Deze bevinding werd ook in de verschillende subtypen teruggevonden. De 5-jaars algehele overleving voor de verschillende borstkanker subtypen HR+HER2-, HR+HER2+, HR-HER2+ en triple negatief was respectievelijk in de cN0ypN0-subgroep 95,9%, 97,0%, 95,7% en 90,6% en in de cN0ypN+-subgroep 89,7%, 90,4%, 73,7% en 53,6%. Deze resultaten helpen bij het beter kunnen inschatten van de prognose van patiënten en kunnen mogelijk bijdragen aan het verder vormgeven van okselbehandelstrategieën.

Okselstadiëring- en behandelstrategieën bij cN+ borstkanker

Patiënten met cN+ borstkanker worden vaak behandeld met NST. Als gevolg van NST bereikt ongeveer een derde van deze patiënten een pathologisch complete respons van de oksel (ofwel ypN0, er is geen ziekte meer aanwezig in de oksel). Aangezien ypN0 geassocieerd is met een verbeterde prognose ten opzichte van ypN+, wordt gedacht dat patiënten die ypN0 bereiken geen baat hebben bij een OKD. Om behandeling op basis van respons op NST mogelijk te maken, en dus de OKD weg te laten in geval van ypN0, werden minder invasieve okselstadiëringprocedures geïmplementeerd: de SWK-procedure, het chirurgisch verwijderen (excideren) van een gemarkeerde lymfeklier die ten tijde van diagnose een uitzaaiing bevatte (bijvoorbeeld de MARI-procedure), en 'targeted axillary dissection' (TAD), waarbij de eerste twee procedures worden gecombineerd. Met zijn superieure diagnostische nauwkeurigheid heeft TAD de minste kans op het missen van uitzaaiingen. Op dit moment ontbreken echter nog de resultaten om deze verschillende minder invasieve okselstadiëringprocedures op lange termijn uitkomsten met elkaar te kunnen vergelijken.

Targeted axillary dissection

Tegenwoordig worden in de dagelijkse praktijk verschillende TAD-procedures uitgevoerd. Deze TAD-procedures verschillen wat betreft het type definitieve marker welke gebruikt wordt voor de excisie van de gemarkeerde klier, en het tijdstip van markerplaatsing. In **Hoofdstuk 3** hebben we een systematische review uitgevoerd naar studies waarin ervaringen met TAD worden beschreven. Hierbij hebben we 51 studies met in totaal 4.512 patiënten geïnccludeerd. Zes definitieve markers werden geïdentificeerd. Ook werd het tijdstip van plaatsing van de definitieve marker geëvalueerd. Als de definitieve marker

direct in de klier werd geplaatst vóór NST, gevolgd door excisie van de klier na NST, werd dit beschouwd als een eenstapsprocedure. Als eerst een clip werd geplaatst vóór NST, en na NST de definitieve marker bij de clip werd geplaatst, werd dit gedefinieerd als een tweestapsprocedure. Het identificatiepercentage van de gemarkeerde klier tijdens de operatie varieerde van 61,5% tot 100% en van 70,8% tot 100%, voor respectievelijk de eenstaps- en tweestapsprocedures. Vanwege een gebrek aan studies van hoge kwaliteit, en door heterogeniteit tussen studies, was het niet mogelijk om de meest optimale procedure te bepalen. We bespraken de voor- en nadelen van de verschillende definitieve markers die relevant zijn om te overwegen bij het uitvoeren van TAD in de klinische praktijk. Bovendien benadrukten we een belangrijk nadeel van de tweestapsprocedure: aangezien de klier tweemaal moet worden gelokaliseerd (niet alleen tijdens de operatie zelf, maar ook voorafgaand aan de operatie om de definitieve marker te plaatsen), kan dit een negatieve invloed hebben op het vermogen om de klier te identificeren. Interessant genoeg rapporteerden slechts 19 (47,5%) van de 40 geïnccludeerde studies die een tweestapsprocedure beschreven, het identificatiepercentage van de geclipte klier op beeldvorming. In deze 19 studies varieerde het identificatiepercentage op beeldvorming na NST van 48,8% tot 100%. Als in de klinische praktijk de clip niet wordt geïdentificeerd na NST en dus de definitieve marker niet kan worden geplaatst om lokalisatie van de klier tijdens de operatie mogelijk te maken, kan dit resulteren in het moeten overgaan tot (mogelijk onnodige) OKD. Om de meest optimale TAD-procedure te bepalen, moeten zowel eenstaps- als tweestapsprocedures verder worden onderzocht in kwalitatief goede prospectieve studies, waarin bij voorkeur beide direct met elkaar worden vergeleken.

Respons-gerichte behandeling

De introductie van NST heeft niet alleen de chirurgische behandelingen beïnvloed, maar ook de bestralingsbehandelingen van de borst en okselklieren (ofwel locoregionale bestraling). Dit komt onder andere doordat patiënten steeds vaker met NST worden behandeld, terwijl de richtlijnen voor bestraling oorspronkelijk gebaseerd waren op behandeling met primaire chirurgie. Bij patiënten met cT1-2N1 borstkanker (met 1-3 verdachte lymfeklieren vóór NST) was het onduidelijk of en in hoeverre bestraling geïndiceerd was na NST. In **Hoofdstuk 4** werd de oncologische veiligheid van een vooraf gedefinieerde consensus-gebaseerde bestralingsrichtlijn gepresenteerd (RAPCHEM studie). In de RAPCHEM studie werden 838 patiënten met cT1-2N1-ziekte toegewezen aan een van de drie risicogroepen voor locoregionaal recidief (LRR) op basis van ypN-status, met bijbehorende aanbevelingen voor bestraling: geen borstwandbestraling en geen regionale bestraling in de laag-risicogroep (ypN0), alleen borst(wand)bestraling in de middelhoog-risicogroep (ypN1), en locoregionale bestraling in de hoog-risicogroep (ypN2-3). Als de studierichtlijn werd gevolgd (wat het geval was bij 64% van de patiënten), was het 5-jaars locoregionaal recidiefpercentage respectievelijk 2,3%, 1,0% en 1,4%, voor

de laag-risico-, middelhoog-risico- en hoog-risicogroep, allemaal in overeenstemming met de hypothese die van te voren was opgesteld (locoregionaal recidiefpercentage <4%). Patiënten bij wie minder of meer bestraling werd gegeven dan voorgeschreven, hadden geen statistisch significant veranderd recidief risico of algehele overleving. De uitkomsten ondersteunden de hypothese dat locoregionale bestraling kan worden weggelaten bij geselecteerde patiënten bij wie een OKD is uitgevoerd: geen borstwand bestraling en geen regionale bestraling in geval van ypN0, en geen regionale bestraling in geval van ypN1. In de multivariabele analyses voor recidiefvrij interval waren zowel de middelhoog- als de hoog-risicogroep (ypN1 en ypN2-3, respectievelijk), graad 3 en triple negatieve ziekte geassocieerd met een slechtere uitkomst. Daarom lijkt het toewijzen van patiënten aan een risicogroep op basis van ypN-status een goede basis, maar moeten tumor graad en subtype ook worden meegenomen bij het evalueren van de indicaties voor locoregionale bestraling. Bij 157 (18,7%) van de 838 geïncludeerde patiënten werd geen OKD uitgevoerd. Aangezien minder invasieve okselstadiëringsprocedures minder nauwkeurig zijn dan de OKD (deze procedures kunnen immers uitzaaiingen missen), compliceerde dit de studierichtlijn, de analyses en de interpretatie van de resultaten. Het benadrukte ook de noodzaak voor meer bewijs betreffende de waarde van de OKD en locoregionale bestraling bij cN+ borstkanker behandeld met NST, vooral wanneer minder invasieve okselstadiëringsprocedures worden gebruikt om de aanvullende okselbehandelstrategieën te bepalen.

In eerste instantie was het doel van respons-gerichte behandeling om de OKD achterwege te kunnen laten in geval van ypN0. Echter, tegenwoordig wordt de OKD ook achterwege gelaten (of vervangen door bestraling) in geval van ypN+. Tot er meer bewijs wordt geleverd, wat leidt tot (meer) consensus, worden in de dagelijkse praktijk veel verschillende stadiëring- en behandelstrategieën uitgevoerd, ook in Nederland. Dit maakte het mogelijk deze verschillende strategieën te evalueren middels een landelijke observationele studie. Daarom werd de MINIMAX registratie studie opgezet, waarvan het studieprotocol wordt beschreven in **Hoofdstuk 6**. De MINIMAX studie bestaat uit een retrospectief en een prospectief cohort, waarin zowel cN+ patiënten met ypN0 als met ypN+ worden geïncludeerd. De eindpunten zijn oncologische veiligheid en impact op kwaliteit van leven. De 5-jaars oncologische veiligheidsresultaten van het retrospectieve cohort worden momenteel geanalyseerd. In het prospectieve cohort wordt naast oncologische veiligheid, ook gekeken naar kwaliteit van leven, waarvoor patiënten vragenlijsten invullen bij aanvang (vóór NST), en één en vijf jaar na de operatie. De kwaliteit van leven-resultaten van één jaar worden halverwege 2024 verwacht. Om de huidige praktijkvariatie in Nederland in kaart te brengen, werd een enquêteonderzoek uitgevoerd onder de 35 ziekenhuizen die deelnemen aan de MINIMAX studie. De resultaten werden gepresenteerd in **Hoofdstuk 7**, en toonden een grote variatie in de

toegepaste minder invasieve okselstadiëringsprocedures, redenen om een OKD uit te voeren (direct na NST, of n.a.v. uitkomsten van de minder invasieve procedure), indicaties voor bestraling van de klieren, en in of het aantal verdachte lymfeklieren vóór NST of radiologische respons op NST werd meegenomen bij het beslissen over okselstrategieën. Interessant genoeg was er ook variatie met betrekking tot het gebruik van de klinische TNM-classificatie. Volgens het AJCC-stadiëringssysteem is de cN-status gebaseerd op de anatomische uitgebreidheid van ziekte in de klieren. Echter wordt tegenwoordig soms het aantal verdachte lymfeklieren gebruikt om de cN-status te definiëren (bijv. 1-3, of ≥ 4 verdachte lymfeklieren vóór NST, resulterend in respectievelijk cN1 of cN2), zoals normaal gesproken wordt gedaan bij het evalueren van de (y)pN-status. Dit vereist aandacht in het multidisciplinair overleg en in toekomstige studies. Een mogelijke oplossing zou zijn om de cN-status volgens de AJCC te beschrijven, gevolgd door het aantal verdachte lymfeklieren tussen haakjes (bijv. cN1(4)).

In afwachting van de resultaten van de MINIMAX-studie, is er vooralsnog beperkt maar wel toenemend bewijs beschikbaar met betrekking tot de oncologische veiligheid van respons-gerichte behandeling op basis van minder invasieve okselstadiëringsprocedures. Studies hebben laten zien dat de omvang van restziekte in de klieren en het effect ervan op de algehele overleving varieert per subtype. De waarde van locoregionale behandeling met betrekking tot het verbeteren van de prognose moet verder worden onderzocht. Het is onduidelijk of en in hoeverre het type minder invasieve okselstadiëringsprocedure de oncologische uitkomsten en de impact op de kwaliteit van leven van respons-gerichte behandeling beïnvloedt. Terugkomend op **Hoofdstuk 5**, was het negatieve effect van restziekte op de 5-jaars algehele overleving ook in cN+ borstkanker aanwezig in alle subtypen, en eveneens het meest duidelijk bij HR-HER2+ en triple negatieve ziekte. Deze resultaten helpen ook in deze groep patiënten om de prognose beter in te kunnen schatten en kunnen bijdragen aan (onderzoek naar) het verder vormgeven van meest optimale okselbehandelstrategieën.

Kwaliteit van leven

Met de verbetering van de overleving van borstkanker is de kwaliteit van leven steeds belangrijker geworden. Het wordt verwacht dat ook in patiënten met cN+ ziekte behandeld met NST het weglaten van de OKD de postoperatieve morbiditeit zal doen verminderen. Echter, in deze patiënten wordt de OKD nu vaak vervangen door okselbestraling. Bovendien kan lymfedrainage veranderd zijn als gevolg van de respons op systemische therapie. Het is onduidelijk in hoeverre deze aspecten van invloed zijn op morbiditeit en kwaliteit van leven. Ondertussen zijn verschillende niet-behandeling gerelateerde factoren geïdentificeerd die geassocieerd zijn met kwaliteit van leven. Na eerder onderzoek bij de algemene bevolking, is de relatie tussen persoonlijkheid en

kwaliteit van leven onderzocht bij patiënten met borstkanker in de systematische review in **Hoofdstuk 8**. Twaalf studies met 2.729 patiënten werden geïncludeerd, en er werd een klein tot matig effect van persoonlijkheid op kwaliteit van leven gevonden, wat varieerde afhankelijk van het type persoonlijkheidstrekk en het domein van kwaliteit van leven dat werd beoordeeld. Het effect was het meest duidelijk tussen de persoonlijkheidstrekken 'optimisme' en 'angst', en de psychosociale domeinen van kwaliteit van leven. De resultaten tonen het belang van het meenemen van persoonlijkheid in toekomstige studies omtrent kwaliteit van leven. Dit werd al gedaan in de MINIMAX studie, om zo toekomstige analyses te optimaliseren.