

Axillary treatment and risk of regional recurrence in breast cancer patients

Citation for published version (APA):

Pepels, M. J. A. E. (2013). *Axillary treatment and risk of regional recurrence in breast cancer patients*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20130412mp>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130412mp](https://doi.org/10.26481/dis.20130412mp)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

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

[Link to publication](#)

General rights

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

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

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

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

Axillary lymph node status is the most important prognostic factor in breast cancer, that is, prognosis declines with increasing number of tumor positive lymph nodes¹. Information on lymph node involvement is considered crucial to decide on the most optimal breast cancer treatment in an individual patient. For patients with clinically node-negative disease, the sentinel lymph node procedure nowadays identifies patients with a negative sentinel node who are considered not requiring further axillary treatment, even though we know that a small proportion of patients with a negative sentinel node actually do have a false negative sentinel node². The risk of a false negative sentinel node could be reduced by intensifying the pathology workup of the sentinel node with serial sectioning and use of immunohistochemistry. An intensified pathology protocol leads, however, to an increased detection frequency of small nodal metastases, such as isolated tumor cells or micrometastases³. Since 2002, isolated tumor cells (pN0(i+), deposits ≤ 0.2 mm) and micrometastases (pN1mi, deposits $>0.2 - \leq 2.0$ mm) are defined as separate categories in the sixth American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual⁴. One pivotal question, to justify the intensified work-up of the sentinel node, is whether these small nodal metastases are of prognostic relevance. A second relevant question is whether the detection of sentinel node isolated tumor cells or micrometastases warrants further (axillary) treatment. These questions correspond to the major topics of this thesis.

In **Chapter 1**, a general introduction and outline of the thesis is presented. First, we assessed the impact of sentinel node metastasis size on regional recurrence rate if axillary treatment was withheld. Further, we examined the role of existing non-sentinel node prediction models in identifying the patients who might or might not need axillary treatment. Finally, we describe the role of pathology protocols in decision-making related to axillary treatment and regional recurrence rates.

In **Chapter 2**, we present a systematic review of the results of all published studies on axillary recurrence rates in patients with clinically node-negative breast cancer, who did or did not undergo axillary lymph node dissection⁵. PubMed and Cochrane library were searched for. Sixty-eight studies were included: studies of clinically node-negative patients in the pre-sentinel node era (pre-sentinel node studies); observational studies of sentinel node-negative patients, without axillary lymph node dissection; comparative studies of sentinel node-negative patients, with a non-axillary lymph node dissection and an axillary lymph node dissection group; sentinel node-positive studies, of patients without axillary lymph node dissection. Primary endpoint was the pooled axillary recurrence rate (ARR) of each category; secondary endpoint was the overall survival (OS) rate.

In pre-sentinel node studies, with larger tumors and less systemic therapy, axillary recurrence rate without axillary lymph node dissection after 5–10 years follow-up was

12–18%, and the overall survival was reduced by 5%, equivalent to a relative reduction in deaths ranging from 7–46%. In the observational sentinel node-negative studies, with median follow-up of 36 months, the pooled axillary recurrence rate was 0.6% (95% CI 0.6–0.8). In the comparative sentinel node-negative studies, pooled axillary recurrence rate was 0.4% (95% CI 0.2–0.6) without axillary lymph node dissection versus 0.3% (95% CI 0.1–0.6) with axillary lymph node dissection at 31 and 47 months, respectively, and no survival disadvantage. In sentinel node-positive studies, axillary recurrence rate was up to 1.7% (95% CI 1.0–2.7) at 30 months. For patients with a haematoxylin-eosin positive sentinel node the axillary recurrence rate without axillary lymph node dissection was 5% after 23 months, which may imply rates as high as 13 and 18% after 5 and 8 years.

In conclusion, this systematic review confirms the safety of omitting axillary lymph node dissection in sentinel node-negative patients. There is a potential role for avoiding axillary lymph node dissection in selected sentinel node-positive patients, but eligibility criteria and the role of systemic therapy need further to be elucidated.

We further explored the previous conclusion that there is a potential role for avoiding axillary lymph node dissection in selected sentinel node-positive patients. In **Chapter 3** we investigated the impact of axillary treatment, axillary lymph node dissection (axillary lymph node dissection) or irradiation, on 5-year regional recurrence rate in Dutch breast cancer patients with invasive cancer and favorable primary tumor characteristics, and isolated tumor cells or micrometastases in the sentinel node, who were included in the MIRROR study⁶.

In total, 857 patients with node-negative disease, 795 patients with isolated tumor cells, and 1028 patients with micrometastases in the sentinel node were included. Without axillary treatment, the 5-year regional recurrence rates were 2.3%, 2.0%, and 5.6%, respectively. Compared with patients who underwent axillary treatment, the adjusted hazard ratio for regional recurrence in patients who underwent a sentinel node procedure only was 1.08 (95% CI, 0.23–4.98) for node-negative disease, 2.39 (95% CI, 0.67–8.48) for isolated tumor cells, and 4.39 (95% CI, 1.46–13.24) for micrometastases. Doubling of tumor size, grade 3 and negative hormone receptor status were also significantly associated with recurrence. Important to note, in our study only 48% of patients with sentinel node micrometastases and none of the patients with node-negative disease, who did not undergo axillary treatment, had received adjuvant systemic therapy.

We conclude that not performing axillary treatment in patients with sentinel node micrometastases is associated with an increased 5-year regional recurrence rate. Axillary treatment is recommended in patients with sentinel node micrometastases and unfavorable tumor characteristics who will not receive adjuvant systemic therapy.

Next, we investigated whether it would be possible to identify subgroups of patients for whom axillary treatment would not add to breast cancer outcome and thus could be considered overtreatment.

In **Chapter 4** we investigated the association between predicted risk of non-sentinel node involvement by four models and the actual observed regional recurrence rate in patients with favorable early breast cancer and sentinel node isolated tumor cells or micrometastases who did not undergo axillary lymph node dissection, based on data from patients in the MIRROR study⁷. These models include both clinical and pathologic features, such as the size and/or number of the sentinel node metastases, and the size and/or presence of lymphovascular invasion in the primary tumor. Then according to the four models predictions of non-sentinel node metastases were calculated and set against the actual observed regional recurrence rates. The threshold allowing separation into low versus high-risk patients was set at 10% risk estimation of non-sentinel node involvement. The primary aim was to determine whether the risk estimation of non-sentinel node involvement (low versus high risk) according to one of these four models was associated with the actually observed regional recurrence rate (low versus high). We aimed to assess the predictive quality of the four models. That is, being able to identify a large subgroup of patients with a low recurrence rate in the absence of axillary surgery and a small subgroup of patients with an increased recurrence rate. Overall 5-year regional recurrence rate was 3.0% (CI 2.8-3.2). Using the Tenon scoring system⁸, 438 low-risk patients had a 5-year regional recurrence rate of 2.3% (CI 1.1-4.6), and 48 high-risk patients a recurrence rate of 10.1% (CI 9.3-10.9). The MSKCC nomogram⁹ identified 300 low-risk patients with a recurrence rate of 2.8% (CI 1.3-6.1), versus 166 high-risk patients with a rate of 3.4% (CI 2.5-4.6) (20 patients not assessable). The Stanford nomogram¹⁰ identified 21 high-risk patients without recurrence, and 465 low-risk patients with a 3.2% (CI 1.8-5.6) recurrence rate. A Dutch model¹¹ discriminated between 384 low-risk patients with a recurrence rate of 2.2% (CI 1.1-4.6) and 102 high-risk patients with a rate of 6.3% (CI 2.5-15.8). We conclude that the Tenon scoring system outperformed the other models as it identified the largest subgroup of patients with a low recurrence rate. In patients resembling our cohort we would recommend axillary treatment if they had a Tenon score above 3.5.

Then we examined the influence of the pathology protocol on decision making and quality of delivered axillary treatment. In the MIRROR study, nodal status was assessed after central pathology review and restaged according to the 6th AJCC classification. In **Chapter 5** we assessed the impact of pathology review on nodal status (n=2842), and the impact of the review on 5-year disease-free survival related to nodal status for those without adjuvant therapy (n=1712)¹². 22% Of the 1082 original pN0 patients was upstaged. Of the 623 original pN0(i+) patients, 1% was downstaged, 26% was upstaged. Of 1137 patients staged pN1mi, 15% was downstaged, 11% upstaged. Originally, 5-year disease-free survival was 85% for pN0, 74% for pN0(i+), 73% for pN1mi; HR 1.70 (95%CI 1.27-2.27) and HR 1.57 (95% CI 1.16-2.13)

respectively, compared with pN0. By review staging, 5-year disease-free survival was 86% for pN0, 77% for pN0(i+), 77% for pN1mi, and 74% for pN1+.

We conclude that pathology review changed the nodal classification in 24%, mainly by upstaging, with potentially clinical relevance for individual patients. The association of isolated tumor cells and micrometastases with outcome remained unchanged. Quality control should include nodal breast cancer staging.

Finally we looked at the pathology protocol which is used to examine the sentinel node. In **Chapter 6** we examined in 4 hospitals in the Netherlands (A, B, C and D) whether ultra-staging led to a higher frequency of axillary lymph node dissection¹³. The question was, whether ultra-staging and more patients undergoing an additional axillary lymph node dissection, resulted in reducing the risk of relapse. Of 541 patients who underwent a sentinel node procedure, 341 (63%) patients had a negative sentinel node, and did not undergo an axillary lymph node dissection. In hospital D fewer patients had a negative sentinel node when compared to patients in hospitals A, B, and C (34% versus 71%, $p < 0.001$). At 5 years follow-up, 9 (2.6%) patients showed a regional lymph node relapse. Five (1.5%) patients had an axillary lymph node recurrence and 4 (1.2%) patients a supraclavicular recurrence. In hospital D none of the patients had a regional recurrence, as compared to 9 (2.9%) cases of recurrence in hospitals A, B, and C.

In conclusion, we show that patients who had undergone a less intensified sentinel node pathology protocol, with a reduced detection rate of sentinel node isolated tumor cells, had a slightly increased risk of regional recurrence. However, the absolute risk of less than 3% does not seem to justify the performance of 37 additional axillary lymph node dissections per every 100 patients. Therefore, a sentinel node pathology protocol as is used in most centers nowadays, with on average 3 levels per paraffin block, seems to be adequate.

References

1. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-1557.
2. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-7720.
3. Bolster MJ, Peer PG, Bult P, Thunnissen FB, Schapers RF, Meijer JW, Strobbe LJ, van Berlo CL, Klinkenbijn JH, Beex LV, Wobbes T, Tjan-Heijnen VC. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in patients with breast cancer. The outcome of a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:181-189.
4. Green FL, Page DL, Fleming ID. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 6th ed. Philadelphia: Springer; 2002.
5. Pepels MJ, Vestjens JH, de Boer M, Smidt M, van Diest PJ, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Safety of avoiding routine use of axillary dissection in early stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:301-313.
6. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, van Dijck JA, van Deurzen CH, Menke-Pluymers MB, van Diest PJ, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg* 2012;255:116-121.
7. Pepels MJ, Vestjens JH, de Boer M, Bult P, van Dijck JA, Menke-Pluymers M, van Diest PJ, Borm G, Tjan-Heijnen VC. Submitted. Presented in part at San Antonio Breast Cancer Congress December 2011. Models predicting non-sentinel node involvement also predict for regional recurrence in breast cancer patients without axillary treatment. Presented in part at San Antonio Breast Cancer Congress December 2011. Abstract PD02-07.
8. Barranger E, Coutant C, Flahault A, et al. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005;113-119.
9. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;1140-1151.
10. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 8:66-80.
11. Bolster MJ, Peer PG, Bult P, Thunnissen FB, Schapers RF, Meijer JW, Strobbe LJ, van Berlo CL, Klinkenbijn JH, Beex LV, Wobbes T, Tjan-Heijnen VC. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in patients with breast cancer. The outcome of a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol*.2007;14:181-189.
12. Vestjens JH, Pepels MJ, de Boer M, Borm GF, van Deurzen CH, van Diest PJ, van Dijck JA, Adang EM, Nortier JW, Rutgers EJ, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bult P, Tjan-Heijnen VC. Relevant impact of central pathology review on nodal classification in individual breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2012 Apr 11. [Epub ahead of print].
13. Bolster MJ, Bult P, Schapers RF, Meijer JW, Strobbe LJ, van Berlo CL, Klinkenbijn JH, Peer PG, Wobbes T, Tjan-Heijnen VC. Differences in sentinel lymph node pathology protocols lead to differences in surgical strategy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1466-1473.

Samenvatting

Samenvatting

Bij borstkankerpatiënten wordt de prognose slechter bij een toenemend aantal lymfeklieren met uitzaaiingen in de oksel. Redenen om lymfeklieren in de oksel door middel van een okselklieroperatie (dissectie) te verwijderen zijn het voorkomen van terugkeer van uitzaaiingen in de okselklieren en het verbeteren van de ziektevrije en totale overleving. Vanaf 1990 is de schildwachtklierprocedure geïntroduceerd bij borstkankerpatiënten die bij lichamelijk of röntgenonderzoek geen aanwijzingen hadden voor lymfekliermetastasen in de oksel (klinisch lymfeklier-negatieve patiënten) met het doel minder vaak okselklierdissecties te hoeven verrichten. Onderzoeken bevestigden sindsdien dat bij patiënten bij wie door middel van de schildwachtklierprocedure geen uitzaaiingen aangetoond werden (schildwachtklier-negatieve ziekte) het weglaten van de okselklieroperatie geen negatief effect had op terugkeer van uitzaaiingen en op de overleving. Daarnaast leidt de schildwachtklierbiopsie tot minder bijwerkingen in vergelijking met de okselklierdissectie, zoals lymfoedeem van de arm, pijn en bewegingsbeperking van de arm en schouder. In Nederland wordt sinds 1996 de schildwachtklierprocedure geleidelijk toegepast in klinisch klier-negatieve borstkankerpatiënten. In 2003 werd echter nog steeds 42% van de vrouwen met klinisch negatieve okselklieren behandeld met de okselklierdissectie. In 2006, 10 jaar na de introductie van de schildwachtklierprocedure in Nederland, was dit aantal verminderd tot 22%.

De schildwachtklierprocedure is gebaseerd op de vooronderstelling dat als de lymfeklier die direct lymfeafloed ontvangt van het gebied in de borst waar de tumor zich bevindt (de schildwachtklier) geen kankercellen bevat, er ook geen uitzaaiingen zitten in de resterende oksellymfeklieren achter de schildwachtklier (de niet-schildwachtklieren), zodat deze niet verwijderd hoeven te worden. Schildwachtklieren bevinden zich meestal in de oksel, maar soms ook onder het sleutelbeen of naast het borstbeen (tezamen 'regionale klieren' genoemd). Om schildwachtklieren te identificeren wordt preoperatief een blauwe en radioactieve vloeistof ingespoten in de borst rond de tumor. De lymfe vanuit de tumor kleurt hierdoor blauw en wordt radioactief en verspreidt zich naar één of meerdere lymfeklieren in de oksel. De lymfeklieren die radioactief en blauw zijn worden geïdentificeerd als schildwachtklieren en vervolgens verwijderd. Schildwachtklieren worden postoperatief beoordeeld door pathologen op aanwezigheid van uitzaaiingen. Dit gebeurt door middel van het in plakken snijden van de schildwachtklieren in coupes van ten hoogste 2 mm. Hierbij wordt een kleuring (immunohistochemie) aangebracht op de coupes waardoor kleine uitzaaiingen eenvoudiger herkend kunnen worden.

Internationaal gezien is er geen consensus over de optimale manier van bewerking van de schildwachtklieren. Wanneer meer coupes van de schildwachtklier worden gemaakt, worden daarin meer uitzaaiingen gevonden, en daalt de kans op een vals

negatieve schildwachtklier. Dit heeft er toe geleid dat steeds vaker micrometastasen (uitzaaiingen tussen 0,2 en 2,0 millimeter) en geïsoleerde tumorcellen (individuele cellen of tumorcelgroepjes die kleiner zijn dan 0,2 millimeter) werden aangetroffen. Tot enkele jaren geleden werd bij patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen in de schildwachtklier altijd een okselklieroperatie uitgevoerd. Geleidelijk aan is echter de houding veranderd ten opzichte van het gebruik van de okselklieroperatie bij patiënten met slechts een klein risico op uitzaaiingen in lymfeklieren achter de schildwachtklier (de niet-schildwachtklieren), bijvoorbeeld bij patiënten met een kleine tumor in de borst en geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen in de schildwachtklier.

Dit proefschrift bespreekt een aantal belangrijke thema's met betrekking tot de schildwachtklier procedure, gebaseerd op de gegevens van twee studies, de MIRROR- en de VAZ-01122-studies. Ten eerste, of patiënten kunnen worden geïdentificeerd die geen okselklieroperatie nodig hebben bij de aanwezigheid van minimale uitzaaiingen in de schildwachtklier. Ten tweede, of rekenmodellen die de kans op uitzaaiingen in okselklieren achter de schildwachtklier berekenen ook gebruikt kunnen worden om patiënten die wel of niet een okselklierdissectie moeten ondergaan te selecteren. Ten derde, wat de invloed van het pathologie protocol is op de besluitvorming rondom de behandeling van okselklier uitzaaiingen en op de kwaliteit van de geleverde behandeling.

De MIRROR-studie, acroniem voor "Micrometastases and Isolated tumor cells: Relevant and Robust Or Rubbish?" werd in eerste instantie opgezet om de relatie tussen geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen in regionale lymfeklieren en de klinische uitkomst te beoordelen bij patiënten die een schildwachtklierprocedure hadden ondergaan en die wel of geen systemische adjuvante chemo- of hormoontherapie hadden gekregen. Alle Nederlandse ziekenhuizen en pathologie laboratoria hebben aan deze studie deelgenomen. In de MIRROR-studie werden patiënten met een vroeg stadium borstkanker die een schildwachtklierbiopsie ondergingen tussen 1997 en 2006 geïnccludeerd, op voorwaarde dat zij gunstige kenmerken hadden van het gezwel in de borst volgens de Nederlandse richtlijn versie 2002, dat wil zeggen, tumorgrootte van 1 cm of kleiner, ongeacht gradering (dit is een maat voor de groeisnelheid, waarbij graad 3 de meest kwaadaardige variant is), of grootte van de tumor 1-3 cm en graad 1 of 2. Hierbij werden patiënten inbegrepen met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen als definitieve klierstatus na de schildwachtklierbiopsie die wel of geen axillaire behandeling hadden gekregen. Verder werd een controlegroep van patiënten met klier-negatieve ziekte die een schildwachtklierprocedure ondergingen in het jaar 2000 of 2001 willekeurig geselecteerd. Klierstatus (nodale status) werd beoordeeld na centrale herbeoordeling van de pathologie coupes en gerestadieerd volgens de 6e AJCC (American Joint Committee on Cancer) classificatie. De MIRROR-studie toonde aan dat geïsoleerde

tumorcellen en micrometastasen in de schildwachtklier geassocieerd waren met een verminderde 5-jaars ziektevrije overleving in vergelijking met kliernegatieve patiënten die geen adjuvante systemische therapie bestaande uit hormoon- of chemotherapie hadden gehad, en dat de prognose beter was bij patiënten die wel deze adjuvante systemische therapie kregen.

De VAZ-01122 studie was een regionale studie in 4 ziekenhuizen in het oostelijke deel van Nederland. In deze studie werden 566 borstkankerpatiënten die een schildwachtklierbiopsie kregen prospectief geïncludeerd. Patiënten met een klinische tumorgrootte van 5 cm of minder kwamen in aanmerking voor een schildwachtklierprocedure als er geen klinische tekenen waren van multifocaliteit (meer dan één gezwel in de borst) of uitzaaiingen in de oksellymfeklieren. Alleen patiënten die identificeerbare schildwachtklieren hadden werden opgenomen in deze studie. Patiënten die eerder met radiotherapie op de borst of oksel behandeld waren of patiënten die chemotherapie hadden gekregen voorafgaand aan de schildwachtklieroperatie kwamen niet in aanmerking. Het primaire doel van de studie was om het risico van niet-schildwachtklier betrokkenheid te beoordelen. Er werd aangetoond dat patiënten met kleine schildwachtklier uitzaaiingen een lager risico op niet-schildwachtklier uitzaaiingen hadden dan die met grotere schildwachtklier metastasen: een risico op 14% niet-schildwachtklier betrokkenheid bij geïsoleerde tumorcellen, 28% bij micrometastasen en 38% bij macrometastases (uitzaaiingen groter dan 2,0 mm) in de schildwachtklier. Afgezien van de grootte van de uitzaaiingen in de schildwachtklier, hadden ook de primaire tumorgrootte en de aanwezigheid van vaatinvase invloed op het risico op uitzaaiingen in niet-schildwachtklieren.

In **hoofdstuk 1** wordt een algemene inleiding en overzicht van het proefschrift gepresenteerd. Ten eerste hebben we de invloed van de grootte van de uitzaaiingen in de schildwachtklier op regionaal recidief geanalyseerd wanneer geen behandeling van de niet-schildwachtklieren werd verricht. Verder onderzochten we de toepasbaarheid van rekenmodellen die de kans op niet-schildwachtklier uitzaaiingen voorspellen bij het identificeren van de patiënten die wel of geen okselbehandeling nodig hebben. Tot slot beschrijven we de rol van de pathologie protocollen in de besluitvorming met betrekking tot okselbehandeling en de rol in het voorkomen van een regionaal recidief.

In **hoofdstuk 2** geven we een systematisch overzicht van de resultaten van gepubliceerde studies over het optreden van lymfeklieruitzaaiingen in de oksel bij borstkankerpatiënten die aanvankelijk bij klinisch onderzoek geen aanwijzingen hadden voor lymfeklieruitzaaiingen, en daarna wel of niet een okselklieroperatie ondergingen. In de periode voordat de schildwachtklierbiopsie werd uitgevoerd, waarbij in de gepubliceerde onderzoeken patiënten met grotere tumoren voorkwamen en waarbij minder systemische therapie werd gegeven, waren recidief-

percentages zonder okselklierdissectie na 5 tot 10 jaar follow-up 12 tot 18%. De totale overleving werd verminderd met 5%. In studies van schildwachtklier-negatieve patiënten, die geen verdere okselklierdissectie ondergingen, was het oksel recidiefpercentage 0,6% (95% BI 0,6-0,8), na een mediane follow-up van 36 maanden. In de studies van schildwachtklier-negatieve patiënten, met een groep die wel en een groep die geen okselklieroperatie onderging, was het oksel recidiefpercentage zonder okselklierdissectie 0,4% (95% BI 0,2-0,6) versus 0,3% (95% BI 0,1-0,6) met okselklierdissectie na respectievelijk 31 en 47 maanden, en er was geen overlevingsnadeel. In studies waarbij patiënten geen okselklierdissectie ondergingen bij aanwezigheid van uitzaaiingen in de schildwachtklier was het recidiefpercentage 1,7% (95% BI 1,0-2,7) na 30 maanden. Voor patiënten met een positieve schildwachtklier bevestigd met hematoxyline en eosine kleuring was het recidiefpercentage zonder okselklierdissectie 5% na 23 maanden. Deze systematische review bevestigde de veiligheid van het weglaten van de okselklierdissectie in schildwachtklier-negatieve patiënten, en toonde aan dat er een rol was voor het vermijden van de okselklierdissectie in geselecteerde schildwachtklier-positieve patiënten, waarbij de criteria en de rol van systemische therapie verder opgehelderd moeten worden.

Vervolgens hebben we onderzoek gedaan naar de mogelijke rol voor het niet uitvoeren van de okselklieroperatie in geselecteerde schildwachtklier-positieve patiënten. In **hoofdstuk 3** onderzochten we de invloed van de okselbehandeling, bestaande uit lymfeklieroperatie of bestraling van de oksel, op het 5-jaars regionale recidiefpercentage in Nederlandse borstkankerpatiënten met invasieve kanker, gunstige primaire tumorkenmerken, en geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen in de schildwachtklier, die werden geïnccludeerd in de MIRROR-studie. In totaal werden 857 patiënten zonder uitzaaiingen, 795 patiënten met geïsoleerde tumorcellen, en 1028 patiënten met micrometastasen in de schildwachtklier geïnccludeerd. Zonder okselbehandeling waren de 5-jaars regionale recidiefpercentages respectievelijk 2,3%, 2,0% en 5,6%. In vergelijking met patiënten die wel behandeling kregen van de oksel, was het relatieve risico voor het ontwikkelen van een regionaal recidief 4,39 (95% BI, 1,46-13,24) voor micrometastasen. Verdubbeling van de tumorgrootte, graad 3 en negatieve hormoon receptor status waren significant geassocieerd met recidief. Belangrijk om op te merken was dat in ons onderzoek adjuvante systemische therapie werd gegeven bij slechts 48% van de patiënten met schildwachtklier micrometastasen en geen van de patiënten met klier-negatieve ziekte, die geen verdere oksel-behandeling ondergingen.

We concluderen dat het niet uitvoeren van okselbehandeling bij patiënten met schildwachtklier micrometastasen in verband wordt gebracht met verhoogde 5-jaars regionale recidieven. Okselbehandeling wordt aanbevolen bij patiënten met schildwachtklier micrometastasen en ongunstige kenmerken van de tumor, die geen adjuvante systemische therapie krijgen.

In **hoofdstuk 4** onderzoeken we het verband tussen het voorspelde risico op uitzaaiingen in niet-schildwachtklieren en het werkelijk geobserveerde regionale recidiefpercentage bij patiënten met borstkanker met gunstige kenmerken van de primaire tumor en geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen in de schildwachtklier die geen okselklierdissectie ondergingen. Het doel was een model te vinden waarmee een groep patiënten te identificeren was die geen voordeel zouden hebben van een okselklierdissectie. Vier bestaande modellen die het risico op uitzaaiingen in niet-schildwachtklieren voorspellen werden getest. De vier modellen omvatten zowel klinische als pathologische kenmerken, zoals de grootte en/of het aantal van de schildwachtklier uitzaaiingen, de grootte en/of de aanwezigheid van lymfevat invasie in de primaire tumor. Met deze modellen zijn risicoberekeningen gemaakt voor het voorspellen van uitzaaiingen in niet-schildwachtklieren gebaseerd op gegevens van patiënten in de MIRROR-studie. Deze risicoberekeningen werden vergeleken met de werkelijk geobserveerde regionale recidiefpercentages in het MIRROR cohort. Het algemene 5-jaars regionale recidiefpercentage was 3,0%. Met behulp van de Tenon score, hadden 438 patiënten met een laag voorspeld risico een 5-jaars regionaal recidiefpercentage van 2,3%, en 48 hoogrisico patiënten een recidiefpercentage van 10,1%. We concluderen dat de Tenon score het beste onderscheid maakt door de identificatie van de grootste subgroep van patiënten met een laag recidiefpercentage, bij wie de okselklierdissectie weggelaten zou kunnen worden.

Daarna hebben we onderzocht wat de invloed was van het pathologie protocol op de besluitvorming rondom de behandeling van okselklier uitzaaiingen en op de kwaliteit van de geleverde behandeling. In de MIRROR-studie werd de lymfeklier status (nodale status) geëvalueerd na centrale pathologie herbeoordeling en vervolgens opnieuw gestadieerd volgens de 6e AJCC classificatie. In **hoofdstuk 5** onderzochten we de invloed van centrale herbeoordeling van de lymfeklier-status door drie pathologen, en de invloed van deze herziening op de 5-jaars ziektevrije overleving voor patiënten die geen adjuvante therapie kregen. Tweeëntwintig procent (22%) van de 1.082 patiënten die oorspronkelijk geen uitzaaiingen in de lymfeklieren hadden (pN0) kwam in een hoger stadium terecht. Van de 623 patiënten die oorspronkelijk geïsoleerde tumorcellen hadden (pN0(i+)) kwam 1% in een lager stadium terecht, maar kwam 26% in een hoger stadium terecht. Van 1.137 patiënten met oorspronkelijk micro-metastasen (pN1mi), kwam 15% in een lager stadium, en 11% in een hoger stadium. Voorafgaand aan de herbeoordeling van de lymfeklierstatus was de 5-jaars ziektevrije overleving 85% voor pN0, 74% voor pN0(i +), 73% voor pN1mi respectievelijk. Na herbeoordeling was de 5-jaars ziektevrije overleving 86% voor pN0, 77% voor pN0(i +), 77% voor pN1mi en 74% voor pN1 + (macrometastasen >2,0 mm). We concluderen dat door centrale pathologie herbeoordeling van de lymfeklierstatus het lymfeklierstadium veranderde in 24%, voornamelijk doordat patiënten in een hoger stadium terecht kwamen, met potentieel klinische relevantie voor individuele

patiënten. Nascholing in het beoordelen van de nodale status wordt daarom aanbevolen als middel tot kwaliteitsverbetering bij de diagnostiek van borstkanker.

Tot slot hebben we gekeken naar het pathologie protocol dat wordt gebruikt om de schildwachtklier te onderzoeken. In **hoofdstuk 6** hebben we in vier ziekenhuizen in Nederland (A, B, C en D) onderzocht of een geïntensiveerde pathologische bewerking en onderzoek van de schildwachtklier geleid heeft tot een hogere frequentie van het verrichten van okselklierdissecties. De vraag was of er bij een intensiever schildwachtklier protocol meer patiënten een okselklierdissectie kregen en of dit leidde tot een vermindering in het optreden van een regionaal recidief. Van 541 patiënten die een schildwachtklierprocedure ondergingen, hadden 341 (63%) patiënten een negatieve schildwachtklier, en deze kregen geen okselklierdissectie. In ziekenhuis D hadden minder patiënten een negatieve schildwachtklier in vergelijking met patiënten in ziekenhuizen A, B en C (34% versus 71%, $p < 0,001$). Na 5 jaar follow-up trad bij 9 (2,6%) patiënten een regionaal lymfeklierrecidief op. Vijf (1,5%) patiënten hadden een lymfeklierrecidief in de oksel en vier (1,2%) patiënten hadden een recidief boven het sleutelbeen. In ziekenhuis D had geen van de patiënten een regionaal recidief, vergeleken met negen (2,9%) recidieven in ziekenhuizen A, B en C. We concluderen dat patiënten die een minder geïntensiveerd schildwachtklier pathologie protocol hadden ondergaan, met als gevolg een verminderde detectie van geïsoleerde tumorcellen in de schildwachtklier, een licht verhoogd risico hadden op een regionaal recidief. Echter, het absolute recidief risico van minder dan 3% lijkt niet de 37 aanvullende okselklieroperaties per elke 100 patiënten te rechtvaardigen. Daarom lijkt het schildwachtklier pathologie protocol dat tegenwoordig in de meeste centra wordt gebruikt, met gemiddeld 3 niveaus per paraffineblok, voldoende te zijn.

In **hoofdstuk 7** geven we een beschouwing op de gevonden resultaten, worden conclusies getrokken en wordt vooruitgekeken naar de toekomst. In de MIRROR-studie toonden we aan dat het niet uitvoeren van okselbehandeling bij patiënten met schildwachtklier micrometastasen in verband wordt gebracht met een verhoogd 5-jaars regionaal recidiefpercentage, en dat verdubbeling van de grootte van de tumor, graad 3 en negatieve hormoonreceptor status ook significant geassocieerd zijn met het optreden van een regionaal recidief. De Z0011 ACOSOG studie, gepubliceerd in 2011, toonde geen voordeel van okselklierdissectie ten opzichte van het verrichten van alleen een schildwachtklieroperatie voor patiënten met één tot twee metastatische schildwachtklieren. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden in de totale overleving en ziektevrije overleving tussen de twee groepen. Even belangrijk was dat het regionaal recidief percentage in de groep die alleen een schildwachtklierprocedure onderging minder dan 1% was, ondanks het feit dat naar schatting 27% van de patiënten extra metastasen hadden in de niet verwijderde okselklieren. Het lage regionale recidiefpercentage van de Z0011 studie versus het veel hogere regionale recidiefpercentage van de MIRROR-studie kan worden verklaard

door een aantal factoren. Deze kunnen worden onderverdeeld in factoren met betrekking tot de patiënt, tumorkenmerken en verschillen in behandeling. Met betrekking tot de patiënt- en tumorkenmerken, includeerden beide studies patiënten met kleine tumoren en beperkte lymfklieruitzaaiingen. Beleid inzake systemische therapie, chirurgie en bestraling waren echter verschillend tussen de twee studies. In Nederland waren de indicaties voor het geven van systemische therapie conservatief in de inclusieperiode (1997-2006) van de MIRROR-studie met slechts 31% van de patiënten die systemische therapie kregen. Tegenwoordig worden meer patiënten met schildwachtklier micrometastasen behandeld met meer effectieve systemische therapie. Daarentegen werden in de Z0011 studie bijna alle patiënten behandeld met systemische therapie waarbij de chemotherapie voornamelijk bestond uit anthracycline / taxaan bevattende middelen die nu worden beschouwd als de meest effectieve chemotherapie in vroeg stadium borstkanker. Bovendien werden bijna alle patiënten behandeld met bestraling van de borst als onderdeel van borstsparende therapie waarbij gedeelten van de oksel mee bestraald werden, hetgeen klieruitzaaiingen kan steriliseren. In de MIRROR-studie kreeg slechts 65% van de patiënten bestraling van de borst en borstsparende behandeling.

De Z0011 studie toont aan dat bij patiënten met een gunstige kleine primaire tumor en kleine uitzaaiingen in de oksel, okselklierdissectie veilig kan worden weggelaten. Echter, de resultaten van Z0011 mogen niet gegeneraliseerd worden naar alle schildwachtklier-positieve patiënten, zoals patiënten die worden behandeld met neoadjuvante systemische therapie, patiënten die niet behandeld worden met adjuvante systemische therapie, patiënten behandeld met amputatie van de borst zonder bestraling, patiënten met grotere primaire tumorgrootte en/of andere ongunstige eigenschappen, patiënten met meer dan twee positieve schildwachtklieren en patiënten die behandeld worden met moderne technieken van borstbestraling waarbij de okselklierniveaus niet meegenomen worden. Ook is langere follow-up dan 6,5 jaar nodig, omdat bij vrouwen met oestrogeenreceptor positieve ziekte die 5 jaar adjuvante hormoontherapie krijgen, meer dan de helft van alle recidieven zich voordoen na deze 5 jaar.

De resultaten van een buitenlandse klinische studie, zelfs een gerandomiseerde zoals de Z0011, kunnen niet gegeneraliseerd worden naar de situatie in Nederland, indien die studie niet gebruik maakte van dezelfde behandelingen zoals in de praktijk in Nederland zijn toegepast. In de Nederlandse richtlijn staat dan ook expliciet vermeld dat gebruik van systemische therapie en het toepassen van okselbestraling vereist zijn bij het weglaten van de okselklierdissectie.

Of okselklierbestraling okselklierdissectie kan vervangen is het onderwerp van de AMAROS (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy Or Surgery) studie, waarbij patiënten met schildwachtklieruitzaaiingen zijn gerandomiseerd tussen okselklierbestraling of okselklierdissectie. Resultaten van de AMAROS studie worden binnen enkele jaren verwacht.

Hoewel in studies de aanwezigheid van geïsoleerde tumorcellen gerelateerd was aan de prognose, was het verschil in ziektevrije overleving na 5 jaar klein. Het aantal patiënten bij wie adjuvante therapie wordt gegeven vanwege geïsoleerde tumorcellen in de schildwachtklier met een tumor in de borst waarvoor het niet geïndiceerd is, is klein. Daarom zijn we van mening dat met het huidige beschikbare bewijs gedetailleerde immunohistochemische beoordeling van de schildwachtklier om geïsoleerde tumorcellen te vinden niet het voordeel van een betere (ziektevrije) overleving compenseert. Daarnaast wordt de aanwezigheid van geïsoleerde tumorcellen niet in aanmerking genomen in de besluitvorming om wel of geen okselklierdissectie te verrichten, omdat het risico op niet-schildwachtklier uitzaaiingen laag is. Schildwachtklier micrometastasen worden nog steeds beschouwd als relevant voor het toepassen van okselbehandeling. Daarom moet het pathologie protocol gericht zijn op het vinden van schildwachtklier micrometastasen.

Concluderend wordt behandeling van alle okselklieren niet meer aanbevolen bij alle schildwachtklierpositieve patiënten. Zorgvuldige selectie van patiënten bij wie aanvullende okselbehandeling kan worden weggelaten is noodzakelijk. Nomogrammen kunnen gebruikt worden in de klinische besluitvorming om patiënten te informeren over de risico's en voordelen om potentiële okselklier uitzaaiingen wel of niet te behandelen, maar deze nomogrammen zijn geen perfecte instrumenten. Het risico op een regionaal recidief moet worden afgewogen tegen het risico van overbehandeling. Het schildwachtklier pathologie protocol dat tegenwoordig in de meeste centra wordt gebruikt, met gemiddeld 3 niveaus per paraffineblok, lijkt toereikend te zijn voor het vinden van klinisch relevante kliermetastasen. Nascholing van pathologen in het beoordelen van de lymfeklierstatus wordt aanbevolen als middel tot kwaliteitsverbetering bij de diagnostiek van borstkanker.