

SAMENVATTING

Ontwikkelingen binnen de borstkanker chirurgie: De cruciale rol van per-operatieve echografie

Borstkanker wordt de laatste decennia steeds vaker in een vroeg stadium opgespoord, mede dankzij de toenemende alertheid van vrouwen en de introductie van de landelijke screening. Hierdoor komt ruim drie kwart van de patiënten met borstkanker in aanmerking voor borstsparende chirurgie in combinatie met radiotherapie.

Het voordeel van een borstsparende behandeling ten opzichte van een mastectomie is het behoud van de borst met daarmee een beter cosmetisch resultaat en een betere kwaliteit van leven. Het cosmetische resultaat na een borstsparende behandeling blijkt evenwel teleurstellend bij ruim 30% van de vrouwen. De belangrijkste factor van invloed is het volume weefsel dat tijdens de operatie wordt verwijderd.

Het streven bij een borstsparende operatie zou daarom moeten zijn om de kwaadaardige tumor in zijn geheel (ofwel: radicaal) uit te nemen en tegelijkertijd zo min mogelijk gezond weefsel te verwijderen. Volgens de Nederlandse richtlijnen is de resectie van een minimale marge van 1 mm gezond mammaweefsel rondom de tumor voldoende. In de dagelijkse praktijk is een dergelijk krappe marge niet realiseerbaar en wordt gestreefd naar een ruimere ideale marge van 0,5-1,0 cm gezond mammaweefsel om een zekere radicaliteit te verkrijgen.

In **hoofdstuk 2** is de kwaliteit van de huidige mammasparende chirurgie op twee specifieke aspecten beoordeeld: 1) het volume verwijderd mammaweefsel in verhouding tot de tumorgrootte en 2) het percentage radicaliteit. Hiertoe werden alle vrouwen geïncludeerd die borstsparend geopereerd waren voor een primair, invasief mammacarcinoom in de periode januari 2006-december 2008 in het VU medisch centrum en 3 regionale ziekenhuizen. De postoperatieve pathologieverslagen werden verzameld. Met de driedimensionale afmetingen van het ellipsvormige excisiepreparaat kon het gehele excisievolume berekend worden. Met behulp van de tumordiameter werd het optimale excisievolume berekend, gedefinieerd als het bolvormige tumorvolume met hierbij opgeteld een door ons gekozen 'optimale' tumorvrije resectiemarge van 1 cm. Door het gehele excisievolume te delen door het optimale excisievolume kon de berekende resectieratio (CRR) bepaald worden. Bij een ideaal uitgevoerde excisie is het excisievolume gelijk aan de CRR; de CRR is dan 1.0. Wanneer het excisievolume 2 maal groter dan het optimale excisievolume is de CRR 2.0. De chirurgische resectiemarges werden geregistreerd als radicaal, focaal irradiëerbaar, of irradiëerbaar voor invasief carcinoom, volgens de Nederlandse Richtlijn Mammacarcinoom.

In totaal voldeden 726 vrouwen aan de inclusiecriteria. Bij 525 (72,3%) patiënten bleek het carcinoom voelbaar en bij 201 (27,7%) niet-voelbaar. De mediane CRR van alle 726 excisies bedroeg 2.5 (CRR bij voelbare tumoren: 2.2; bij niet-voelbare tumoren: 3.1; $p < 0,05$). Bij 153 patiënten (21,1%) was de invasieve tumor niet geheel (niet radicaal) verwijderd. Het percentage irradicale excisies bij de voelbare tumoren was 22,5% (138 van 525) en bij de niet-voelbare tumoren 17,4% (35 van 201) ($p = 0,13$). Bij ruim 60% van de excisies bleek de tumor zeer excentrisch in het preparaat gelokaliseerd. Ter illustratie: bij de vrouwen met een CRR $> 4,0$ bleek nog altijd ruim 10% niet radicaal verwijderd te zijn.

Deze studie laat duidelijk zien dat bij de borstsparende chirurgie, voor zowel het voelbare als het niet-voelbare mammacarcinoom, een overmaat aan gezond weefsel wordt verwijderd. Dit zal resulteren in een verslechtering van het cosmetisch resultaat van de borst en daarmee het zelfbeeld en van het psychisch welbevinden van de vrouw. Ondanks de te grote excisievolumina is toch 1 op 5 excisies niet radicaal. De excentrische tumorlokalisatie in veel excisiepreparaten toont de ineffectiviteit van de huidige chirurgische procedure. Zelfs bij de zeer ruime excisies, waarbij meer dan 4 maal teveel weefsel wordt verwijderd, is meer dan 10% niet radicaal. Het bereiken van radicaliteit is essentieel. Een irradicale excisie moet gevolgd worden door een radiotherapeutische boost, danwel een re-excisie of soms zelfs een mastectomie om een oncologisch goed resultaat te bereiken. Deze aanvullende behandelingen leiden, naast verhoogde stress voor de vrouw, ook tot een verslechtering van het cosmetische resultaat.

Opvallend is dat de voelbare tumoren vaker irradicaal verwijderd worden dan de niet-voelbare tumoren, terwijl de excisie van een voelbaar mammacarcinoom doorgaans als eenvoudiger wordt beschouwd. Een voelbare tumor wordt alleen op basis van het preoperatieve beeldvormende onderzoek en op het gevoel van de chirurg verwijderd. Blijkbaar wordt de procedure bemoeilijkt door het gebrek aan een hulpmiddel, zoals gebruikt bij de niet-voelbare tumoren.

HOOFDSTUK 2

BIJ BORSTSPARENDE CHIRURGIE WORDT DE TUMOR DOORGAANS TE RUIM VERWIJDERD (GEMIDDELD 2.5 MAAL TE RUIM), TERWIJL DE EXCISIE TE VAAK NIET RADICAAL IS (GEMIDDELD 22.5% NIET RADICAAL)

In hoofdstuk 3 is de kwaliteit van drie verschillende peroperatieve lokalisatiemethoden voor niet-voelbare borsttumoren vergeleken. Wederom werden deze beoordeeld op de volumina verwijderd weefsel in verhouding tot de tumorgroottes en het percentage radicaliteit. Hiertoe werd dezelfde methode gebruikt als in hoofdstuk 2.

De draadgeleide chirurgie, de echogeleide chirurgie, en de radio-occulte laesielokalisatie (ROLL) werden met elkaar vergeleken. Bij de draadlokalisatie plaatst de radioloog vóór de operatie een röntgendraad nabij de maligne tumor en de chirurg excideert de tumor op geleide van deze draad. Met echogeleide chirurgie lokaliseert de radioloog het mammacarcinoom op de operatiekamer met echografie. Een recent ontwikkelde methode is de ROLL. Hierbij wordt radio-actief technetium-99m nabij de tumor geïnjecteerd, gevolgd door resectie met behulp van een gammaprobe.

Van de niet-voelbare tumoren waren 117 draadgeleid, 52 echogeleid en 32 ROLL-geleid verwijderd. ROLL-geleide chirurgie resulteerde in de grootste CRR (respectievelijk, CRR 2.8, 3.2, 3.8). Met echogeleide chirurgie werd een aanzienlijk hoger percentage radicaliteit bereikt dan met draadlokalisatie of ROLL (respectievelijk, 96%, 79% en 75% radicaal).

Uit een recente landelijke enquête blijkt dat in ruim drie kwart van de Nederlandse ziekenhuizen draadgeleide chirurgie wordt gebruikt. Desondanks wordt deze techniek door de meeste chirurgen als lastig ervaren. Bovendien is de draadplaatsing een extra belastende interventie en kan de draad verplaatsen. Onder de nieuwere lokalisatiemethoden wint vooral ROLL aan populariteit, maar bekende nadelen van deze techniek zijn dat de grenzen van de tumor niet in beeld worden gebracht en dat het excisievolume groter wordt wanneer de radioactieve vloeistof in de borst vervloeit.

Onmiskkenbaar is de grote bijdrage van echografische controle aan de radicaliteit. Echografie heeft het voordeel dat de tumor op eenvoudige wijze continu in beeld kan worden gebracht. Hierdoor ontstaat een gecontroleerde excisie en kan de tumor met een duidelijk afgrensbaar marge verwijderd worden. Additionele interventies zijn niet nodig. Na de excisie kunnen de randen van het excisiepreparaat met echografie gecontroleerd worden op mogelijke macroscopische tumorinvasie. Peroperatieve echografie kan dus de aangewezen methode zijn om de huidige borstsparende chirurgie te optimaliseren.

HOOFDSTUK 3

HET GEBRUIK VAN ECHOGRAFIE TIJDENS DE BORSTSPARENDE OPERATIE VAN NIET-VOELBAAR MAMMACARCINOOM LEIDT TOT EEN ZEER HOOG PERCENTAGE RADICALITEIT (>96%) EN LIJKT DUS DE AANGEWEEZEN METHODE OM EEN ACCURATE EXCISIE TE BEWERKSTELLIGEN

Eerdere studies suggereerden dat het excisiepreparaat van een borstsparende procedure verandert in vorm en grootte (krimp of afplatting) in de periode tussen de excisie en de pathologische beoordeling. Hierdoor zou de pathologische beoordeling van de resectiemarges op radicaliteit niet meer betrouwbaar zijn. In hoofdstuk 4 zijn alle

fysieke veranderingen van het excisiepreparaat binnen dit tijdsbestek onderzocht, met medeneming van de invloed van formaline fixatie. In een observationele studie zijn 68 mammasparende excisiepreparaten van invasief, palpabel mammacarcinoom geëvalueerd in 3 verschillende ziekenhuizen. Ieder excisiepreparaat werd op de operatiekamer en bij de pathologie afdeling gewogen en vervolgens werd de lengte, hoogte en breedte gemeten om daarmee het volume te berekenen. Tevens werd het volume van het preparaat op de operatiekamer met een maatbeker gemeten (volumeverplaatsing), wat geldt als de ‘gouden standaardmethode’ van volumemeting. Bij de pathologieafdeling werd de kortste afstand tot de tumorvrije marge gemeten vooraf en na de formaline fixatie.

Uit de metingen bleek dat het gewicht van het excisiepreparaat gelijk was aan het gemeten volume (de gouden standaard). Tevens bleek dat het gewicht gelijk bleef in de periode tussen de excisie en de pathologische beoordeling ($p = 0.94$). De kortste afstand tot de tumorvrije marge vooraf en na de formaline fixatie veranderde niet ($p = 0.1$).

Geconcludeerd werd dat de excisiepreparaten van mammasparende operaties niet krimpen in de tijd tussen de excisie en de pathologische beoordeling en dat de kortste afstand tot de tumorvrije marge niet verandert door formaline fixatie. Een aanvullende bevinding was dat berekeningen van excisievolume onbetrouwbaar zijn. Volumeverplaatsing of gewichtsmeting worden daarom aanbevolen als methoden om het excisievolume te meten.

HOOFDSTUK 4 DE PATHOLOGISCHE BEOORDELING VAN DE RESECTIEMARGES EN EXCISIEVOLUMINA WORDT NIET BEINVLOED DOOR VERANDERINGEN VAN DE GROOTTE OF VORM VAN HET EXCISIEPREPARAAT

De effectiviteit van de echogeleide excisie van het niet-voelbare mammacarcinoom is inmiddels bewezen. Hoewel voelbare tumoren verwijderd kunnen worden op geleide van het gevoel van de chirurg en de beelden van de pre-operatieve diagnostiek, zou continue tumor visualisatie met behulp van echografie ook bij deze voelbare tumoren van aanzienlijke aanvullende waarde kunnen zijn. **Hoofdstuk 5** betreft het studieprotocol van een prospectief gerandomiseerde studie, waarbij de hypothese is dat echogeleide chirurgie voor voelbaar mammacarcinoom resulteert in het sparen van gezond weefsel, terwijl de radicaliteit van de excisie behouden blijft of zelfs verbetert. In deze prospectief gerandomiseerde studie zal echogeleide chirurgie voor voelbaar borstkanker vergeleken met de standaard palpatiegeleide methode (excisie op het gevoel van de chirurg), op de criteria: het teveel verwijderd weefsel, het percentage radicaliteit, het cosmetisch resultaat en de kwaliteit van leven.

HOOFDSTUK 5 ECHOGELEIDE CHIRURGIE VOOR HET VOELBARE MAMMACARCINOOM ZOU GEZOND MAMMAWEEFSEL KUNNEN SPAREN, TERWIJL DE RADICALITEIT BEHOUDEN BLIJFT OF ZELFS VERBETERT

In **hoofdstuk 6** is de leercurve van chirurgen voor de echogeleide excisie voor van voelbare mammatumoren onderzocht. Tijdens een ‘hands-on’ trainingsperiode werden 30 patiënten met een voelbaar mammacarcinoom echogeleid borstsparend geopereerd door 3 verschillende chirurgen. Het doel was om een radicale excisie te bewerkstelligen met medeneming van zo min mogelijk gezond mammaweefsel.

Alle tumoren werden adequaat herkend tijdens de operatie en 29 van 30 tumoren (97%) werden radicaal verwijderd. Slechts 1 tumor werd verwijderd met focaal irradicale marges. De mediane CRR was 1.0 (0.4 – 2.8). De CRR verbeterde gedurende de trainingsperiode. Na 8 operaties waren alle chirurgen vaardig in het verrichten van een echogeleide excisie. Geconcludeerd werd dat de techniek voor echogeleide chirurgie simpel, veilig en effectief is in het bereiken van een radicale excisie, waarbij de excisievolume gedurende de trainingsperiode aanzienlijk verbeterden en gemiddeld een optimaal excisievolume werd bereikt.

HOOFDSTUK 6 CHIRURGEN KUNNEN HET ECHOGELEID OPEREREN VAN VOELBAAR BORSTKANKER MAKKELIJK AANLEREN; DE TECHNIEK IS NIET INVASIEF, SIMPEL, VEILIG EN BOVENAL EFFECTIEF IN HET BEREIKEN VAN EEN RADICALE EXCISIE

Hoofdstuk 7 presenteert de resultaten van de multicentrische prospectief gerandomiseerde studie, waarbij echogeleide chirurgie voor voelbaar mammacarcinoom is vergeleken met de standaard palpatiegeleide chirurgie op het percentage radicaliteit en het teveel verwijderd mammaweefsel. In totaal werden 134 patiënten met een voelbaar T1-T2 invasief mammacarcinoom gerandomiseerd tussen ofwel echogeleide ($n = 65$), ofwel palpatiegeleide ($n = 69$) chirurgie. Een enorme verbetering in de radicaliteit werd gezien met een exceptioneel hoog percentage van 97% radicale excisies in de echogroep, ten opzichte van 83% in de palpatiegroep ($p = 0.009$), leidend tot een afname in de noodzaak tot re-excisie, mastectomie, of extra radiotherapeutische boosts met echogeleide chirurgie. En ondanks de drastische verbetering in de radicaliteit, was het volume verwijderd weefsel in de echogroep significant kleiner. Sterker nog: in de echogeleide

groep werden een gemiddeld optimaal excisievolume bereikt (respectievelijk, 38 vs 58 cc, en CRR 1.0 vs 1.7; beide $p < 0,05$).

Deze trial heeft overduidelijk laten zien dat de peroperatieve begeleiding met echografie resulteert in een verbetering van de chirurgische effectiviteit. Echogelegeide chirurgie kan daarom een einde maken aan het onacceptabel hoge percentage aan irradicaliteit bij de excisie van het voelbare mammacarcinoom, waardoor minder vaak noodzaak is tot een aanvullende operatie of extra radiotherapie. Tevens draagt echogelegeide chirurgie bij aan een drastische vermindering van het teveel verwijderd mammaweefsel en worden zelfs optimale excisievolumina verkregen, zodat het uiteindelijke cosmetisch resultaat van de geopereerde borst hoogstwaarschijnlijk beter is.

Gezien de overweldigende bijdrage van echogelegeide chirurgie in deze studie, kunnen we echografie beschouwen als een onmisbare aanvulling bij de excisie van voelbaar borstkanker. Het wordt chirurgen dan ook ten zeerste aangeraden om de echogelegeide techniek voor de excisie van het voelbare mammacarcinoom aan te leren.

**HOOFDSTUK 7
ECHOGELEIDE CHIRURGIE VOOR HET VOELBARE MAMMACARCINOOM LEIDT TOT EEN ZEER HOOG PERCENTAGE RADICALITEIT, IN TEGENSTELLING TOT PALPATIEGELEIDE CHIRURGIE**

ECHOGELEIDE CHIRURGIE VOOR HET VOELBARE MAMMACARCINOOM LEIDT TEVEN'S TOT EEN DRASTISCHE AFNAME VAN HET VOLUME TEVEEL VERWIJDERD GEZOND MAMMAWEEFSEL, WAARBIJ ZELFS EEN GEMIDDELD OPTIMAAL EXCISIEVOLUME WORDT BEREIKT

Bij de implementatie van echogelegeide chirurgie kunnen de kosten die gepaard gaan met deze nieuwe techniek mogelijk een probleem vormen; met name de kosten voor de aanschaf van een geavanceerd echo-apparaat kunnen een obstakel zijn. Aan de andere kant zal een afname in het percentage niet radicale excisies de kosten sparen die gemaakt worden voor aanvullende behandelingen zoals re-excisies, mastectomieën, of additionele radiotherapeutische boosts. **Hoofdstuk 8** is een economische evaluatie van de kosten en baten van echogelegeide chirurgie voor voelbaar mammacarcinoom. Met name de primaire kosten, zoals de aanschaf van het echo-apparaat, de kosten voor extra operatietijd en de kosten voor re-operaties of radiotherapie zijn meegerekend. Een echogelegeide operatie bleek 193 euro te kosten [95% CI E153 to E233], terwijl palpatiegeleid opereren 349 euro kostte [95% CI E103 to E591]. Het verschil werd met name bepaald door het hoger aantal aanvullende behandelingen dat nodig is met palpatiegelegeide chirurgie. De som van de

kosten-baten analyse liet zien dat echogeleid opereren leidt tot een afname in kosten van totaal E154 (95% CI E388 tot E81) per patiënt. Boven een geopereerd aantal van 30 patiënten per jaar is het gebruik van de echografie kosten sparend. Geconcludeerd werd dat echogelegeide chirurgie niet alleen zeer effectief is, maar ook nog eens kosten sparend.

**HOOFDSTUK 8
ECHOGELEIDE CHIRURGIE VOOR HET VOELBARE MAMMACARCINOOM IS NIET ALLEEN ZEER EFFECTIEF, MAAR OOK NOG EENS KOSTEN SPAREND VERGELEKEN MET PALPATIEGELEIDE CHIRURGIE**

Sinds enkele jaren is de oncoplastische chirurgie in opkomst. Oncoplastische chirurgie combineert de oncologische procedure met een plastische reconstructie met het doel om de oncologische en cosmetische resultaten van de mammasparende chirurgie te verbeteren. Oncoplastische chirurgie is een zeer breed begrip waaronder veel verschillende soorten technieken worden verstaan. De keuze voor een oncoplastische procedure en de soort oncoplastische techniek is gebaseerd op factoren zoals de grootte van de borst, de grootte van de tumor en de locatie van de tumor. **Hoofdstuk 9** geeft een overzicht van de verschillende oncoplastische technieken met de voordelen, nadelen en indicaties van iedere procedure. Daarnaast zijn de oncologische en cosmetische resultaten, de morbiditeit, kwaliteit van leven en de toegepaste indicaties van de verschillende oncoplastische technieken systematisch gereviewed.

Tussen 2000 en 2011 werden in totaal 2090 abstracts over dit onderwerp gepubliceerd, waarvan 88 artikelen werden geïdentificeerd voor mogelijke inclusie. Deze 88 artikelen werden allen opnieuw geanalyseerd, waarna 11 prospectief observationele en vergelijkende studies werden geselecteerd. Prospectief gerandomiseerde studies werden niet gevonden. In deze studies waren 80 tot 93% van de tumoren invasief en in totaal was 78 tot 93% van de excisies radicaal. Het mastectomie percentage was 3 tot 16%. Bij 0 tot 7% van de patiënten werd een lokaal recidief gevonden. Het cosmetisch resultaat werd als 'goed' beoordeeld bij 84-89% van de patiënten. De beslissing voor een type operatie werd voornamelijk bepaald door de voorkeur van de chirurg, waarbij de specifieke indicaties voor (het type) oncoplastische procedure onduidelijk bleven. Een algemene beslisboom werd niet gebruikt. Helaas toonden alle studies duidelijke methodologische zwaktes, wat vanzelfsprekend een negatieve invloed heeft op de generaliseerbaarheid van de uitkomsten. Geconcludeerd werd dat de huidige studies naar de effectiviteit van oncoplastische chirurgie te zwak en underpowered zijn.

Aangezien oncoplastische chirurgie in toenemende mate wordt toegepast moet de effectiviteit van deze procedures nu op valide wijze onderzocht worden. Tevens moet

een gestructureerde beslisboom voor de indicatiestelling samengesteld worden, zodat men een gefundeerde beslissing kan maken over de meest geschikte operatiemethode voor iedere afzonderlijke patiënte. Derhalve is het noodzakelijk om correct opgezette vergelijkende (prospectief gerandomiseerde of prospectief longitudinale) oncoplastische studies op te zetten.

**HOOFDSTUK 9
DE INDICATIES EN EFFECTIVITEIT VAN ONCOPLASTISCHE CHIRURGIE
ZIJN VOORALSNOG NIET OP VALIDE WIJZE ONDERZOCHT
DERHALVE MOETEN VERGELIJKENDE STUDIES WORDEN OPGEZET
VOORDAT ONCOPLASTISCHE CHIRURGIE VERDER WORDT
GEIMPLEMENTEERD**