

Towards de-escalation of axillary management after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

Citation for published version (APA):

Simons, J. M. (2019). *Towards de-escalation of axillary management after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken. <https://doi.org/10.26481/dis.20191218js>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20191218js](https://doi.org/10.26481/dis.20191218js)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

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

[Link to publication](#)

General rights

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

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

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

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER

10

Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker onder vrouwen wereldwijd. De overlevingskansen van patiënten met borstkanker zijn over de afgelopen decennia aanzienlijk verbeterd ten gevolge van verbeteringen in screening, diagnose en behandeling. Daarnaast is de kwaliteit van leven van patiënten met borstkanker sterk verbeterd met de ontwikkeling van minder invasieve behandelopties. De kwaliteit van leven krijgt een steeds belangrijker rol nu meer en meer patiënten borstkanker overleven.

De radicale mastectomie, waarin de gehele borst, borstspieren en alle okselklieren worden verwijderd, was van oudsher de standaardbehandeling voor borstkanker. Deze zeer invasieve ingreep werd na verloop van tijd aangepast tot de huidige standaard voor een mastectomie, waarin de borstspieren gespaard blijven. In de jaren '70 werd de borstsparende operatie geïntroduceerd. Deze operatie is een stuk minder invasief, en biedt wel dezelfde overlevingskansen als een mastectomie, mits de borstsparende operatie gevolgd wordt door aanvullende bestraling. De okselklierdissectie, waarbij alle okselklieren verwijderd worden, bleef de standaardbehandeling voor de oksel. De okselklierdissectie is een invasieve operatie die levenslange klachten van de arm kan geven, zoals lymfoedeem, functiestoornissen en pijnklachten. Deze klachten hebben een negatieve impact op de kwaliteit van leven van patiënten. Begin jaren '90 werd een minder invasieve okseloperatie geïntroduceerd: de schildwachtklierprocedure. Bij deze operatie worden alleen de okselklieren verwijderd die als eerste het lymfevocht uit de borst draineren in plaats van alle okselklieren. Wanneer deze 'poortwachtersklieren' vrij zijn van uitzaaiingen, is het heel waarschijnlijk dat de overige okselklieren ook vrij zijn van uitzaaiingen. Zodoende kunnen patiënten geselecteerd worden bij wie een okselklierdissectie achterwege gelaten kan worden. In sommige gevallen kan er zelfs veilig van een okselklierdissectie worden afgezien wanneer de schildwachtklieren slechts hele kleine (tot 2 mm) uitzaaiingen bevatten. Wanneer in 2 of meer schildwachtklieren uitzaaiingen worden gevonden, is er in principe een indicatie voor een aanvullende okselklierdissectie. Patiënten met op het moment van diagnose al direct uitzaaiingen in de oksel (vastgesteld met behulp van echo en punctie), komen helaas niet in aanmerking voor de schildwachtklierprocedure. Bij hen bestaat er direct een indicatie voor een okselklierdissectie.

Naast de chirurgische behandeling, is chemotherapie een belangrijk onderdeel van de behandeling van borstkanker. Bij borstkanker werd chemotherapie traditioneel toegediend na een operatie. In de jaren '70 werd neoadjuvante chemotherapie geïntroduceerd, dat wil zeggen chemotherapie gegeven voorafgaand aan de operatie. Dit brengt een aantal voordelen met zich mee: men kan evalueren hoe de borstkanker reageert op de chemotherapie en het is mogelijk de tumor kleiner te maken.

Tegenwoordig wordt neoadjuvante chemotherapie veelvuldig gebruikt. Niet alleen om niet-operabele borsttumoren operabel te maken, maar ook om reeds operabele borsttumoren kleiner te maken, zodat uiteindelijk minder borstweefsel verwijderd hoeft te worden. Neoadjuvante chemotherapie kan er zelfs voor zorgen dat alle kankercellen verdwijnen. Dit wordt een pathologisch complete respons genoemd. Patiënten met een pathologisch complete respons hebben waarschijnlijk geen baat bij een operatie. Helaas kunnen we op dit moment juist alleen maar middels een operatie met zekerheid vaststellen of iemand een pathologisch complete respons heeft bereikt. Om deze reden is men op zoek naar minder invasieve procedures om de invasieve operaties te kunnen vervangen in deze patiënten. In dit proefschrift ligt de focus op de operatie van de oksel. Het doel is om de meest optimale okseloperatie te identificeren. Deze operatie moet enerzijds zo minimaal invasief als mogelijk zijn om de kwaliteit van leven te verbeteren, anderzijds mag deze operatie geen kankercellen missen, want de oncologische veiligheid moet wel gegarandeerd blijven.

Deel I De-escalatie van okselbehandeling na neoadjuvante chemotherapie

In het eerste deel van dit proefschrift hebben we onderzoek gedaan naar de huidige trends in en gedachten over de okselbehandeling van borstkanker patiënten die behandeld zijn met neoadjuvante chemotherapie. In hoofdstuk 2 werd geëvalueerd hoe de okselbehandeling is veranderd over het afgelopen decennium. We konden aantonen dat het aantal okselklierdissecties sterk is afgenomen over de tijd. In kliernegatieve patiënten daalde het percentage okselklierdissecties van 89% tot 6% en in klierpositieve patiënten daalde dit van 99% tot 54%. De dalende trend in het aantal okselklierdissecties werd daarnaast geobserveerd in zowel patiënten met een pathologisch complete respons als in patiënten bij wie nog wel positieve klieren gevonden werden na de chemotherapie. Toekomstige studies moeten uitwijzen of en hoe deze trend de lange termijn prognose beïnvloedt. In hoofdstuk 3 werden borstkanker specialisten gevraagd naar hun gedachten en gebruiken ten aanzien van de okselbehandeling in klierpositieve borstkanker die behandeld wordt met neoadjuvante chemotherapie. Er werd een vragenlijst onderzoek uitgevoerd waarop 310 voornamelijk Europese chirurgen hebben gereageerd. Een kleine meerderheid (57.3%) gaf aan nog routinematig een okselklierdissectie te verrichten. Van de respondenten die niet routinematig een okselklierdissectie uitvoerden (42.7%), maakte 85% gebruik van beeldvorming om het beleid ten aanzien van de okselbehandeling vast te stellen. In geval van een complete respons op beeldvorming, koos 95% voor een minder invasieve okseloperatie. In geval van een gedeeltelijke of geen respons op beeldvorming, koos respectievelijk 59% en 77% voor een okselklierdissectie. Middels deze vragenlijst studie hebben we kunnen aantonen dat

er wereldwijd een gebrek aan consensus is en dat men behoefte heeft aan eenduidige, goed onderbouwde, richtlijnen.

Deel II De zoektocht naar een accurate, minder invasieve, okseloperatie voor klierpositieve borstkanker

Zoals reeds genoemd dient de meest optimale okseloperatie én zo minimaal invasief als mogelijk én zo accuraat als mogelijk te zijn. Zodoende kan de kwaliteit van leven verbeterd worden, zonder hierbij de oncologische veiligheid uit het oog te verliezen. In hoofdstuk 4 werd de diagnostische accuratesse van drie verschillende minder invasieve okseloperaties met elkaar vergeleken. De gouden standaard in alle meegenomen studies was de okselklierdissectie. Er werden in totaal 20 studies geïnccludeerd: 17 studies over de schildwachtklierprocedure, 1 studie over de MARI-procedure en 2 studies over een okseloperatie waarin de schildwachtklierprocedure gecombineerd wordt met de MARI-procedure. In de MARI-procedure wordt de positieve klier voorafgaand aan de chemotherapie gemarkeerd met een klein, radioactief jodiumbronnnetje. Dit bronnnetje blijft tijdens de chemotherapie periode in de klier zitten. Na de chemotherapie wordt tijdens de operatie de klier met het jodiumbronnnetje opgespoord en verwijderd. De schildwachtklierprocedure had een gepoolde identificatiewaarde van 89%, een gepoolde fout-negatieve ratio van 17% en een negatief voorspellende waarde van 57% tot 86%. De MARI-procedure had een identificatiewaarde van 97%, een fout-negatieve ratio van 7% en een negatief voorspellende waarde van 83.3%. De combinatie operatie had een identificatiewaarde van 100%, een fout-negatieve ratio van 2% tot 4% en een negatief voorspellende waarde van 92% tot 97%. De combinatie operatie was derhalve het meest accuraat, echter is de bewijskracht met slechts 2 studies beperkt en is er meer onderzoek nodig om dit te bevestigen. In hoofdstuk 5 werd het studieprotocol van de RISAS-studie beschreven. De RISAS-studie is een Nederlandse, prospectieve, multicenter, validatie-studie naar de diagnostische accuratesse van de okseloperatie waarin de schildwachtklierprocedure wordt gecombineerd met de MARI-procedure. Naar verwachting zullen eind 2019 in totaal 225 klierpositieve patiënten geïnccludeerd zijn en volgen de resultaten medio 2020. Deze resultaten zullen bevestigen of een combinatie operatie daadwerkelijk het meest accuraat is. In hoofdstuk 6 werd het gebruik van de combinatie okseloperatie in de klinische praktijk onderzocht. Er werden retrospectief 139 klierpositieve patiënten uit vier ziekenhuizen geïnccludeerd. Het combineren van de schildwachtklierprocedure en de MARI-procedure resulteerde in een hogere identificatie-waarde (99.3%) dan wanneer alleen de schildwachtklier-procedure (87.8%) of alleen de MARI-procedure zou zijn uitgevoerd (92.8%). Met de combinatie operatie was ook de detectie van nog resterende positieve klieren beter.

Deel III Voorspellen van restziekte in de oksel en implicaties voor de prognose

In hoofdstuk 7 werd de correlatie tussen een pathologisch complete respons van de borst en de oksel onderzocht in een cohort van 4084 patiënten. In kliernegatieve borstkanker was deze correlatie sterk: van de patiënten met een pathologisch complete respons van de borst had 97.7% een tumorvrije oksel. In klierpositieve borstkanker was deze correlatie veel minder sterk: van de patiënten met een pathologisch complete respons van de borst had slechts 45% dit ook in de oksel. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of de respons in de borst mogelijkheden biedt om van een okseloperatie af te zien in kliernegatieve patiënten. In hoofdstuk 8 werd de prognose van klierpositieve patiënten die behandeld zijn met neoadjuvante chemotherapie beoordeeld op basis van de klierstatus na chemotherapie. Drie groepen werden met elkaar vergeleken: patiënten met een complete respons, patiënten met slechts geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen en patiënten met macrometastasen. In een cohort van 1347 patiënten werd aangetoond dat patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen een vergelijkbare prognose hadden als patiënten met een complete respons (ziektevrije-overleving: hazard ratio (HR) 1.38 (0.40-4.79), $p=0.613$; totale overleving: HR 0.92 (0.27-3.09), $p=0.889$). Patiënten met macrometastasen hadden een significant minder gunstige prognose dan patiënten met een complete respons (ziektevrije-overleving: HR 1.78 (1.06-3.00), $p=0.031$; totale overleving: HR 1.70 (1.07-2.71), $p=0.026$). In de toekomst kunnen een pathologisch complete respons en geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen mogelijk als één entiteit beschouwd worden.