

# De-escalating management of primary and locally recurrent breast cancer

## Citation for published version (APA):

Poodt, IGM. (2019). *De-escalating management of primary and locally recurrent breast cancer*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20191101ip>

## Document status and date:

Published: 01/11/2019

## DOI:

[10.26481/dis.20191101ip](https://doi.org/10.26481/dis.20191101ip)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

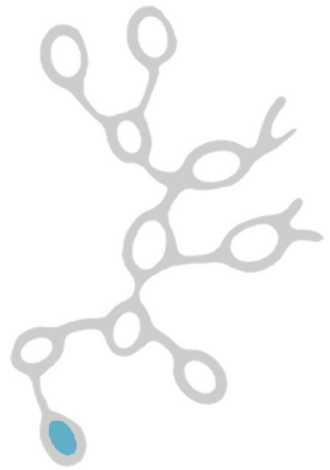
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Chapter 10

**Summary, discussion and recommendations**



## Summary, discussion and recommendations

The objective of this thesis was to explore the de-escalation of axillary management in primary and recurrent breast cancer. The first part presents trends of de-escalation of axillary surgery in primary breast cancer patients in the Netherlands and reports on the impact of these trends on the administration of systemic therapy. Furthermore, the impact on survival of incomplete nodal staging in elderly is reported. The second part relates to the use of different imaging modalities for pre-operative staging patients with ipsilateral recurrent breast cancer and explores the prognostic impact of repeat sentinel lymph node biopsy (rSLNB) in patients with ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR). All findings of this thesis are summarized and discussed in the following chapter.

### Part I: De-escalation of axillary management in de the primary setting

Axillary lymph node management has changed dramatically in the past decades,<sup>1</sup> mostly due to prior research questioning the extent of axillary surgery for early stage breast cancer; i.e. the NSABP B-04,<sup>2</sup> ACOSOG-Z0011,<sup>3</sup> IBCSG 23-01,<sup>4</sup> OTOASOR trial<sup>5</sup> and AMAROS trial.<sup>6</sup> At first, the NSABP B-04 (accrual 1971-1974, published 2002) revealed after 25 years follow up, that the performance of a delayed axillary lymph node dissection (ALND) in case of occult positive lymph nodes, did not affect survival in, clinical node negative, primary breast cancer patients treated without systemic treatment or radiotherapy.<sup>2</sup> More recently, the ACOSOG-Z0011 trial (accrual 1999–2004, published 2011), exposed that completion ALND (cALND) could be safely omitted in cT1-2 clinically node negative breast cancer patient with a maximum of two positive sentinel lymph nodes (SLNs), if treated with breast conserving therapy (BCT) and adjuvant systemic therapy.<sup>3,7</sup> Furthermore, the IBCSG 23-01 (accrual 2001-2010, published 2014) revealed that cALND could be safely avoided in patients with sentinel node (SN)-micro metastasis and treated with mastectomy (4.9%) or BCT.<sup>4,8</sup> Exploring the oncological safety of axillary irradiation, the OTOASOR trial (accrual 2002-2009, published 2013), found in early stage breast cancer patients, cT <3 cm, pN1(SN), treated with BCT or mastectomy (16% of patients), and treated with cALND compared with regional nodal irradiation, no difference in the risk of axillary failure.<sup>5,9</sup> The AMAROS trial (accrual 2001-2010, published 2014) revealed no additional benefit of cALND compared with axillary radiotherapy in cT1-2N0 breast cancer patients with 1 to 2 (and 5% >2) positive sentinel lymph nodes, treated with BCT or mastectomy (18% of patients).<sup>6</sup>

To explore the impact of the aforementioned trials, the first study in this thesis (**chapter 2**) described trends in axillary management in 37,520 patients diagnosed with cT1-4N0M0 invasive, primary, breast cancer between 2011 and 2015 in the Netherlands. This study showed a trend towards less extensive axillary surgery, illustrated by an overall increase of sentinel lymph node biopsy from 72% to 93%, and

decrease in the use of cALND from 75% to 17% in cT1-2N0 SN-positive patients. These trends reflected the implementation of previously mentioned randomized trials in the Netherlands, and thereby confirm the de-escalation of axillary surgery in the primary setting.<sup>10</sup> However, variations in patterns of care in axillary surgery between different types of hospitals in the Netherlands were noticed, revealing the presence of early and late adopters. While no randomized trials were published to justify less extensive therapy in cT3-4 SN-positive patients, cALND was also selectively omitted in this group of patients.<sup>10</sup> Since it was not yet clear whether or not a cALND could be omitted in primary breast cancer patients with SN-macro metastasis, undergoing a mastectomy (and thus were not irradiated to the axilla), the BOOG-2013-07 was initiated.<sup>11</sup> Because of slow accrual, the study was closed prematurely. It seems that clinical practice had caught up with science and the omission of ALND was already implemented in clinical practice. A reduction in the percentage of cALND in patients treated with mastectomy was observed in our study. These results reflect the confidence of physicians in the concept that not every positive axillary lymph node will develop into clinically detectable axillary disease.<sup>2,3</sup> Further data must determine, whether the conservative axillary surgery approach in cT3-4 patients in patient treated with mastectomy was expeditiousness. For patients with clinically node positive disease extensive axillary treatment was often still indicated in order to provide regional oncological control. An ALND was routinely performed in all clinical node positive patients, also in those patients treated with neoadjuvant systemic therapy (NST), irrespective of the axillary response to NST. Increased use of NST, resulted in significant number of patients with axillary pathologic complete response and urges the need for also a less invasive procedure for axillary staging after NST.<sup>12</sup> A wide variation of less invasive staging procedures, such as SLNB, removal of a marked axillary lymph node with radioactive iodine seed (MARI), or a combination of these two procedures (e.g. targeted axillary dissection) have been merged in clinical practice. A review from Simons and colleagues reported that axillary staging by a combination procedure consisting of SLNB and excision of a pre-NST marked positive lymph node (MARI) appeared to be the most accurate for axillary staging after NST.<sup>12</sup>

The increased use of adjuvant therapy like regional irradiation, chemo(-immuno) therapy, and/or hormonal therapy, also played a significant role in the shift to a more conservative approach of the axilla. The presence of axillary lymph node metastases used to be an important prognostic factor for the administration of adjuvant treatments. In the Dutch Breast Cancer Guidelines, adjuvant chemotherapy was recommended for all patients (<70 years) with lymph node positive tumors. However, more recent internal guidelines (St. Gallen) recommended adjuvant chemotherapy for hormone receptor positive, HER2-negative tumor (i.e. luminal A-like phenotype), only in case of more than three metastatic lymph nodes. A cALND may detect additional nodal involvement that upstages the pathologic nodal status and according to the guidelines, could thus influence systemic treatment. A point of discussion regarding the

de-escalation of axillary surgery is the lack of information on the extent of nodal involvement. Axillary nodal involvement has always been an important factor for tumor staging, tailoring adjuvant chemotherapy plans and an important predictor for breast cancer recurrence.<sup>13</sup> Loss of information regarding the total axillary tumor burden could thus lead to difficulties regarding these topics. Some hypothesized that the knowledge on the SN tumor burden would be enough in clinical decision-making for adjuvant chemotherapy in clinically node negative patients.<sup>14</sup> However, others assumed that SN-positive patients treated without extensive axillary surgery should be treated with adjuvant chemotherapy, in order to manage possible occult metastases in the remaining axillary lymph nodes.<sup>15</sup> In **Chapter 3**, exploring the impact of omitting cALND in sentinel node positive patients (n=4331) on the administration of adjuvant chemo-(immuno)therapy, 57% of patients treated with SLNB alone received chemo-(immuno)therapy, compared with 75% of patients treated with cALND.<sup>16</sup> Even after adjustment for potential confounding factors like patient age, lymph nodal status (pN1 and  $\geq$ pN2) and the hormone receptor (HR)-status, the performance of cALND had a positive impact on the administration of adjuvant chemo-(immuno)therapy.<sup>16</sup> Intriguingly, not the extent of nodal involvement, but the performance of cALND by itself had a great impact on the administration of adjuvant chemo-(immuno)therapy. It is debatable that treatment choices were not solely based on guidelines, but also influenced by patients and physicians' opinions regarding comorbidities, fragility, and health related quality of life. Since the administration of adjuvant chemo-(immuno)therapy was not only based on the lymph nodal status (pN1 or  $\geq$ pN2), the discussion regarding loss of information on the final axillary tumor burden seems less important.

In the past decades, the use of adjuvant chemotherapy has considerably improved the prognosis of breast cancer patients.<sup>17</sup> Though, there is also a growing awareness that not all breast cancer patients, especially estrogen receptor positive patients, derive benefit from chemotherapy.<sup>18</sup> Furthermore, toxicity of systemic therapies, warrant an effective use indeed.<sup>19</sup> The standard administration of adjuvant chemotherapy increases the risk of overtreatment as the threshold to use chemotherapy is hard to determine.<sup>20</sup> In addition to the already known prognostic information of several patient and tumor factors, gene expression profiles were developed and investigated. The Dutch Breast Cancer Guideline presented in 2012, suggested that the use of gene expressing profiling in patients who benefited from chemotherapy was uncertain based on traditional prognostic factors.<sup>20</sup>

In **chapter 3**, we described a decrease in the administration of adjuvant chemo (-immuno) from 68% to 55% between 2011 and 2015 in the Netherlands. Possibly, due to the emerge of molecular biomarkers with powerful prognostic and predictive capacities as well as gene-expressing profiling techniques as forecasters for clinical decision making.<sup>15</sup> Unfortunately, in **chapter 3** information was missing regarding the

use of gene-expression profiling. Schreuder and colleagues did investigated the use of gene-expressing profiling in the Netherlands and presented that only 7.5% of high risk patients ( among other things, all patients with metastatic lymph node involvement) received gene expressing profiling in the period 2011-2014.<sup>20</sup> Among those high-risk patients, half were node positive and only 6.0% of the node positive patients received gene expressing profiling. Metastatic lymph node involvement was independently associated with an increased risk of chemotherapy administration in clinical high-risk patients with a low-risk gene expressing profile.

In the elderly breast cancer patient physicians already refrained from extensive axillary therapy, due to patient preferences, reduced health status, fragility and comorbidities.<sup>21,22</sup> Since elderly patients are often excluded from clinical trials,<sup>23,24</sup> little evidence on the impact of such conservative treatments in the elderly population have been reported. The study presented in **Chapter 4**, compared in a cohort of primary elderly ( $\geq 75$  years) breast cancer patients; a group who received cALND in case of a positive SLN or who underwent ALND directly; and with a group of elderly who underwent no axillary staging procedures at all (no SLNB nor (c)ALND) or who received no cALND after a positive-SN (deviating from the standard axillary management those days (2001-2008)).<sup>25</sup> The last group was considered to be the “incomplete staging group”. Comparing those groups, this study showed no apparent impact of an “incomplete staging” on regional control and 10-year overall survival of elderly patients.<sup>25</sup> Since most of the patients died from non-breast-cancer-related causes, elderly patients might be a group of patients for whom the assumed benefits of surgical treatment of the axilla do not outweigh the burden. Presently, omitting such cALND, had become standard of care in selected primary breast cancer patients; as we presented earlier with the increasing trend of omitting cALND in selected SN-positive patients.<sup>10</sup> However, in the period the participating patients were treated (2001-2008), omitting cALND after a positive-SN was inconceivable. The extrapolation of the concept of no axillary staging in the elderly patient, now has been subject of several trials in a larger group of breast cancer patients. Following the de-escalating trend in axillary primary management, interest is raised in omitting all axillary surgical treatments,<sup>26</sup> thereby sparing patients the morbidity related to axillary surgery and minimizing the impact of those treatments on the qualitative of life of breast cancer survivors. The SOUND, POSNOC and BOOG 2013-08 trials are currently exploring differences in outcome between patients staged with SLNB compared to no axillary surgery at all. The study results must be awaited.<sup>27-29</sup>

## Part II: Preoperative staging and de-escalation of axillary management in patients with ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR)

Within 10-years, approximately 2-5% of all primary breast cancer patients will experience an IBTR.<sup>30,31</sup> New challenges belie the distinction of IBTR into true local recurrences and new ipsilateral primary tumors. Studies showed that patients with new primary tumors generally have a favorable long-term prognosis.<sup>32</sup> Therapeutic decisions

regarding systemic therapy in new primaries, could thus be similar to those used for patients with primary breast cancers. The distinction between new primaries and true recurrences may thus have important implications for the clinical management of patients with IBTR. However, accurate methods establishing the type of IBTR have proven difficult to reproduce<sup>33</sup> and to date no consensus exist regarding the best method to differentiate.

In patients with IBTR, the detection and if present, the extent of distant metastases determines the curative or palliative intent of treatment.<sup>34</sup> Therefore, adequate preoperative staging seems to be imperative for optimal treatment planning. Synchronous distant metastases are reported in up to 15-30% of patients with an IBTR and up to 35% of patients with isolated lymph node recurrence.<sup>35</sup> Factors found to be associated with the presence of synchronous metastases are the TNM stage of the primary tumor, with patients with more advanced stages having a higher risk,<sup>36</sup> and the type of locoregional recurrence, with patients with lymph node recurrences having a higher risk compared to patients with IBTR.<sup>35</sup>

In the last decades, besides conventional imaging techniques, <sup>18</sup>F-FDG PET-CT has been shown to have a potential role in staging of IBTR patients. **Chapter 5** assessed the use of different imaging modalities over time and investigated the long term impact of a specific preoperative staging procedure on the development of distant recurrences in patients diagnosed with IBTR. It was hypothesized when a staging method would be more sensitive, less occult metastases would develop to overt clinical metastases. Of all patients, 46.3% were preoperatively staged with conventional imaging, 19.8% with <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, and 33.9% received no preoperative imaging at all. This wide spectrum in the use of conventional imaging, <sup>18</sup>F-FDG PET-CT or no imaging at all to stage IBTR patients in the Netherlands, revealed a lack of concordance in guidelines. Over time, the use of <sup>18</sup>F-FDG PET-CT increased from 7% to 25%, reflecting the confidence of physicians in the use of <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, even though the clinical role of <sup>18</sup>F-FDG PET-CT remains controversial,<sup>37</sup> since there is no evidence of the impact of <sup>18</sup>F-FDG PET-CT on patients' outcomes.

Conventional imaging modalities have shown to be less sensitive and specific than <sup>18</sup>F-FDG PET-CT.<sup>38,39</sup> Theoretically, occult metastases could be present at time of diagnosis of IBTR, though too small for detection on conventional imaging modalities. Staging using a more sensitive staging strategy, i.e. <sup>18</sup>F-FDG PET-CT could prevent false negative outcomes, by detecting otherwise occult distant metastases. Synchronous occult metastases missed at time of IBTR could continue to grow and could become clinical overt during follow-up. Thereby, <sup>18</sup>F-FDG PET-CT is deemed to be especially valuable in the detection of extra-axillary nodal metastases.<sup>38,39</sup> In **chapter 5** however, no difference in the likelihood of, and time to, developing distant recurrences after curative treatment of IBTR, according to the distant staging strategy used at time of IBTR, was observed. Furthermore, patients screened with conventional imaging had a

6-year regional recurrence free rate of 96.4%, compared to 96.2% and 95.3% for patients with no imaging and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT, respectively. Therefore, a preferred distant screening strategy could not be recommended. Further studies are needed to define the long term consequences of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT in preoperative stage patients with IBTR and to create consensus in guidelines. A randomized controlled trial comparing patients staged with conventional imaging versus patients staged with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT versus patients not staged at all would be preferable. However, such a trial would most probably be underpowered because of the low incidence of IBTR, and distant recurrences after IBTR.

The management of the lymph nodes in patients with IBTR is not standardized and largely not addressed by current guidelines.<sup>40</sup> Historically, the performance of an ipsilateral ALND was a standard procedure in all patients with IBTR, aiming to achieve maximum regional disease control. Fortunately, in the recurrent setting the de-escalation of axillary management has also been an ongoing trend. The rationale of performing a standard ipsilateral ALND has become questionable for several reasons. First, the prognostic impact of the nodal status at time of IBTR is unclear. Second, the staging accuracy of ipsilateral ALND is debatable, since aberrant lymphatic drainage patterns are reported frequently in IBTR patients.<sup>41</sup> Last, exposing patients with IBTR to the risks of morbidity associated with ALND is disputed. Several studies have evaluated the concept of rSLNB in patients with IBTR and an increased number of patients with IBTR have undergone this procedure. The feasibility of rSLNB has been confirmed in the Dutch nationwide “Sentinel Node And Recurrent Breast cancer (SNARB)” registration study, which is the largest study regarding this subject, so far (N=536).<sup>41,42</sup> A rSLN was identified in 62.1% of the patients and appeared to be tumor-negative in 80.1%, justifying the omission of a completion ALND and sparing those patients’ related morbidity.<sup>41</sup> Extra-axillary SLNs or aberrant SLNs were reported in 54.1% of patients with successful surgical harvested rSLN, nodes whom would not be noticed with a standard ipsilateral ALND. Furthermore, the rSLNB appeared to have a role in tailoring adjuvant treatment plans.<sup>41,43</sup> Though, the impact of the outcome of rSLNB on regional recurrence and overall survival of IBTR patients remained unclear until recently. For rSLNB to become an equivalent standard of care in the IBTR setting, it was imperative to ensure a high regional disease control and to investigate the impact of rSLNB on prognosis.

At first, an up to date systematic review was conducted to identify all current knowledge on rSLNB in patients with IBTR (**Chapter 6**). A rSLNB was successfully identified in 64% of the patients, and this rate was significantly higher for patients previous treated with SLNB alone compared to those who previous underwent ALND.<sup>44</sup> With a negative predictive value of 96.5% rSLNB seemed to be highly specific. Unfortunately, the included studies revealed too little data to elucidate the prognostic value of rSLNB. The safety in terms of regional disease control after rSLNB was still



unclear. Hence, follow-up data of all the SNARB patients were collected. **Chapter 7** revealed a 5-year risk of developing regional recurrences after a negative rSLNB in patients treated without subsequent ALND of 4.6%. Only 1% of these regional recurrences were located in the ipsilateral axilla.<sup>45</sup> During the introduction of SLNB in the primary setting, an ipsilateral axillary recurrence rate of 5% was accepted to replace cALND by SLNB as a standard axillary staging tool.<sup>46</sup> Analogous to these rates, it seems acceptable that the 1.0% reported in **chapter 7** herein justified the replacement of an ipsilateral ALND by rSLNB in case of clinically node-negative recurrent disease.

IBTR patients have a higher risk of non-visualization of sentinel nodes and/or no successful surgical harvesting of sentinel nodes, due to previous treatments. As reported in **chapter 6**, a rSLN was harvested in approximately 64% of the IBTR patients.<sup>44</sup> For the remaining patients the rSLNB procedure was unsuccessful, which meant that no sentinel lymph node could be harvested. One could speculate that in patients with unsuccessful rSLNB, positive sentinel nodes may have been left behind which could develop into clinically detectable diseases. **Chapter 8** revealed a 5-year regional recurrence rate of only 3.7% in patients with such unsuccessful rSLNB treated without completion ALND. A quite similar rate compared with the 4.6% found in the group of patients with successfully harvested negative rSLNs,<sup>46</sup> signifying no need for additional treatment of the axilla after an unsuccessful rSLNB. Present results fuel the discussion on the impact of any surgical axillary staging method in patients with IBTR. Recently, Ugras and colleagues, already questioned whether axillary staging with rSLNB was even worthwhile. They found a comparable regional recurrence rate between patients staged with rSLNB and patients with no axillary staging.<sup>47</sup> The low regional recurrence rate in patients with unsuccessful rSLNB is in line with the results presented by Ugras and co-workers. Furthermore, with improving non-invasive diagnostic options as <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, the rationale seems to be even more questionable. Since no studies reported on the risk of distant recurrences and the impact of rSLNB on prognosis in patients with IBTR, it was speculated that rSLNB in clinically node negative IBTR patients might be of limited value. **Chapter 9** showed a 5-year distant recurrence free survival of 84% in patients with IBTR. Prognosis was significantly worse for patients with an interval of less than 2 years between primary treatment and IBTR, a triple-negative IBTR and absence of adjuvant chemotherapy following IBTR. Moreover, no differences were found on the regional and distant recurrences rate comparing patients with a tumor positive, tumor negative or unsuccessful rSLNB. The outcome of the rSLNB procedure appeared to have minor impact on the prognosis, and therefore the value of performing rSLNB in clinically node negative IBTR patients might be disputed overall.

Still others consider rSLNB as a regional therapeutic procedure, since removal of the SN(s) could possibly prevent regional recurrences. The SNARB study did not include patients with no axillary surgical staging attempt at the time of IBTR and therefore the therapeutic impact of rSLNB could only be estimated from other observational studies.

As reported in **Chapter 9**, the calculated therapeutic impact yielded only 2%. In other words, 100 rSLNBs have to be performed to prevent two regional recurrences. It is debatable whether the standard performance of a rSLNB is justified with these numbers. As mentioned before, Ugras and colleagues already compared a group of IBTR patients with rSLNB with a group of IBTR patients with no axillary staging and found no differences in axillary recurrences rate between both groups.<sup>47</sup> In the primary setting, several studies comparing cALND with SLNB alone reported that pathologically involved lymph nodes were found in 27-39% of patients undergoing ALND,<sup>3,6,9</sup> while no difference was found in the axillary recurrence rate between both groups. Apparently, only a limited part of all axillary involved lymph nodes have the potential to cause regional problems, which appears to be the same in the recurrent setting. Furthermore, adjuvant systemic therapy and whole breast radiotherapy are factors that most likely diminish the risk that possible metastases left in situ will develop into clinically detectable lymph nodes.

A randomized controlled trial comparing patients treated with rSLNB versus patients treated without any axillary interventions would be preferable to identify the impact. However, as a randomized controlled trial is not feasible due to the low incidence of IBTR and recurrences after IBTR, it is reassuring that the SNARB study is the largest study published to date on the prognostic impact of rSLNB in clinically node negative patients.

The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) trial revealed in two reports for node-positive and node-negative primary disease, all undergoing ALND, the overall survival rates after IBTR.<sup>48,49</sup> However, the treatment strategies used after IBTR, including axillary management, were not described. The reported 5-year mortality risk after IBTR for primary node-negative and node-positive patients of 33% and 49%,<sup>48,49</sup> respectively, justified the use of systemic therapy for all patients with locoregional recurrence regardless of their nodal status at that time.<sup>47</sup> The CALOR trial underlined this statement and revealed that the use of adjuvant chemotherapy in all IBTR patient is supported, especially in the ER-negative subgroup.<sup>50</sup> Since the result of rSLNB did not have a prognostic value, a rSLNB will probably not change the indication for adjuvant systemic therapy.

Another subject for debate is the differentiation of IBTRs into “true” recurrences or new primary tumors in which the latter appeared to have a better survival rate.<sup>32,51</sup> A new primary tumor could be regarded as a primary breast cancer tumor, treated as such and therefore having a great impact on clinical decision making. The distinction could be made based on tumor characteristics, such as tumor type, disease free interval, location, involved margins after primary surgery and receptor status. Others use molecular analysis to investigate the clonality between the primary tumor and IBTR.<sup>33</sup> Accurate methods establishing the type of IBTR have been proven difficult to reproduce.<sup>33</sup> To date no consensus exist regarding the best method to differentiate.

Furthermore, studies comparing recurrence free survival between true recurrences and new primaries are lacking.

## Conclusion and recommendations

The main aim of this thesis was to describe the de-escalation of axillary management in the primary and recurrent setting of breast cancer, thereby diminishing the risk for complications, while maintaining regional control and overall survival. The role of surgery in breast cancer treatment and axillary management has changed and over the years extensive axillary surgery has gradually been replaced by less invasive techniques such as the sentinel lymph node procedure. SN-positive patients treated with cALND showed a higher independent probability for receiving adjuvant chemo (-immuno) therapy compared to patients treated with SLNB only. For elderly patients (75 years or older), the omission of any axillary staging or the omission of cALND after a positive SLNB had no apparent impact on regional control and 10-year overall survival. Hence, ALND is no longer the standard approach for the management of all breast cancer patients with metastases in the SLNs. Further research is needed to explore the need for extensive surgery in the axilla of patients with high stage disease (cT3-4N0) and in clinically node-positive patients. Perhaps there will be an even greater role for (neo)-adjuvant systemic therapies and radiotherapy to control locoregional disease. The axillary nodal status has been shown to be the most important prognostic factor in primary breast cancer, but molecular biomarkers with prognostic and predictive capacity have an emerging role in clinical decision making.<sup>15</sup>

Subsequent to changes in the primary setting, the axillary management of patients with IBTR changed and the concept of a repeat SLNB was implemented in the recurrent setting. A systematic review revealed an identification rate of 64% for rSLNB and with a negative predictive value of 96.5% rSLNB appeared to be highly specific. Furthermore, the risk of developing regional recurrence after negative rSLNB was low, supporting the safety of rSLNB. For patients with an unsuccessful rSLNB, there was no need for additional surgical treatment, since the regional recurrence risk is negligible. The overall distant recurrence free survival rate for all the SNARB patients was 84.2%. An interval of less than two years between primary breast cancer treatment and ipsilateral recurrence, a triple-negative IBTR and absence of adjuvant chemotherapy after IBTR were independently associated with poor distant recurrence-free survival. The association between the outcome of rSLNB (positive rSLN, negative rSLN or unsuccessful rSLNB) and distant-recurrence free survival was not statistically significant. Further, it seems to be useful to stage all patients diagnosed with IBTR for distant metastases, though no preference was found to stage with conventional imaging or <sup>18</sup>F-FDG PET-CT.

In conclusion, this thesis confirmed the de-escalation of axillary management in the primary and recurrent setting. The nationwide SNARB study confirmed the feasibility, validity and safety of repeated SLNB in case of locally recurrent breast cancer and thereby eliminated the need for ALND and its associated morbidity. Minimizing the risk of severe morbidity related to extensive surgery, and improving the quality of life of breast cancer survivors. Going forward, since the outcome of rSLNB was not an important prognostic factor for distant recurrence, its value as staging tool seems disputable. In our opinion, these results warrant a change in the axillary management of patients with IBTR; to certainly withdraw from ALND and to consider that rSLNB is of limited value, if any.

### *Future perspectives*

This thesis provides a next step towards less extensive axillary surgery for breast cancer patients. Although SLNB is a minimally invasive procedure it is still associated with some morbidity, including a 5-year risk of lymphedema up to 5%.<sup>52</sup> Against the background of improvements in breast cancer survival and the substantial reduction in the extent of axillary node surgery, the value of any surgical intervention of the axilla in primary as well as in IBTR patients is argued. In this era dominated by a growing knowledge of tumor biology, molecular biomarkers, gene expressing profiling techniques, non-invasive diagnostic options and effective adjuvant therapies, the role for axillary surgery either as a therapeutic and/or as a staging procedure is further decreasing.

Eligibility for adjuvant systemic therapy is increasingly based on the primary tumor biomarkers, and not solely on the nodal status.<sup>15</sup> In the primary setting results have to be awaited from the SOUND, POSNOC and BOOG 2013-08 trials.<sup>27-29</sup> The results of these trials will influence the perceptions on the value and purpose of SLNB. Further research in molecular biology and genetics, as well as the development of highly accurate non-invasive techniques such as imaging guided treatments, will change the future status of cancer treatment and ultimately that of breast cancer surgery. Research on these topics are encouraging and will potentially further minimize axillary surgery to the extent that in the future axillary surgery might only be considered for patients with regional failure after non-surgical management of the regional lymph nodes. In doing so, axillary surgery might become the adjuvant treatment of axillary management in general.

A reliable categorization between true recurrences and *de novo* transformation can be of great value since these new primary tumors may be regarded as primary tumors and therefore be treated as such. In the future, it could be useful to include determination of tumor characteristics and for instance molecular analysis to investigate the clonality between tumors<sup>53</sup> (i.e. LOH-comparison) in the evaluation of IBTR patients.

Following the de-escalating trend in the management of breast cancer, questions were raised regarding the surgical standard of a salvage mastectomy for all patients with an IBTR, previously treated with BCT. In the primary treatment setting, the inferiority of mastectomy compared with BCT, regarding cosmesis, perioperative risks and quality of life, has been evaluated extensively.<sup>54,55</sup> With the improved survival of patients with IBTR, attention is warranted regarding these topics in patients with IBTR as well. Now, approaches that use repeated lumpectomy and repeated partial breast radiation are emerging. Several options have been lightly investigated such as repeated lumpectomy alone, or followed by, whole-breast external beam re-irradiation, partial breast re-irradiation, e.g. external partial irradiation, brachytherapy or intra-operative radiotherapy. Walstra and colleagues, presented in a systematic review that repeated lumpectomy with or without radiotherapy seemed to be a reasonable alternative to salvage mastectomy in selected patients with IBTR.<sup>56</sup> The oncological safety of this approach in terms of local control and overall survival seemed to improve with the addition of radiotherapy to repeated lumpectomy, without causing an unacceptable toxicity or worse cosmetic outcome.<sup>56</sup> Furthermore, several advantages of intraoperative radiotherapy (IORT) over external beam were presented regarding patients' convenience, quality of life, cosmesis, and oncoplastic treatment options.<sup>56</sup> Hence, following the trend of de-escalating management in breast cancer, future treatment strategies for patients with IBTR may include repeated lumpectomy with IORT.

Quality of life, shared decision making and less invasive techniques are now key values in axillary and breast management. Therefore, all (IBTR) patients should be discussed in a multi-disciplinary tumor board meeting to individualize treatment based on the expected risk-benefit of axillary staging.

## References

1. Rescigno J, Zampell JC, Axelrod D. Patterns of axillary surgical care for breast cancer in the era of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:687-696.
2. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-575.
3. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-575.
4. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305.
5. Savolt A, Polgar C, Musonda P, et al. Does the result of completion axillary lymph node dissection influence the recommendation for adjuvant treatment in sentinel lymph node-positive patients? *Clin Breast Cancer* 2013;13:364-370
6. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-1310.
7. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:918-926.
8. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1385-1393.
9. Savolt A, Peley G, Polgar C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43:672-679.
10. Poodt IGM, Spronk PER, Vugts G, et al. Trends on Axillary Surgery in Nondistant Metastatic Breast Cancer Patients Treated Between 2011 and 2015: A Dutch Population-based Study in the ACOSOG-Z0011 and AMAROS Era. *Ann Surg* 2018;268:1084-1090.
11. van Roozendaal LM, de Wilt JH, van Dalen T, et al. The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07). *BMC Cancer* 2015;15:610.
12. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, et al. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019;269:432-442.
13. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187.
14. Ponzzone R, Ruatta F, Gatti M, et al. Omission of axillary dissection after a positive sentinel lymph-node: Implications in the multidisciplinary treatment of operable breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;48:1-7.
15. Jatoi I, Benson JR, Toi M. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. *Lancet Oncol* 2016;17: e430-e441.
16. Poodt IGM, Rots ML, Vugts G, et al. The administration of adjuvant chemo(-immuno) therapy in the post ACOSOG-Z0011 era; a population based study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1151-1156.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
18. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-3734.
19. Beisecker A, Cook MR, Ashworth J, et al. Side effects of adjuvant chemotherapy: perceptions of node-negative breast cancer patients. *Psychooncology* 1997;6:85-93.

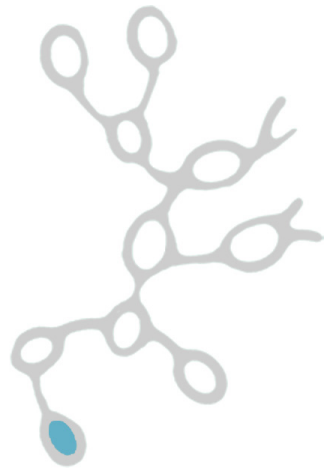
20. Schreuder K, Kuijter A, Rutgers EJT, et al. Impact of gene-expression profiling in patients with early breast cancer when applied outside the guideline directed indication area. *Eur J Cancer* 2017;84:270-277.
21. Velanovich V, Gabel M, Walker EM, et al. Causes for the undertreatment of elderly breast cancer patients: tailoring treatments to individual patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:8-13.
22. Wyld L, Garg DK, Kumar ID, et al. Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. *Br J Cancer* 2004;90:1486-1491.
23. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012;13:e148-160.
24. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007;8:1101-1115.
25. Poodt IGM, Schipper RJ, Vugts G, et al. The rationale for and long-term outcome of incomplete axillary staging in elderly women with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1714-1719.
26. Martelli G, Boracchi P, Orenti A, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older T1N0 breast cancer patients: 15-year results of trial and out-trial patients. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:805-812.
27. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSound). *Breast* 2012;21:678-681.
28. Goyal A, Dodwell D: POSNOC. A Randomised Trial Looking at Axillary Treatment in Women with One or Two Sentinel Nodes with Macrometastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27:692-695.
29. van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer* 2017;17:459.
30. Geurts YM, Witteveen A, Bretveld R, et al. Patterns and predictors of first and subsequent recurrence in women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:709-720.
31. Bosma SC, van der Leij F, van Werkhoven E, et al. Very low local recurrence rates after breast-conserving therapy: analysis of 8485 patients treated over a 28-year period. *Breast Cancer Res Treat* 2016;156:391-400.
32. Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002;95:2059-2067.
33. McGrath S, Antonucci J, Goldstein N, et al. Long-term patterns of in-breast failure in patients with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy: a molecular based clonality evaluation. *Am J Clin Oncol* 2010;33:17-22.
34. Trovo M, Furlan C, Polesel J, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol* 2018;126:177-180.
35. Neuman HB, Schumacher JR, Francescatti AB, et al. Risk of Synchronous Distant Recurrence at Time of Locoregional Recurrence in Patients With Stage II and III Breast Cancer (AFT-01). *J Clin Oncol* 2018;36:975-980.
36. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-3636.
37. Krammer J, Schnitzer A, Kaiser CG, et al. (18) F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients - Is there a relevant impact on treatment planning compared to conventional staging modalities? *Eur Radiol* 2015;25:2460-2469.
38. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3516-3523.
39. Jager JJ, Keymeulen K, Beets-Tan RG, et al. FDG-PET-CT for staging of high-risk breast cancer patients reduces the number of further examinations: A pilot study. *Acta Oncol* 2010;49:185-191.
40. Derckx F, Maaskant-Braat AJ, van der Sangen MJ, et al. Staging and management of axillary lymph nodes in patients with local recurrence in the breast or chest wall after a previous negative sentinel node procedure. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:646-651.
41. Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, et al. Repeat sentinel node biopsy should be considered in patients with locally recurrent breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153:549-556.
42. Maaskant-Braat AJ, Roumen RM, Voogd AC, et al. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB): results of a nationwide registration study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:620-626.

43. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, et al. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:13-20.
44. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, et al. Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence: A Systematic Review of the Results and Impact on Prognosis. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1329-1339.
45. Poodt IGM, Vugts G, Maaskant-Braat AJG, et al. Risk of Regional Recurrence After Negative Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1312-1321.
46. de Kanter AY, Menke-Pluymers MM, Wouters MW, et al. 5-Year follow-up of sentinel node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:282-286.
47. Ugras S, Matsen C, Eaton A, et al. Reoperative Sentinel Lymph Node Biopsy is Feasible for Locally Recurrent Breast Cancer, But is it Worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2016;23:744-748.
48. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2466-2473.
49. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24:2028-2037.
50. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, et al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1073-1079.
51. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1281-1289.
52. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 2008;26:5213-5219.
53. Goldstein NS, Vicini FA, Hunter S, et al. Molecular clonality determination of ipsilateral recurrence of invasive breast carcinomas after breast-conserving therapy: comparison with clinical and biologic factors. *Am J Clin Pathol* 2005;123:679-689.
54. Chatterjee A, Pyfer B, Czerniecki B, et al. Early postoperative outcomes in lumpectomy versus simple mastectomy. *J Surg Res* 2015;198:143-148.
55. Chow R, Pulezas N, Zhang L, et al. Quality of life and symptom burden in patients with breast cancer treated with mastectomy and lumpectomy. *Support Care Cancer* 2016;24:2191-2199.
56. Walstra C, Schipper RJ, Poodt IGM, et al. Repeat breast-conserving therapy for ipsilateral breast cancer recurrence: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(8):1317-1327





**Nederlandse samenvatting, discussie en  
aanbevelingen**



## Nederlandse samenvatting, discussie en aanbevelingen

Dit proefschrift evalueert de trends met betrekking tot de axillaire lymfeklier chirurgie bij patiënten met primair en recidief borstkanker en de impact van de trend van minder opereren (de-escalatie) op de uitgebreidheid van aanvullende behandelingen, de kansen op terugkeer van ziekte, en de invloed van deze veranderingen op de overleving van borstkanker patiënten. In het eerste gedeelte van dit proefschrift worden trends gepresenteerd over de de-escalatie in axillaire lymfeklier chirurgie bij patiënten met primair borstkanker in Nederland. Tevens wordt er gerapporteerd over de impact van deze de-escalerende trend op het geven van systemische therapie. Vervolgens wordt het effect van een incomplete axillaire stadiëring op de overleving van ouderen met primair borstkanker gerapporteerd. Het tweede deel van dit proefschrift beschrijft het gebruik van verschillende soorten van beeldvormend onderzoek voor de preoperatieve stadiëring van patiënten met een ipsilateraal borsttumor recidief (IBTR). Als laatste wordt de prognostische impact van een herhaalde uitvoering (repeat) van een schildwachtklierbiopsie (SWK-biopsie) bij patiënten met een IBTR onderzocht. Alle bevindingen van dit proefschrift worden samengevat en besproken in dit hoofdstuk.

### Deel I: De-escalatie van axillaire lymfeklier chirurgie bij primair borstkanker

Axillaire lymfeklier diagnostiek en de chirurgische uitgebreidheid hiervan zijn drastisch veranderd in de afgelopen decennia.<sup>1</sup> Studies zoals o.a. de NSABP B-04<sup>2</sup>, ACOSOG-Z0011<sup>3</sup>, IBCSG 23-01<sup>4</sup>, OTOASOR<sup>5</sup> en AMAROS<sup>6</sup>, bediscussieren de uitgebreidheid en impact van axillaire chirurgie bij laag stadium borstkanker patiënten. Als eerste toont de NSABP B-04 studie (inclusie 1971-1974, gepubliceerd in 2002) na 25 jaar follow-up aan, dat het enkel uitvoeren van een okselklierdissectie (OKD) in het geval van klinisch manifeste axillaire lymfeklieren, vergeleken met het standaard uitvoeren van een OKD bij diagnose, geen invloed heeft op de overleving van patiënten met primair borstkanker. Alle in deze studie geïncludeerde patiënten ontvingen geen systemische therapie of radiotherapie.<sup>2</sup> Meer recentelijk, toont de ACOSOG-Z0011 studie aan (inclusie 1999-2004, gepubliceerd in 2011), dat een complementerende OKD (cOKD) veilig achter wegen gelaten kon worden bij cT1-2 klinisch lymfeklier negatieve borstkanker patiënten met maximaal twee positieve SWK-en, indien zij worden behandeld met een borstsparende techniek en adjuvante systemische therapie.<sup>3,7</sup> Vervolgens blijkt uit de IBCSG 23-01 studie (inclusie 2001-2010, gepubliceerd in 2014) dat een cOKD tevens veilig achterwege gelaten kon worden bij patiënten met micrometastasen in de SWK(-en), behandeld met een mastectomie (9% van de geïncludeerde patiënten) of middels een borstsparende techniek.<sup>4,8</sup> Vervolgens werd de oncologische veiligheid van radiotherapie op de oksel onderzocht. De OTOASOR studie (inclusie 2002-2009, gepubliceerd in 2013), toont geen verschil aan in het ontwikkelen van een axillair recidief tussen patiënten behandelend met een cOKD of

met enkel radiotherapie op de oksel.<sup>5,9</sup> De geïncludeerde patiënten zijn allemaal primaire borstkankerpatiënten, met cT ≤3 cm tumoren, pN1 op basis van een SWK-biopsie, behandeld met een borstsparende techniek of een mastectomie (16% van de patiënten). Daarop aansluitend, toont de AMAROS-studie (inclusie 2001-2010, gepubliceerd in 2014) geen verschil aan tussen een cOKD en axillaire radiotherapie aan, bij cT1-2N0 borstkankerpatiënten met 1 tot 2 (en 5% >2) positieve SWK-en, behandeld met een borstsparende techniek of met een mastectomie (18% van de patiënten).<sup>6</sup>

De eerste studie van dit proefschrift (**hoofdstuk 2**) evalueert de impact van bovenstaande trials op axillaire lymfeklier chirurgie in 37.520 patiënten gediagnosticeerd met cT1-4N0M0 primair borstkanker in Nederland tussen 2011-2015. **Hoofdstuk 2** laat een trend zien naar minder uitgebreide axillaire chirurgie in cT1-2N0 SWK-positieve patiënten, weergegeven door een toename in het gebruik van de SWK-procedure van 72% tot 93%, en een afname van de meer uitgebreide cOKD van 75% tot 17%. Deze trends weerspiegelen de implementatie van eerder genoemde gerandomiseerde studies in Nederland en bevestigen daarmee de de-escalatie van axillaire chirurgie in de primaire borstkanker setting in Nederland.<sup>10</sup> Echter, specifiek kijkend naar ziekenhuizen, worden er variaties opgemerkt in de uitgebreidheid van axillaire chirurgie tussen verschillende soorten ziekenhuizen in Nederland. Dit brengt de aanwezigheid van vroeg en laat implementerende ziekenhuizen aan het licht. Wat verder opvalt is, dat ondanks nog geen gerandomiseerde studies de veiligheid van minder uitgebreide axillaire chirurgie bij cT3-4 SWK-positieve patiënten heeft aangetoond, ook in deze groep patiënten al selectief de cOKD achterwege wordt gelaten.<sup>10</sup>

Gezien er nog onduidelijkheid bestond of een cOKD ook veilig achterwege gelaten kon worden bij primaire borstkankerpatiënten met een positieve SWK-biopsie, behandeld met een mastectomie (waardoor hoogstwaarschijnlijk niet behandeld met radiotherapie op de oksel), werd de BOOG-2013-07 studie opgezet.<sup>11</sup> Vanwege een te langzame inclusie van patiënten werd het onderzoek helaas vroegtijdig gesloten. Het lijkt erop dat de praktijk de wetenschap reeds heeft ingehaald en het achterwege laten van een cOKD in deze groep patiënten al reeds in de kliniek is geïmplementeerd. Een afname van het aantal uitgevoerde cOKDs bij patiënten behandeld met een mastectomie wordt ook in **hoofdstuk 2** waargenomen. Al deze resultaten weerspiegelen het vertrouwen van artsen in het concept dat niet elke positieve axillaire lymfeklier zich zal ontwikkelen tot klinisch detecteerbare axillaire ziekte.<sup>2,3</sup> Vervolgonderzoek moet laten zien, of een minder uitgebreide axillair chirurgische aanpak in cT3-4 patiënten, als ook in patiënten behandeld met een mastectomie, gerechtvaardigd is.

Voor patiënten met klinisch lymfeklier positieve ziekte (cN+), is een uitgebreide axillaire behandeling vaak nog geïndiceerd. Een OKD werd routinematig uitgevoerd bij alle

klinisch lymfeklier positieve patiënten, ook bij die patiënten die werden behandeld met neo-adjuvante systemische therapie (NST), ongeacht de lymfeklierstatus en dus de respons na NST. Toename in het gebruik van NST, resulteert in een significant aantal patiënten met axillair volledige respons.<sup>12</sup> Dit roept mogelijkheden op voor een minder uitgebreide okselklier procedure na NST. Verschillende mogelijkheden van minder invasieve procedures, zoals de SWK-biopsie, de verwijdering van een voorafgaande aan NST gemarkeerde axillaire lymfeklier met radioactief jodium zaad (MARI-procedure), of een combinatie van deze twee procedures (bijv. een gerichte axillaire dissectie) worden tegenwoordig uitgevoerd. Een review van Simons en collega's laat zien dat axillaire chirurgie, doormiddel van een combinatie procedure bestaande uit een SWK-biopsie en excisie van een pre-NST gemarkeerde positieve lymfeklier (MARI-klier) de meest nauwkeurige procedure blijkt te zijn voor axillaire stadiëring na NST.<sup>12</sup>

Toename in het gebruik van adjuvante therapieën, zoals (regionale) radiotherapie, chemo (-immuno) therapie en/of hormonale therapieën, spelen ook een belangrijke rol in de verschuiving naar minder uitgebreide axillaire chirurgie. De aanwezigheid van axillaire lymfeklier metastasen was vroeger een belangrijke prognostische factor voor het geven van adjuvante therapieën. In de Nederlandse richtlijn voor borstkanker werd adjuvante chemotherapie aanbevolen voor alle patiënten (<70 jaar) met een positieve lymfeklier. Echter, een recente internationale richtlijn (St. Gallen) raadt adjuvante chemotherapie aan voor patiënten met een bepaald tumortype borstkanker, namelijk de hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve tumoren (ook wel luminal A-achtige fenotype), enkel in de aanwezigheid van meer dan drie positieve lymfeklieren. Een uitgebreide OKD kan meerdere positieve lymfeklieren detecteren, waardoor de pathologische klierstatus verandert en zo mogelijk ook de inzet van een systemische behandeling. Hiermee wordt meteen een punt van discussie aangesneden betreffende de de-escalatie van axillaire chirurgie; het gebrek aan informatie over de uitgebreidheid van lymfeklier metastasen in de axilla. Axillaire lymfeklier betrokkenheid is altijd een belangrijke factor geweest voor tumor stadiëring, inzet van adjuvante chemotherapie en een belangrijke voorspeller voor borstkanker recidief.<sup>13</sup> Verlies van informatie over de totale axillaire tumorlast kan dus leiden tot onduidelijkheden met betrekking tot deze onderwerpen. Enkele artsen veronderstellen dat de uitslag van de SWK-biopsie genoeg zal zijn voor de klinische besluitvorming t.a.v. adjuvante chemotherapie in klinisch lymfeklier-negatieve patiënten.<sup>14</sup> Andere artsen gaan ervan uit dat alle SWK-positieve patiënten, zonder aanvullend axillaire chirurgie, behandeld dienen te worden met adjuvante chemotherapie, om zo mogelijke occulte metastasen in de resterende axillaire lymfeklieren te bestrijden.<sup>15</sup> **Hoofdstuk 3** beschrijft de impact van het achterwege laten van een cOKD in SWK-positieve patiënten (N=4331) op de toediening van adjuvante chemo-(immuno) therapie. Van de patiënten die enkel een SKW-biopsie ondergaan word 57% behandeld met chemo-(immuno) therapie, vergeleken met 75% van de patiënten behandeld met een cOKD.<sup>16</sup> Zelfs na correctie voor andere factoren, zoals leeftijd, pathologische lymfeklierstatus (pN1 en  $\geq$  pN2) en de hormoonreceptor

(HR)-status, heeft het uitvoeren van een cOKD een grotere invloed op behandeling met adjuvante chemo-(immuno) therapie in vergelijking met het uitvoeren van SWK-biopsie.<sup>16</sup> Intrigerend, dat niet de mate van lymfeklier betrokkenheid (zoals pN status), maar het uitvoeren van een cOKD, an sich, een grotere invloed heeft op behandeling met adjuvante chemo-(immuno) therapie. Behandelpannen worden niet uitsluitend opgesteld aan de hand van de richtlijnen, maar ook beïnvloed door de mening van patiënten en artsen. Hierbij rekening houdend met mogelijke comorbiditeit, complicaties, kwaliteit van leven en de invloed van chemo- (immuno) therapieën hierop. Aangezien de toediening van adjuvante chemo-(immuno) therapie niet alleen gebaseerd wordt op de pathologische lymfeklierstatus (pN1 of  $\geq$  pN2), lijkt de discussie over het verlies van informatie over de uiteindelijke axillaire tumorlast, door het minder uitvoeren van cOKDs, minder belangrijk.

In de laatste decennia, heeft het gebruik van adjuvante chemotherapie de prognose van borstkankerpatiënten aanzienlijk verbeterd.<sup>17</sup> Tegenwoordig is er een groeiend besef dat niet alle borstkankerpatiënten, vooral de oestrogeen receptor positieve patiënten, standaard baat hebben van chemotherapie.<sup>18</sup> Bekende bijwerkingen van systemische therapieën laten zien dat een efficiënt gebruik van chemotherapie nodig is.<sup>19</sup> Naast de reeds bekende prognostische patiënt- en tumor-factoren, zijn de laatste tijd ook bepaalde genexpressie profielen onderzocht en ontwikkeld. De Nederlandse richtlijn voor borstkanker uit 2012, rapporteert dat genexpressie profielen geïndiceerd zijn, in het bijzonder bij oestrogeen receptor positieve patiënten, indien er op basis van de klassieke prognostische factoren twijfel bestaat over de toegevoegde waarde van adjuvante chemotherapie.<sup>20</sup>

**Hoofdstuk 3** laat een daling zien in het gebruik van adjuvante chemotherapie (-immuno) in Nederland van 68% in 2011 tot 55% in 2015. Mogelijk is deze daling toe te schrijven aan de opkomst van moleculaire bio markers met goede prognostische en voorspellende capaciteiten, als ook de opkomst van genexpressie profilering in borstkanker.<sup>15</sup> Helaas ontbreekt er in **hoofdstuk 3** informatie over het gebruik van genexpressie profilering bij de geïncludeerde patiënten. Schreuder en collega's evalueren in hun studie het gebruik van genexpressie profilering in Nederland en rapporteren dat slechts 7,5% van de patiënten met een hoog risico profiel (waaronder patiënten met positieve lymfeklieren) genexpressie profilering ontvingen in de periode 2011-2014.<sup>20</sup> Onder de patiënten met een hoog risico profiel, is 50% lymfeklier positief en slechts 6,0% van deze lymfeklier positieve patiënten ontving genexpressie profilering. De betrokkenheid van gemetastaseerde lymfeklieren is onafhankelijk geassocieerd met een verhoogd risico op het krijgen van chemotherapie bij klinisch hoog-risicopatiënten met een laag risico-gen expressie profiel. De conclusie luidt dan ook dat de inzet van chemotherapie als adjuvante behandeling, destijds nog niet werd aangepast o.b.v. het genexpressie profiel.

Bij de oudere borstkanker patiënt wijken artsen al langer af van dat wat standaard is. De oudere patiënt wordt al langer minder uitgebreide behandeld in de axilla. Dit komt onder andere door voorkeuren van de patiënt zelf, door een verminderde gezondheidstoestand, door mogelijke fragiliteit en comorbiditeit.<sup>21,22</sup> Omdat oudere patiënten vaak uitgesloten worden van klinische onderzoeken<sup>23,24</sup>, is er weinig data gepubliceerd over de impact van een dergelijk de-escalerende behandeling bij ouderen. In **hoofdstuk 4** worden twee groepen oudere borstkanker patiënten ( $\geq 75$  jaar) met elkaar vergeleken. De ene groep bestaat uit oudere patiënten die een cOKD ondergaan in het geval van een positieve-SWK en patiënten die direct een OKD ondergaan zonder een voorafgaand SWK-biopsie. De tweede groep bestaat uit een groep oudere patiënten die geen axillaire chirurgie ondergaan (geen SWK-biopsie of (c)OKD) en patiënten die geen cOKD ondergaan in het geval van een positieve-SWK. De tweede groep wordt gezien als de afwijkende groep, gezien die groep patiënten niet de standaard axillaire behandeling ondergingen van destijds (2001-2008).<sup>25</sup> Deze groep wordt beschouwd als de "onvolledige stadiërings-groep". Bij het vergelijken van beide groepen, laat deze studie geen impact zien van "onvolledige stadiëring" op het ontwikkelen van regionale recidieven en de 10-jaars overleving van oudere patiënten.<sup>25</sup> Omdat het merendeel van de patiënten stierf aan niet-borstkanker gerelateerde oorzaken, zijn oudere borstkanker patiënten wellicht een groep patiënten waarbij de veronderstelde voordelen van een axillaire chirurgie niet opwegen tegen de last. Tegenwoordig, is het achterwege laten van dergelijke cOKD, standaard behandeling geworden bij geselecteerde borstkanker patiënten met een primaire tumor. Deze trend wordt ook gezien in **hoofdstuk 2** met een stijgend percentage over de tijd in het achterwege laten van een cOKD in geselecteerde SWK-positieve patiënten.<sup>10</sup> Destijds (2001-2008) was het standaard achterwege laten van een cOKD na een positief-SWK zeer ongebruikelijk. Het concept, dat toen ook al werd uitgevoerd bij de oudere patiënt, namelijk het helemaal achterwege laten van een axillair chirurgische behandeling, is nu het onderwerp van verschillende studies in grotere groepen borstkankerpatiënten. Aansluitend aan de de-escalerende trend in axillaire chirurgie in de primaire setting, gaat nu dus ook de aandacht uit naar het helemaal achterwege laten van axillair chirurgische behandelingen.<sup>26</sup> Hierdoor wordt patiënten de morbiditeit met betrekking tot axillaire chirurgie bespaart en de impact van deze behandelingen en mogelijke complicaties op de kwaliteit van leven geminimaliseerd. De SOUND, POSNOC en BOOG 2013-08 studies, onderzoeken momenteel de verschillen in uitkomst tussen patiënten die een SWK-biopsie ondergaan in vergelijking met patiënten die geen axillaire chirurgie ondergaan. De studieresultaten laten tot nu toe nog op zich wachten.<sup>27-29</sup>

## Deel II: preoperatief stadiëring en de-escalatie van axillaire chirurgie bij patiënten met een ipsilateraal borsttumor recidief

Binnen 10 jaar worden tussen de 2-5% van alle borstkankerpatiënten met een primaire borstkanker geconfronteerd met een IBTR.<sup>30,31</sup> Nieuwe uitdagingen liggen daar in het

onderscheiden van IBTRs; de “echt” lokaal recidieven en nieuwe ipsilaterale borstkankers (nieuwe primaire borstkankers). Studies hebben aangetoond dat patiënten met een nieuwe primaire borstkanker over het algemeen een gunstigere lange termijn prognose hebben.<sup>32</sup> Therapeutische beslissingen met betrekking tot systemische therapie voor patiënten met een nieuwe primaire borstkanker kunnen vergelijkbaar zijn met die voor patiënten met een in eerste instantie primaire borstkanker. Het onderscheid tussen een nieuwe primaire borstkanker en een echt lokaal recidief kan dus belangrijke gevolgen hebben voor het klinisch beleid van patiënten met een IBTR. Het ontwikkelen van accurate methoden voor het bepalen van het type IBTR<sup>33</sup> blijkt moeilijk te zijn en tot op heden bestaat er geen consensus over wat de beste methode is om te kunnen differentiëren.

Bij patiënten met een IBTR bepaalt de detectie en indien aanwezig de uitgebreidheid van afstandsmetastasen de curatieve of palliatieve inzet van behandeling.<sup>34</sup> Daarom is een adequate preoperatieve stadiëring noodzakelijk voor het opstellen van het optimale behandelplan. Synchronische metastasen op afstand worden gerapporteerd bij maximaal 15-30% van de patiënten met een IBTR en tot 35% van de patiënten met een geïsoleerde lymfeklier recidief.<sup>35</sup> Factoren die worden geassocieerd met de aanwezigheid van synchronische metastasen zijn de TNM-classificatie van de primaire tumor, waarbij patiënten met vergevorderde stadia een hoger risico hebben<sup>36</sup>, en het type locoregionale recidief, waarbij patiënten met lymfeklier recidieven een hoger risico hebben in vergelijking met patiënten met een IBTR.<sup>35</sup>

In de laatste decennia, blijkt dat naast conventionele beeldvorming, <sup>18</sup>F-FDG PET-CT een potentiële rol heeft in de stadiëring van IBTR-patiënten. **Hoofdstuk 5** evalueert het gebruik van verschillende beeldvormende modaliteiten over de tijd (2008-2014) en onderzoekt de lange termijn effecten van een bepaalde preoperatieve stadiëring techniek op de ontwikkeling van lange afstandsmetastasen bij patiënten gediagnosticeerd met een IBTR. Er werd verondersteld dat bij het gebruik van een meer sensitieve beeldvormende techniek, minder occulte metastasen zich zouden ontwikkelen tot klinische detecteerbare metastasen. Van alle patiënten, worden 46,3% preoperatief gestadieerd middels conventionele beeldvorming, 19,8% met <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, en 33,9% worden niet preoperatief gestadieerd. Het verschil in het gebruik van conventionele beeldvorming, <sup>18</sup>F-FDG PET-CT of helemaal geen beeldvorming weerspiegelt een gebrek aan eenduidigheid in de richtlijnen. In de loop van de tijd stijgt het gebruik van <sup>18</sup>F-FDG PET-CT van 7% naar 25%, wat het vertrouwen van artsen in het gebruik <sup>18</sup>F-FDG PET-CT weerspiegelt. Toch blijft de klinische rol van <sup>18</sup>F-FDG PET-CT controversieel<sup>37</sup>, omdat er tot op heden geen bewijs is van de impact van <sup>18</sup>F-FDG PET-CT op de uitkomst van patiënten.

Conventionele beeldvorming blijkt minder sensitief en minder specifiek te zijn dan <sup>18</sup>F-FDG PET-CT<sup>38,39</sup> Theoretisch gezien kunnen occulte metastasen aanwezig zijn op het moment van stadiëring, maar te klein voor detectie op conventionele beeldvorming



modaliteiten. Stadiëring met behulp van een meer sensitievere strategie, zoals <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, kan vals negatieve uitkomsten voorkomen, door het detecteren van anderszins occulte afstandsmetastasen. Synchrone occulte metastasen, gemist op het moment van IBTR, kunnen blijven groeien en klinisch zichtbaar worden gedurende follow-up. Daarnaast wordt <sup>18</sup>F-FDG PET-CT bijzonder waardevol geacht bij de opsporing van extra-axillaire lymfeklier metastasen.<sup>38,39</sup> In **hoofdstuk 5** wordt echter geen verschil gezien in de ontwikkeling van, en tijd tot ontwikkeling van, afstandsmetastasen na de curatieve behandeling van een IBTR, tussen de drie verschillende groepen. Daarbij hebben patiënten die gescreend worden met conventionele beeldvorming een 6-jaar regionaal recidiefpercentage van 96,4%, vergeleken met 96,2% en 95,3% voor patiënten zonder enige beeldvorming en <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, respectievelijk. Daarom kan aan de hand van deze studie geen geprefereerde stadiëring techniek voor afstandsmetastasen worden aanbevolen. Verdere studies zijn nodig om de lange termijn gevolgen van <sup>18</sup>F-FDG PET-CT in de preoperatieve stadiëring van patiënten met IBTR te definiëren en om consensus in de richtlijnen te creëren. Een gerandomiseerde trial waarin conventionele beeldvorming versus <sup>18</sup>F-FDG PET-CT versus geen beeldvorming wordt vergeleken, zou de voorkeur hebben. Een dergelijke studie zal helaas waarschijnlijk te wensen overlaten, vanwege de lage incidentie van IBTRs, en het aantal afstandsmetastasen na IBTR.

Voor patiënten met een IBTR is ook de axillair chirurgische aanpak niet gestandaardiseerd in de huidige richtlijnen.<sup>40</sup> Vroeger was een ipsilaterale OKD de standaardprocedure bij alle patiënten met een IBTR, gericht op het bereiken van een maximale locoregionale tumorcontrole. Gelukkig is de de-escalatie van axillaire chirurgie ook in de recidief setting een voortdurende trend geweest. Het standaard uitvoeren van een ipsilaterale OKD is door verschillende redenen twijfelachtig geworden. Ten eerste, is de prognostische impact van de lymfeklierstatus op het moment van IBTR onduidelijk. Ten tweede, is de stadiëring nauwkeurigheid van een ipsilaterale OKD discutabel, aangezien afwijkende lymfatische drainage patronen frequent worden gerapporteerd bij IBTR-patiënten.<sup>41</sup> Ten slotte, wordt het betwist of het nodig is om patiënten met een IBTR standaard bloot te stellen aan de morbiditeit geassocieerd met een OKD. Verschillende studies hebben het concept van een herhaalde/repeat SWK-biopsie (rSWK-biopsie) geëvalueerd bij patiënten met een IBTR. Over de tijd heeft een toenemend aantal patiënten met een IBTR deze procedure ondergaan. Het identificatiepercentage van een rSWK-biopsie is reeds bevestigd in de Nederlandse "Sentinel node en recidiverende borstkanker"(SNARB) landelijke studie. De grootste studie betreffende dit onderwerp tot nu toe (N=536)<sup>41,42</sup> Een rSWK wordt geïdentificeerd bij 62,1% van de patiënten en blijkt tumor-negatief te zijn in 80,1%. Dit rechtvaardigt het achterwege laten van een cOKD bij deze patiënten, waarmee voor hen de morbiditeit geassocieerd met een OKD bespaard wordt.<sup>41</sup> Extra-axillaire SWK-en worden gerapporteerd bij 54,1% van de patiënten met een succesvolle chirurgisch verkregen rSWK. De extra axillaire lymfeklieren zijn klieren die niet worden opgemerkt

met een standaard ipsilaterale OKD. Bovendien blijkt een rSWK een rol te spelen in het afstemmen van adjuvante behandelingsplannen.<sup>41,43</sup> Alleen, was de impact van een rSWK op het ontwikkelen van een regionaal recidief en de algehele overleving van IBTR-patiënten tot op heden onduidelijk. Om ervoor te zorgen dat rSWK-biopsie een gelijkwaardige standaard wordt in de zorg voor IBTR patiënten, was het noodzakelijk om een hoge regionale ziektecontrole te waarborgen en om de impact van rSWK op de prognose te onderzoeken. De volgende hoofdstukken in dit proefschrift geven hier antwoord op.

Als eerste werd er een up-to-date systematische review uitgevoerd om alle huidige kennis over rSWK-biopsie bij patiënten met een IBTR te identificeren (**hoofdstuk 6**). Een rSWK wordt met succes geïdentificeerd bij 64% van alle geïncludeerde patiënten. Dit percentage is significant hoger voor patiënten die eerder behandeld zijn met enkel een SWK-biopsie in vergelijking met de patiënten die eerder een OKD ondergaan.<sup>44</sup> Met een negatief voorspellende waarde van 96,5%, blijkt rSWK-biopsie een zeer specifieke procedure. Helaas, rapporteren de geïncludeerde studies te weinig tot geen data om de prognostische waarde van rSWK-biopsie te kunnen onderzoeken en blijft de regionale ziektecontrole na rSWK-biopsie nog steeds onduidelijk. Vandaar zijn voor de opzet van de volgende hoofdstukken de follow-up gegevens van alle SNARB-patiënten verzameld.

**Hoofdstuk 7** rapporteert een 5-jaars risico op het ontwikkelen van regionale recidieven na een negatieve-rSWK bij patiënten behandeld zonder cOKD, van 4.6%. Slechts 1% van deze regionale recidieven worden gevonden in de ipsilaterale axilla.<sup>45</sup> Tijdens de introductie van de SWK-biopsie in de primaire setting werd een ipsilateraal axillaire recidief percentage van 5% geaccepteerd. Bij dit percentage kon een cOKD veilig worden vervangen door een SWK-biopsie als standaard axillaire stadiëring.<sup>46</sup> Analoog aan deze percentages, lijkt het aanvaardbaar dat de 1,0% gerapporteerd in **hoofdstuk 7** hierin de vervanging rechtvaardigt van een standaard ipsilateraal cOKD door een rSWK-biopsie in het geval van klinisch lymfeklier-negatieve recidief ziekte.

Patiënten met een IBTR hebben, als gevolg van eerdere behandelingen, een hoger risico op het niet identificeren van SWK-en en/of een niet succesvolle chirurgische excisie van SWK-en. Zoals gerapporteerd in **hoofdstuk 6**, word een rSWK geïdentificeerd in ongeveer 64% van de IBTR-patiënten.<sup>44</sup> Voor de overige patiënten is de rSWK-procedure niet succesvol, wat betekent dat er geen SWK word verkregen. Men zou kunnen zeggen dat bij patiënten met een onsuccesvolle rSWK-biopsie, mogelijk positieve lymfeklieren achterblijven die zich kunnen ontwikkelen tot klinisch detecteerbare lymfeklieren. **Hoofdstuk 8** toont een 5-jaar regionaal recidief percentage van slechts 3,7% bij patiënten met een dergelijke niet-succesvolle rSWK-biopsie, behandeld zonder cOKD. Een vergelijkbaar percentage met de 4.6% gevonden in de groep patiënten met succesvol geëxciëerde negatieve rSWK-en.<sup>46</sup> Dit zou kunnen betekenen dat er, na een niet succesvolle rSWK-biopsie, geen aanvullende behandeling

van de axilla benodigd is. Huidige resultaten zijn voer voor discussie over de impact van überhaupt enig axillair chirurgisch ingrijpen bij patiënten met een IBTR. Onlangs vroegen Ugras en collega's zich in hun studie af, of axillaire stadiëring in de vorm van rSWK-biopsie nog wel de moeite waard was. Zij beschrijven een vergelijkbare regionale recidief kans tussen patiënten die een rSWK-biopsie ondergaan met patiënten die geen chirurgisch axillaire stadiëring ondergaan.<sup>47</sup> Het lage regionale recidiefpercentage van 3.7% bij patiënten met een niet succesvolle rSWK-biopsie komt overeen met de resultaten die worden gepresenteerd door Ugras et al. Bovendien, met het verbeteren en de opkomst van niet-invasieve diagnostische mogelijkheden als bijvoorbeeld de <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, lijkt het concept van invasieve stadiëring nog discutabeler.

Weinig tot geen studies hebben tot nu toe gerapporteerd over het risico op afstandsmetastasen en de impact van de status van de rSWK op de prognose van patiënten met een IBTR. Wellicht is rSWK-biopsie inderdaad van beperkte waarde voor patiënten met klinisch lymfeklier negatieve ziekte. **Hoofdstuk 9** toont een 5-jaars afstandsmetastasen vrije overleving van 84% bij patiënten met een IBTR. De prognose is significant slechter voor patiënten met een interval van minder dan 2 jaar tussen de primaire behandeling en de diagnose van IBTR, voor patiënten met een triple-negatieve tumor, en voor patiënten die niet worden behandelend met adjuvante chemotherapie na de diagnose van een IBTR. Maar bovenal word er geen verschil ontdekt in het ontwikkelen van regionale recidieven en/of afstandsmetastasen na IBTR, tussen patiënten met een tumor positief, tumor negatief of niet succesvolle rSWK. De uitkomst van de rSWK-procedure lijkt geen invloed te hebben op de prognose van IBTR patiënten en daarom kan de invloed van een rSWK in klinisch lymfeklier negatieve IBTR-patiënten worden betwist.

Andere artsen beschouwen de procedure van de rSWK als een regionaal therapeutische procedure, omdat het verwijderen van de SWK(en) mogelijk regionale recidieven zou kunnen voorkomen. De SNARB-studie heeft geen patiënten geïnccludeerd waarbij geen rSWK-biopsie werd gepoogd ten tijde van IBTR. Daarom kan de therapeutische impact van rSWK-biopsie alleen worden geschat op basis van andere reeds uitgevoerde observationele studies. Zoals gerapporteerd in **hoofdstuk 9**, is de berekende therapeutische impact slechts 2%. Met andere woorden, 100 rSWK-biopsies moeten worden uitgevoerd om twee regionale recidieven te voorkomen. Het is wederom betwistbaar of de standaard uitvoering van een rSWK-biopsie met deze lage getallen gerechtvaardigd is. Zoals eerder vermeldt, hebben Ugras en collega's al een groep IBTR-patiënten, die een rSWK-biopsie ondergaan vergeleken met een groep IBTR-patiënten die geen chirurgisch axillair procedure ondergaan. Zij vinden geen verschil in het aantal axillaire recidieven tussen beide groepen.<sup>47</sup> In de primaire setting, rapporteren verschillende studies dat pathologisch positieve lymfeklieren worden gevonden in 27-39% van de patiënten die een OKD ondergaan.<sup>3,6,9</sup> Een hoog percentage, terwijl er geen verschil word gevonden in de aantallen van axillaire recidieven tussen patiënten

met SWK-biopsie en cOKD. Blijkbaar, heeft slechts een beperkt deel van alle betrokken positieve axillaire lymfeklieren, de potentie om regionale problemen te veroorzaken. Dit lijkt ook zo te zijn in de recidief setting. Daarbij zorgen adjuvante systemische therapieën en radiotherapie er waarschijnlijk voor dat het risico dat achtergebleven lymfeklieren zich ontwikkelen tot klinisch detecteerbare lymfklieren nog meer wordt verminderd.

Een gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin patiënten die een rSWK-biopsie ondergaan worden vergeleken met patiënten zonder axillair chirurgische interventies, zou de voorkeur hebben om de impact van rSWK-biopsie te kunnen beschrijven. Echter, is zo'n randomiseerde gecontroleerde trial waarschijnlijk niet haalbaar, gezien de relatief lage incidentie van IBTR en recidieven na IBTR. Daarentegen is de SNARB-studie de grootste studie tot nu toe, rapporterend over de prognostische impact van rSWK-biopsie in klinisch lymfeklier negatieve patiënten gediagnosticeerd met een IBTR.

Het "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project" (NSABP B-13 t/m 16, B-18 t/m 20, B-22, B-23, and B-25) onderzoek onthulde in twee studies over lymfeklier positieve en lymfeklier negatieve primaire borstkanker patiënten, die allen een OKD ondergingen, de algehele overleving cijfers na IBTR.<sup>48,49</sup> De axillaire stadiëring procedure ten tijde van IBTR worden in deze studie niet beschreven. Deze studies rapporteren een 5-jaars overlijdensrisico na IBTR voor primair lymfeklier-negatieve en lymfeklier-positieve patiënten van respectievelijk 33% en 49%.<sup>48,49</sup> Deze hoge percentages rechtvaardigen, volgens hen, de aanbeveling om alle patiënten met een locoregionaal recidief te behandelen met systemische therapie, ongeacht de lymfeklier status op dat moment.<sup>47</sup> De CALOR-studie ondersteunt deze uitspraak en adviseert adjuvante chemotherapie voor alle IBTR-patiënten, vooral voor de ER-negatieve groep patiënten.<sup>50</sup> Aangezien het resultaat van rSWK-biopsie geen prognostische waarde blijkt te hebben, zal een rSWK-biopsie waarschijnlijk de indicatie voor adjuvante systemische ook niet veranderen.

Zoals al eerder aangehaald, is de differentiatie van IBTRs in "echte" borstkanker recidieven en nieuwe primaire borstkanker een onderwerp van discussie.<sup>32,51</sup> Een nieuwe primaire borstkanker kan worden beschouwd als een primaire borstkanker tumor, en dus ook als zodanig worden behandeld. Vandaar dat de differentiatie van IBTR's een grote invloed heeft op de klinische besluitvorming. Het onderscheid kan worden gemaakt op basis van bepaalde tumor kenmerken, zoals het tumortype, de duur van het ziektevrije interval, de locatie, de betrokken marges na primaire chirurgie en de receptor status. Sommige artsen zijn overtuigd van moleculaire analyses om de clonaliteit tussen de primaire borstkanker en IBTR te onderzoeken.<sup>33</sup> Echter, nauwkeurige methoden voor het vaststellen van het type IBTR zijn er helaas nog niet.<sup>33</sup> Bovendien, ontbreken er studies die een vergelijking maken tussen een echt recidief en een nieuwe primaire borstkanker op de recidief vrije overleving. De toekomst zal het ons hopelijk leren.

## Conclusie en aanbevelingen

De belangrijkste doelen van dit proefschrift zijn het evalueren van de de-escalatie van axillair lymfeklier chirurgie in de primaire en recidief setting van borstkanker. Door de de-escalatie wordt het risico op complicaties minder, zonder dat dit ten koste gaat van de regionale ziekte controle en overleving. De rol van de chirurgie bij de behandeling van borstkanker en hierbij ook de axillaire lymfeklieren is in de loop der jaren sterk verandert, waarbij uitgebreide axillaire chirurgie geleidelijk vervangen is door minder invasieve technieken zoals de schildwachtklier-procedure. De de-escalatie van borstkanker chirurgie wordt benadrukt in dit proefschrift.

Verder toont dit proefschrift onder andere aan, dat SWK-positieve patiënten behandeld met een cOKD, een hogere onafhankelijke kans hebben op het krijgen van adjuvante chemotherapie (-immuno) vergeleken met patiënten die enkel een SWK-biopsie ondergaan. Voor oudere patiënten (75 jaar of ouder) heeft het achterwege laten van een cOKD na een positieve SWK-biopsie, als ook het achterwege laten van überhaupt een axillaire chirurgische procedure, geen impact op de regionale recidief kans en 10-jaars overleving. Een OKD is tegenwoordig niet langer de standaardbehandeling voor alle borstkankerpatiënten met uitzaaiingen in de SWK(en). Verder onderzoek is nodig om de noodzaak van uitgebreide chirurgie in de axilla van patiënten met grotere tumoren (cT3-4N0) en van klinisch lymfeklier-positieve patiënten te onderzoeken. Wellicht is er (nog) een grotere rol weggelegd voor (neo) adjuvante systemische therapieën en radiotherapie om locoregionale ziekte aan te pakken. De axillaire lymfeklier status is een van de belangrijkste prognostische factoren bij primair borstkanker, waar moleculaire biomarkers met prognostische en voorspellende capaciteiten een opkomende rol innemen in de klinische besluitvorming.<sup>15</sup>

Als gevolg van de veranderingen in axillaire chirurgie in de primaire setting, worden deze veranderingen ook langzaam doorgevoerd bij patiënten gediagnosticeerd met een IBTR. Zo werd het concept van een rSWK-biopsie geïmplementeerd in de recidief setting. Een systematische review onthult een identificatie percentage van de rSWK-biopsie van 64%. Met een negatieve voorspellende waarde van 96,5% blijkt rSWK-biopsie zeer specifiek te zijn. Bovendien is het risico op het ontwikkelen van een regionaal recidief na een negatieve rSWK-biopsie laag. Dit resultaat onderstreept de veiligheid van het enkel uitvoeren van rSWK-biopsie in plaats van een cOKD in geselecteerde patiënten. Voor patiënten met een niet-succesvolle rSWK-biopsie wordt er geen extra chirurgische behandeling aangeraden, aangezien het regionale recidief risico, na een niet-succesvolle rSWK-biopsie, verwaarloosbaar laag is. Het afstandsmetastasen vrije overlevingspercentage is voor alle SNARB patiënten 84,2%. Een interval van minder dan twee jaar tussen de primaire borstkanker behandeling en de diagnose van het ipsilaterale recidief, een triple-negatieve recidief borstkanker en het niet behandelen met adjuvante chemotherapie zijn onafhankelijke factoren geassocieerd met een slechtere afstandsmetastasen vrije overleving. De associatie tussen de uitkomst van de rSWK-biopsie (positieve rSWK, negatieve rSWK of

onsuccesvolle rSWK-biopsie) en de afstandsmetastasen vrije overleving is statistisch niet significant. Ten slotte lijkt het nuttig om alle patiënten gediagnosticeerd met IBTR, pre-operatief te stadiëren op mogelijke afstandsmetastasen. Er wordt geen voorkeur gevonden voor de manier van stadiëring middels conventionele beeldvorming of <sup>18</sup>F-FDG PET-CT.

Concluderend bevestigt dit proefschrift de-escalatie van axillair lymfeklier chirurgie in de primaire en recidief setting. De landelijke SNARB-studie bevestigt de haalbaarheid, validiteit en veiligheid van een rSWK-biopsie in het geval van lokaal recidief borstkanker en elimineert daarmee de noodzaak van een standaard cOKD en de daaraan geassocieerde morbiditeit. Het minimaliseren van het risico op ernstige morbiditeit gerelateerd aan uitgebreide chirurgie, zorgt voor verbetering van de kwaliteit van leven van overlevende borstkanker patiënten. Verder kijkend naar de toekomst; gezien de uitkomst van rSWK-biopsie geen belangrijke prognostische factor voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen lijkt te zijn, is de waarde hiervan als stadiëring instrument discutabel. Naar onze mening rechtvaardigen deze resultaten een verandering in de axillaire aanpak van patiënten met IBTR. Een standaard OKD moet achterwegen worden gelaten. De uitvoering van een rSWK-biopsie moet goed worden overwogen en in ieder geval niet standaard worden uitgevoerd. Dit gezien de matige tot wellicht wel geen invloed van rSWK-biopsie op de prognose van patiënten met een IBTR.

#### *Toekomstperspectieven*

Dit proefschrift biedt een volgende stap in de weg naar minder uitgebreide axillaire chirurgie bij borstkankerpatiënten. Hoewel SWK-biopsie al een minimaal invasieve ingreep is, wordt ook deze ingreep geassocieerd met enige morbiditeit; onder andere een 5-jaars risico tot 5% op het ontwikkelen van lymfoedeem.<sup>52</sup> Gezien de verbeteringen in de overleving van borstkanker patiënten en de aanzienlijke vermindering in de uitgebreidheid van axillaire lymfeklier chirurgie, wordt nu de waarde van überhaupt chirurgische ingrijpen in de oksel, bij zowel primaire als patiënten met een IBTR, bediscussieerd. In het huidige tijdperk, gekend door een groeiende kennis van tumor biologie, moleculaire biomarkers, gen profileringstechnieken, niet-invasieve diagnostische opties en effectieve adjuvante therapieën, wordt de waarde van axillaire chirurgie als therapeutische en/of als stadiëring procedure steeds minder relevant geacht.

De inzetbaarheid van adjuvante systemische therapie wordt steeds vaker (ook) gebaseerd op primaire tumor biomarkers, en is dus niet enkel afhankelijk van de lymfeklierstatus<sup>15</sup>. Nieuwe bevindingen met betrekking tot SWK-biopsie bij patiënten met een primaire tumor zullen volgen in de toekomst, en daarvoor wachten we met smart de resultaten van de SOUND, POSNOC en BOOG 2013-08 studies af.<sup>27-29</sup> Deze resultaten zullen de perceptie van de waarde en het doel van lymfeklier biopsie mogelijk sterk beïnvloeden en daarmee ook doen veranderen. Verder onderzoek naar

moleculaire biologie en genetica, evenals de ontwikkeling van nauwkeurige niet-invasieve technieken zoals behandelingen onder geleide van beeldvorming, zullen toekomstige kanker behandelingen en uiteindelijk die van borstkanker chirurgie veranderen. Onderzoek naar deze onderwerpen wordt aangemoedigd en zal de uitgebreidheid van axillaire chirurgie nog verder minimaliseren. Mogelijk, dat in de toekomst axillaire chirurgie alleen zal worden overwogen bij patiënten met een klinisch regionaal recidief. Daardoor zal er wellicht een verschuiving plaatsvinden in te toekomst, waarin axillaire chirurgie de adjuvante behandeling wordt in de aanpak van borstkanker.

Een betrouwbare manier om het onderscheid te maken tussen een waar recidief IBTR en een borstkanker *de novo* transformatie kan van grote waarde zijn, aangezien deze *de novo* borstkankers als primaire borstkankers kunnen worden beschouwd en daarom ook als zodanig kunnen worden behandeld. In de toekomst kan het nuttig zijn om borstkanker karakteristieken en bijvoorbeeld moleculaire analyses naar de clonaliteit tussen borstkankers (d.w.z. Loh-vergelijking)<sup>53</sup> te onderzoeken in de workup van patiënten met een IBTR.

In navolging van de de-escalerende trend in de behandeling van borstkanker, worden er ook vraagtekens gezet bij de standaard chirurgische borst behandeling van patiënten met een borstkanker recidief. Met name voor die patiënten primair behandeld met een borstsparende therapie, die ten tijde van een IBTR een standaard een salvage mastectomie ondergaan. In de primaire setting is de verminderde uitkomst van een mastectomie in vergelijking met borstsparende therapie, met betrekking tot cosmetiek, perioperatieve risico's en kwaliteit van leven, uitgebreid geëvalueerd.<sup>54,55</sup> Met het verbeteren van de overleving van patiënten met een IBTR, is aandacht voor deze onderwerpen ook gerechtvaardigd bij patiënten met een IBTR. Tegenwoordig, komen een tweede borstsparende operatie, als ook het voor de tweede keer bestralen van de borst steeds vaker voor. Verschillende behandelmogelijkheden zijn in kleine studies onderzocht, waaronder het uitvoeren van enkel een tweede borstsparende operatie, of een borstsparende operatie gevolgd door een tweede keer volledige borst bestraling, een tweede keer gedeeltelijke borst bestraling, of enkel (gedeeltelijke) tweede keer borst bestraling, brachytherapie of intra-operatieve radiotherapie. Walstra en collega's, presenteren in een systematische review dat een herhaalde borstsparende operatie met of zonder radiotherapie een te overwegen alternatief is in vergelijking met een salvage mastectomie bij geselecteerde patiënten met een IBTR.<sup>56</sup> De oncologische veiligheid van een tweede borstsparende behandeling, in de zin van lokaal recidief controle en algehele overleving, lijkt te verbeteren indien patiënten ook na een tweede borstsparende operatie worden bestraald. Zo'n bestraling wordt niet geassocieerd met ernstige toxiciteit of een verminderd cosmetisch resultaat.<sup>56</sup> Bovendien worden verschillende voordelen van intra-operatieve radiotherapie (IORT) ten op zichte van adjuvante bestraling gepresenteerd. Met name met betrekking tot het gemak van de

patiënt, kwaliteit van leven, cosmetisch resultaat en oncoplastische behandelings-opties.<sup>56</sup> In navolging van de de-escalerende trend in de behandeling van borstkanker, kunnen toekomstige behandelingsstrategieën voor patiënten met IBTR bestaan uit het uitvoeren van een tweede borstsparende operatie met IORT.

Kwaliteit van leven, gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt en arts, en minder invasieve technieken zijn belangrijke punten in de aanpak van borstkanker patiënten. Alle primair en recidief borstkanker patiënten moeten worden besproken in een multidisciplinaire overleg, alwaar een geïndividualiseerde behandeling wordt opgesteld op basis van het verwachte risico-voordeel van axillaire lymfeklier- en borst-chirurgie.



## References

1. Rescigno J, Zampell JC, Axelrod D. Patterns of axillary surgical care for breast cancer in the era of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:687-696.
2. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347:567-575.
3. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
4. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305.
5. Savolt A, Polgar C, Musonda P, et al. Does the result of completion axillary lymph node dissection influence the recommendation for adjuvant treatment in sentinel lymph node-positive patients? *Clin Breast Cancer* 2013;13:364-370.
6. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-1310.
7. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:918-926.
8. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1385-1393.
9. Savolt A, Peley G, Polgar C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:672-679.
10. Poodt IGM, Spronk PER, Vugts G, et al. Trends on Axillary Surgery in Nondistant Metastatic Breast Cancer Patients Treated Between 2011 and 2015: A Dutch Population-based Study in the ACOSOG-Z0011 and AMAROS Era. *Ann Surg* 2018;268:1084-1090.
11. van Roozendaal LM, de Wilt JH, van Dalen T, et al. The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07). *BMC Cancer* 2015;15:610.
12. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, et al. Diagnostic accuracy of different surgical procedures for axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in node-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019;269:432-442.
13. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187.
14. Ponzzone R, Ruatta F, Gatti M, et al. Omission of axillary dissection after a positive sentinel lymph-node: Implications in the multidisciplinary treatment of operable breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;48:1-7.
15. Jatoi I, Benson JR, Toi M. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. *Lancet Oncol* 2016;17:e430-e441.
16. Poodt IGM, Rots ML, Vugts G, et al. The administration of adjuvant chemo(-immuno) therapy in the post ACOSOG-Z0011 era; a population based study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1151-1156.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
18. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-3734.
19. Beisecker A, Cook MR, Ashworth J, et al. Side effects of adjuvant chemotherapy: perceptions of node-negative breast cancer patients. *Psychooncology* 1997;6:85-93.
20. Schreuder K, Kuijjer A, Rutgers EJT, et al. Impact of gene-expression profiling in patients with early breast cancer when applied outside the guideline directed indication area. *Eur J Cancer* 2017;84:270-277.

21. Velanovich V, Gabel M, Walker EM, et al. Causes for the undertreatment of elderly breast cancer patients: tailoring treatments to individual patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:8-13.
22. Wyld L, Garg DK, Kumar ID, et al. Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. *Br J Cancer* 2004;90:1486-1491.
23. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012;13:e148-e160.
24. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007;8:1101-1115.
25. Poodt IGM, Schipper RJ, Vugts G, et al. The rationale for and long-term outcome of incomplete axillary staging in elderly women with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1714-1719.
26. Martelli G, Boracchi P, Orenti A, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older T1N0 breast cancer patients: 15-year results of trial and out-trial patients. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:805-812.
27. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSound). *Breast* 2012;21:678-681.
28. Goyal A, Dodwell D. POSNOC: A Randomised Trial Looking at Axillary Treatment in Women with One or Two Sentinel Nodes with Macrometastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27:692-695.
29. van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer* 2017;17:459.
30. Geurts YM, Witteveen A, Bretveld R, et al. Patterns and predictors of first and subsequent recurrence in women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:709-720.
31. Bosma SC, van der Leij F, van Werkhoven E, et al. Very low local recurrence rates after breast-conserving therapy: analysis of 8485 patients treated over a 28-year period. *Breast Cancer Res Treat* 2016;156:391-400.
32. Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002;95:2059-2067.
33. McGrath S, Antonucci J, Goldstein N, et al. Long-term patterns of in-breast failure in patients with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy: a molecular based clonality evaluation. *Am J Clin Oncol* 2010;33:17-22.
34. Trovo M, Furlan C, Polesel J, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol* 2018;126:177-180.
35. Neuman HB, Schumacher JR, Francescatti AB, et al. Risk of Synchronous Distant Recurrence at Time of Locoregional Recurrence in Patients With Stage II and III Breast Cancer (AFT-01). *J Clin Oncol* 2018;36:975-980.
36. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-3636.
37. Krammer J, Schnitzer A, Kaiser CG, et al. (18) F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients - Is there a relevant impact on treatment planning compared to conventional staging modalities? *Eur Radiol* 2015;25:2460-2469.
38. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3516-3523.
39. Jager JJ, Keymeulen K, Beets-Tan RG, et al. FDG-PET-CT for staging of high-risk breast cancer patients reduces the number of further examinations: A pilot study. *Acta Oncol* 2010;49:185-191.
40. Derckx F, Maaskant-Braat AJ, van der Sangen MJ, et al. Staging and management of axillary lymph nodes in patients with local recurrence in the breast or chest wall after a previous negative sentinel node procedure. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:646-651.
41. Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, et al. Repeat sentinel node biopsy should be considered in patients with locally recurrent breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153:549-556.
42. Maaskant-Braat AJ, Roumen RM, Voogd AC, et al. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB): results of a nationwide registration study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:620-626.

43. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, et al. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:13-20.
44. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, et al. Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence: A Systematic Review of the Results and Impact on Prognosis. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1329-1339.
45. Poodt IGM, Vugts G, Maaskant-Braat AJG, et al. Risk of Regional Recurrence After Negative Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1312-1321.
46. de Kanter AY, Menke-Pluymers MM, Wouters MW, et al. 5-Year follow-up of sentinel node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:282-286.
47. Ugras S, Matsen C, Eaton A, et al. Reoperative Sentinel Lymph Node Biopsy is Feasible for Locally Recurrent Breast Cancer, But is it Worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2016;23:744-748.
48. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2466-2473.
49. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24:2028-2037.
50. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, et al. Efficacy of chemotherapy for ER-negative and ER-positive isolated locoregional recurrence of breast cancer: final analysis of the CALOR trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1073-1079.
51. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1281-1289.
52. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 2008;26:5213-5219.
53. Goldstein NS, Vicini FA, Hunter S, et al. Molecular clonality determination of ipsilateral recurrence of invasive breast carcinomas after breast-conserving therapy: comparison with clinical and biologic factors. *Am J Clin Pathol* 2005;123:679-689.
54. Chatterjee A, Pyfer B, Czerniecki B, et al. Early postoperative outcomes in lumpectomy versus simple mastectomy. *J Surg Res* 2015;198:143-148.
55. Chow R, Pulenzas N, Zhang L, et al. Quality of life and symptom burden in patients with breast cancer treated with mastectomy and lumpectomy. *Support Care Cancer* 2016;24:2191-2199.
56. Walstra C, Schipper RJ, Poodt IGM, et al. Repeat breast-conserving therapy for ipsilateral breast cancer recurrence: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(8):1317-1327.