

# Schildwachtklierbiopsie bij het mammacarcinoom: voor alle indicaties?

## Sentinel node biopsy in mammacarcinoma: for all indications?

**Auteurs** I.M.C. van der Ploeg, M.E. Straver en E.J.T. Rutgers

**Trefwoorden** beeldvorming, mammacarcinoom, metastase, schildwachtklierbiopsie

**Key words** breast cancer, imaging, metastasis, sentinel node biopsy

### Samenvatting

De schildwachtklierprocedure lijkt een verantwoord middel te zijn voor de stadiëring van patiënten met een invasief mammacarcinoom. De procedure is gebaseerd op de hypothese dat metastasen zich stapsgewijs verspreiden door het lymfkliersysteem. Die klier waarop de tumor rechtstreeks draineert, wordt dan ook de schildwachtklier (SWK) genoemd. SWK-biopsie wordt volgens het Nederlandse protocol toegepast bij patiënten met een bewezen invasief mammacarcinoom tot 5 cm, met klinisch negatieve lymfklieren. Het gecombineerde gebruik van een radioactieve stof, lymfoscintigrafie, een gammastralendetector en een blauwe kleurstof (patentblauw) leidt tot de hoogste visualisatie- en identificatiepercentages van SWK's. De injectieplaats van de radioactieve stof en het patentblauw, diep of oppervlakkig, is onderwerp van discussie. Voor accurate identificatie van axillaire SWK's zowel in als buiten de oksel is de plaats van injectie van wezenlijk belang. Bij tweederde van de patiënten blijkt de SWK geen tumorcellen te

bevatten. Het weglaten van een okselklierdissectie lijkt dan veilig te zijn, aangezien vele studies een laag axillair lymfklierrecidiefpercentage laten zien.

De huidige standaardbehandeling bij macro- en micrometastasen is een okselklierdissectie, totdat echter grote gerandomiseerde studies de precieze prognostische waarde van micrometastasen (0,2-2 mm) en de rol van axillaire radiotherapie bij de behandeling van macrometastasen (>2 mm) uitwijzen. Wanneer een SWK alleen geïsoleerde tumorcellen (<0,2 mm) bevat, wordt deze over het algemeen als tumornegatief beschouwd.

De plaats van de SWK-procedure is onzeker bij patiënten met ductaal carcinoma in situ, met grote of multifocale tumoren en in relatie tot neoadjuvante chemotherapie. Dit wordt met name veroorzaakt doordat er nog onvoldoende langetermijnresultaten zijn over het klinisch fout-negatieve percentage.

*(Ned Tijdschr Oncol 2008;5:12-19)*

### Summary

Sentinel node biopsy (SNB) seems a diagnostic tool for staging, based on the theory that metastatic spread in the lymphatics occurs in a stepwise fashion, which implies that the sentinel node is the first to become involved.

SNB is accurate in patients with invasive breast cancer smaller than 5 cm and clinically negative lymph nodes. The combined use of a radiopharmaceutical, lymphoscintigraphic images, a gamma ray detection probe and blue dye (patent blue) leads

to the highest visualization and identification rate of sentinel nodes. The best location of the injection for both tracers, superficial or deep, remains controversial. The accurate identification of sentinel nodes not only in but also outside of the axilla depends on the site of injection of the tracers.

Almost two third of the patients seem to have tumor-free sentinel nodes and regional recurrence rates are low when axillary lymph node dissection is omitted. Axillary dissection is still standard of

care in patients with macro- (>2 mm) and micrometastases (0,2-2 mm), until randomized controlled trials will teach us the prognostic value of micrometastases and the role of axillary radiation therapy. Patients with isolated tumor cells (<0,2 mm) can be considered as tumor-negative patients.

The role of the sentinel node procedure in patients with ductal carcinoma in situ, large or multifocal tumors, or in the neoadjuvant setting is indefinite, mainly because adequate long-term results about the clinically false-negative percentage remain to be established.

## Inleiding

De schildwachtklierprocedure wordt al meer dan 10 jaar gebruikt als een diagnostisch middel voor de staging van borstkanker.<sup>1</sup> Deze procedure is gebaseerd op de hypothese dat metastasen zich stapsgewijs verspreiden door het lymfkliersysteem. De klier waarop de tumor rechtstreeks draineert, wordt de schildwachtklier (SWK) genoemd.<sup>2</sup> Het is niet per definitie de klier die het dichtst bij de tumor ligt. Alle lymfbanen die ontstaan vanuit de primaire tumor kunnen ieder naar een eigen SWK leiden (zie *Figuur 1*).

## Toepassing

SWK-biopsie wordt toegepast bij patiënten met een bewezen invasief mammacarcinoom tot 5 cm.<sup>3</sup> Patiënten met vooraf bewezen metastasen in de oksel worden uitgesloten van de procedure. Om deze patiënten te selecteren wordt de oksel preoperatief zorgvuldig gepalpeerd en bij voorkeur ook echografisch onderzocht in combinatie met echogeleide punctiecytologie. Patiënten met tumorpositieve cytologie krijgen direct een okselklierdissectie (OKD); op deze manier wordt 14-26% van de patiënten een onnodige SWK-procedure bespaard.<sup>4-7</sup>

## Techniek

Sinds de introductie van de SWK-procedure door Morton et al. zijn verschillende technieken de revue gepasseerd.<sup>8</sup> Het gecombineerde gebruik van een radioactieve stof, lymfoscintigrafie, een gammastralendetector en een blauwe kleurstof (patentblauw) leidt tot de hoogste visualisatie- en identificatiepercentages van SWK's.<sup>9-11</sup>

De injectieplaats van de radioactieve stof en het patentblauw verschilt per ziekenhuisprotocol. De oppervlakkige injectiemethode (subareolair, periareolair, intradermaal, subdermaal), de diepe injectiemethode (peritumoraal, intratumoraal, subtumoraal), of een combinatie van beide wordt gebruikt.<sup>12</sup> Er is een basaal verschil in lymfdrainage tussen de opper-

vlakke (via de huid) en de diepe (via de pectorale plexus) injectiemethode.

De eerste techniek is relatief eenvoudig uit te voeren en is gebaseerd op de hypothese dat er een gemeenschappelijk lymfdrainagepatroon bestaat voor de gehele borst en dat de plaats van injectie niet uitmaakt.<sup>13,14</sup> Bij deze oppervlakkige injectiemethode kunnen SWK's in de oksel snel op lymfoscintigrafie zichtbaar worden gemaakt. Tevens kan de injectie ver van de oksel worden geplaatst om eventuele radioactieve verstoring te voorkomen. De diepe injectiemethode is gebaseerd op de hypothese dat ieder kwadrant van de borst een uniek lymfdrainagepatroon heeft en alleen een injectie in of dicht bij de tumor deze weergeeft.<sup>15-17</sup>

Bij de oppervlakkige injectiemethode wordt vrijwel nooit drainage naar SWK's buiten de oksel gezien, zoals parasternaal of periclaviculair, terwijl dit bij de diepe injectiemethode bij ongeveer 1 op de 5 patiënten wordt gezien.<sup>18-21</sup> Een ander voordeel van de diepe injectiemethode, voornamelijk bij niet-palpabele tumoren, is het gecombineerd gebruiken van de radioactiviteit voor zowel de excisie van de primaire tumor als het verwijderen van de SWK's in één operatie.<sup>22,23</sup> Deze procedure heet 'radioguided occult lesion localization' (ROLL).

## Tumornegatieve schildwachtklier

De meeste chirurgen voeren geen OKD uit bij patiënten waarvan de SWK geen tumor bevat.<sup>24</sup> In vele studies werd deze specifieke patiëntengroep gevolgd op het ontwikkelen van een eventueel lymfklierrecidief, vaak met een beperkte follow-upduur. Voor deze bijdrage werd een literatuurstudie verricht naar studies die borstkankerpatiënten beschreven met een tumornegatieve SWK-biopsie, zonder een aanvullende OKD, en met een mediane follow-upduur van ten minste 3 jaar. Veertien studies die gepubliceerd zijn tussen 2004 en 2006, beschreven in totaal 3.802 patiënten met een mediane follow-up van 47 maanden.<sup>9,11,25-35</sup> Vierentwintig patiënten met

een tumornegatieve SWK-biopsie van de oksel ontwikkelden een lymfklierrecidief in een mediane tijd van 19 maanden (spreiding 4-63 maanden). Het mediane lymfklierrecidiefpercentage, dat gewogen en gecorrigeerd werd voor het aantal patiënten per studie, bedroeg 0,3%. Dit is een bevredigend percentage, zeker aangezien de incidentie van lymfklierrecidieven in de oksel na een borstsparende behandeling met conventionele OKD varieert van 1,0-2,3%.<sup>36-39</sup>

### Tumorpositieve schildwachtklier

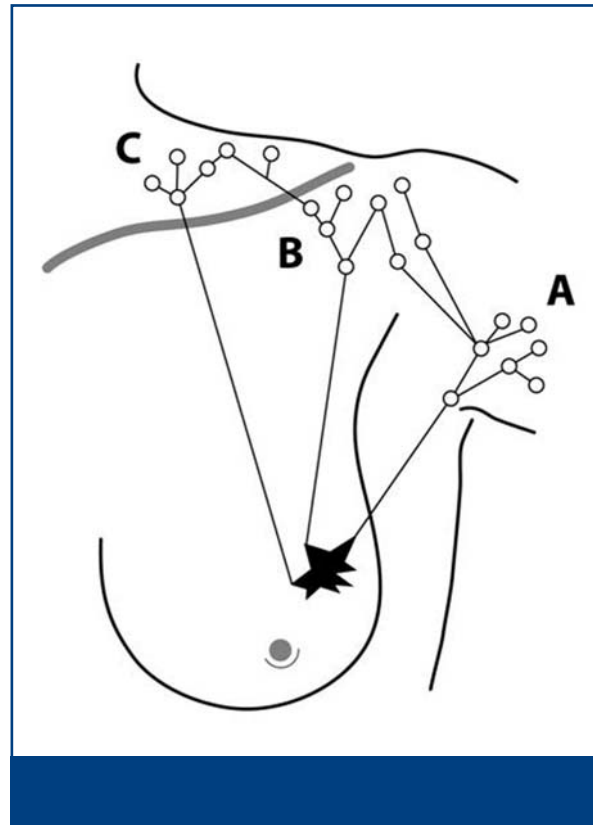
Door het gedetailleerder histopathologisch onderzoeken van SWK's, bijvoorbeeld het maken van meer coupes en het gebruik van immunohistochemische kleuringen van epitheelmarkers (cytokeratines) in aanvulling op haematoxyline-eosinekleuring, kunnen steeds kleinere metastasen in de SWK worden aangetoond. Ongeveer 30% van de SWK's zijn tumorpositief, maar dé tumorpositieve SWK bestaat niet meer.<sup>24,40,41</sup>

In de kliniek wordt zowel voor de behandeling als voor de prognostische waarde een onderscheid gemaakt tussen macro- (>2 mm), micro- (0,2-2 mm) en submicrometastasen/geïsoleerde tumorcellen (<0,2 mm). Deze arbitraire grenzen zijn in internationaal verband bepaald en over de consequenties van deze indeling is veel discussie.

#### Macrometastasen (>2 mm)

De standaardbehandeling bij macrometastasen is een OKD. Het verrichten van een OKD zorgt voor het behoud van de lokale controle en levert prognostische informatie op basis van het aantal aangedane klieren. Tot op heden is niet aangetoond dat het verrichten van OKD daadwerkelijk invloed heeft op de overleving, maar het aantal axillaire recidieven na een OKD is laag.<sup>39,42,43</sup> Een OKD brengt morbiditeit met zich mee, voornamelijk lymfoedeem (10-20%), en beperkingen in schouderfunctie tijdens het eerste jaar na de operatie komen voor.<sup>44</sup> Een minder invasief alternatief voor een OKD is het bestralen van de oksel.

Momenteel wordt in de EORTC-studie 'After Mapping of the Axilla Radiotherapy Or Surgery' (AMAROS) onderzocht of radiotherapie van de axilla een veilig alternatief is bij patiënten met een tumorpositieve SWK en tumoren kleiner dan 3 cm.<sup>45</sup> Het primaire eindpunt van deze studie, waarbij patiënten na een tumorpositieve SWK worden gerandomiseerd tussen axillaire radiotherapie en OKD, is het axillaire recidief. Secundaire eindpunten zijn het verschil in morbiditeit en kwaliteit van leven.



**Figuur 1.** Schematische weergave van drainage van een tumor naar lymfklierbassins binnen of buiten de oksel. A. Een tumor in de linkerborst (zwarte figuur) met lymfbanen richting de oksel. B. en C. Tumor met respectievelijk lymfbanen naar lymfklieren onder en boven de clavicula. Een eventuele metastase kan zich ophouden in dit drainagegebied.

Deze studie zal uitwijzen welke van beide behandelingen de minste morbiditeit geeft bij een gelijke lokale controle.

#### Micrometastasen (0,2-2 mm)

Met behulp van intensief pathologisch onderzoek van de SWK worden in ongeveer 25% van de tumorpositieve SWK's solitaire micrometastasen gevonden, met een kans op additionele lymfkliermetastasen van ongeveer 20%.<sup>46</sup> De prognostische waarde van deze micrometastasen is onduidelijk.

Enkele studies suggereren dat deze prognostische waarde niet significant is, vergeleken met prognostische factoren zoals de tumorgrootte en -graad, terwijl andere studies een onafhankelijke invloed op de overleving laten zien.<sup>47-50</sup> Grote gerandomiseerde studies, zoals de 'American College of Surgeons Oncology Group' (ACOSOG)-Z0010 en 'National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project' (NSABP)-3241,

geven hier hopelijk een antwoord op.<sup>51</sup> In de 'International Breast Cancer Study Group' (IBCSG)-23-01-studie wordt gerandomiseerd tussen een afwachtend beleid en het behandelen van micrometastasen.<sup>52</sup> Deze studie zal meer informatie verschaffen over de beste strategie.

Tot op heden wordt geadviseerd patiënten met micrometastasen lokaal te behandelen met een OKD. Axillaire radiotherapie kan een goed alternatief zijn.

#### *Submicrometastasen (<0,2 mm)*

Submicrometastasen (geïsoleerde tumorcellen) worden in ongeveer 15% van de tumorpositieve SWK's gezien en additionele lymfkliermetastasen in 7-9%.<sup>53,54</sup> Gezien het lage risico op verdere lymfogene metastasering en de beperkte prognostische waarde is lokale behandeling niet anders dan bij patiënten met een tumornegatieve SWK-biopsie en wordt systematische behandeling gegeven op basis van patiënt- en tumorkarakteristieken. Volgens de TNM-classificatie kan een SWK met submicrometastasen worden beschouwd als een N0-stadium.<sup>55</sup> Lokale behandeling wordt wel geadviseerd bij bepaalde risicogroepen, zoals bij patiënten met een invasief lobulair carcinoom groter dan 2 cm of bij de aanwezigheid van uitgebreide lymfangio-invasie.

### **Schildwachtklierbiopsie buiten de standaardtoepassingen**

#### *Ductaal carcinoma in situ*

Het ductaal carcinoma in situ (DCIS) is meestal een contra-indicatie voor een SWK-biopsie, omdat het gepaard gaat met een geringe kans op lymfogene metastasering.<sup>56,57</sup> Het blijkt echter dat preoperatief vastgestelde in-situcarcinomen op grond van een dikkenaaldbiopsie postoperatief in 10-29% van de gevallen toch een invasief component bevatten.<sup>56</sup> Daarom wordt geadviseerd om een SWK-biopsie uit te voeren bij patiënten met DCIS en een reële kans op een invasief carcinoom, en dus op (lymfklier) metastasering.

Hoogrisicopatiënten worden geselecteerd op basis van de volgende criteria: een palpabele massa zichtbaar op mammografie en uitgebreide ziekte indicatief voor een mastectomie of een slechte differentiatiegraad.<sup>58,59</sup> Aangezien het achteraf niet mogelijk is een SWK-procedure uit te voeren wanneer er toch een invasief component wordt ontdekt, wordt in de huidige richtlijnen van de American Society of Clinical Oncology (ASCO) aangeraden om een SWK-procedure uit te voeren bij alle patiënten die een ablatio dienen te ondergaan.

#### *Na eerder excisiebiopt*

Het uitvoeren van de SWK-procedure na een eerder excisiebiopt is controversieel. Sommige onderzoekers beschrijven gunstige resultaten, maar anderen melden bij meer dan eenderde van de patiënten geen visualisatie van SWK's bij lymfoscintigrafie.<sup>50,60-62</sup> Een studie laat een hoge mate van discordantie zien tussen de locaties van de SWK's als het pre- en postoperatieve lymfoscintigram na injectie van de radioactieve stof met elkaar worden vergeleken, waardoor een eventuele SWK-biopsie onbetrouwbaar lijkt te zijn.<sup>60</sup> Deze bevinding wordt onderschreven door recent gepubliceerde data van de NSABP-B32-studie, waarbij een verdubbeling van het fout-negatieve percentage wordt gezien na een excisiebiopt (15 versus 8%).<sup>41</sup>

#### *In de neoadjuvante setting*

Neoadjuvante chemotherapie wordt in toenemende mate toegepast bij de behandeling van patiënten met grote primaire tumoren (>3 cm) en/of bewezen lymfogene metastasering. Een SWK-biopsie kan voor of na het toedienen van chemotherapie worden verricht. Beide manieren lijken een aanvullende prognostische waarde te hebben.

Patiënten met een complete remissie van hun lymfkliermetastasen wordt een volledige OKD bespaard, door een SWK-biopsie te verrichten na chemotherapie. De betrouwbaarheid van het verrichten van een post-chemotherapeutische SWK-biopsie is onzeker. Xing et al. laten in een meta-analyse een gepoolde sensitiviteit van 88% zien en concluderen dat het een betrouwbare volgorde van de procedure is.<sup>63</sup> Een belangrijk punt van kritiek is de grote variatie in het percentage fout-negatieve SWK-procedures van 0-33%; ook wordt er een laag identificatiepercentage van SWK's gezien (78%).<sup>64,65</sup> Dit kan wellicht worden verklaard door een blokkade van de lymfvaten door tumorembolieën en necrotisch celmateriaal, door fibrose, en doordat in deze groep de primaire tumoren vaak groter en multifocaal zijn.

Door het verrichten van een pre-chemotherapeutische SWK-biopsie worden patiënten met klinisch negatieve klieren verdeeld in een groep met en een groep zonder pathologisch bewezen lymfkliermetastasen (pN1 versus pN0).<sup>66</sup> Bij deze volgorde van handelingen wordt een lager fout-negatief percentage gezien dan bij post-chemotherapie. Een nadeel is dat na toediening van neoadjuvante chemotherapie bij alle pN1-patiënten een OKD moet worden uitgevoerd en het niet mogelijk is patiënten met complete axillaire remissie een ingrijpende OKD te besparen. Dit laatste kan wel bij een post-chemotherapeutische SWK-



biopsie. In de toekomst moeten grotere studies uitsluitsel geven over het beste tijdstip en de juiste indicatie voor SWK-biopsie in een neoadjuvante setting.

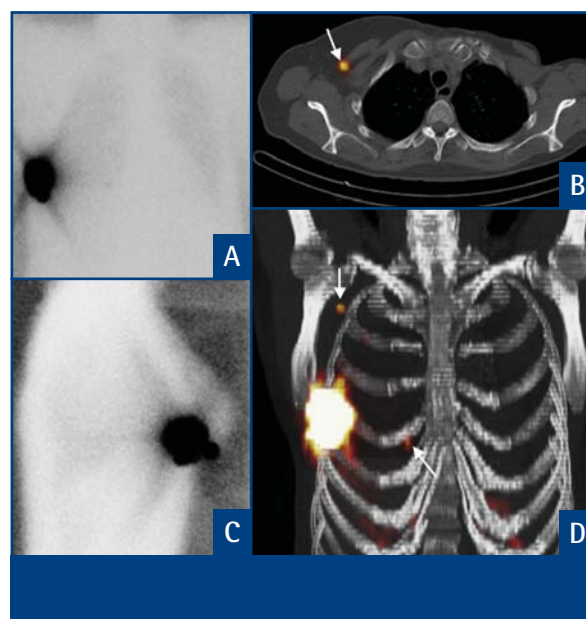
#### *Bij grote tumoren*

De huidige richtlijnen van de ASCO geven aan dat het verrichten van een SWK-biopsie bij tumoren kleiner dan 5 cm betrouwbaar is.<sup>3</sup> Bembenek et al. beschreven een fout-negatief percentage van 46% bij 24 patiënten met T3/T4 tumoren (>5 cm) en een identificatiepercentage van de SWK in slechts 58%.<sup>67</sup> Tumorgrootte werd significant geassocieerd met een lagere sensitiviteit en een slechte identificatie van een SWK. Op basis hiervan adviseerden zij een directe OKD bij grote tumoren. Chung et al. lieten bij 41 patiënten met een gemiddelde tumorgrootte van 7 cm goede resultaten zien met een sensitiviteit van 98% en een identificatie van een SWK bij alle patiënten (100%).<sup>68</sup> In een subgroep in de serie van Lelievre et al. met 36 patiënten met tumoren groter dan 5 cm werd een fout-negatief percentage van 3% gezien.<sup>69</sup>

Concluderend zijn de beschreven series klein en de resultaten van het verrichten van een SWK-biopsie bij tumoren groter dan 5 cm tegenstrijdig. De kans op lymfkliermetastasen neemt toe met de grootte van de primaire tumor. Bij tumoren groter dan 5 cm is de kans op lymfkliermetastasen rond de 80%.<sup>70,71</sup> Naarmate het risico op lymfkliermetastasen toeneemt, neemt het percentage patiënten dat een OKD bespaard blijft af. Wellicht kan door het verrichten van echografisch onderzoek dat wordt gecombineerd met punctiecytologie een voorselectie van patiënten worden gemaakt; de echografisch en cytologisch negatieve patiënten, bij wie het verrichten van SWK-biopsie meer toegevoegde waarde heeft.<sup>72</sup>

#### *Multifocale tumoren*

Patiënten met multifocale tumoren worden vaak uitgesloten van de SWK-procedure. Sommige onderzoekers geloven dat iedere tumor zijn eigen lymfdrainagepatroon heeft, waardoor het bepalen van de injectieplaats van de radioactieve stof moeilijk wordt bij deze patiënten.<sup>73</sup> De radioactieve stof zou bij verscheidene tumoren niet de werkelijke drainage aangeven van iedere tumor apart, waardoor SWK's kunnen worden gemist en het percentage fout-negatieven toeneemt.<sup>74-76</sup> Aanhangers van deze hypothese zijn terughoudend in het uitvoeren van een SWK-biopsie, voornamelijk wanneer de multifocaliteit niet beperkt is tot één kwadrant, maar het een groot gedeelte van de borst beslaat.<sup>77</sup> Anderen geloven



**Figuur 2.** A en C. SPECT/CT bij een vrouw met een mammarcarcinoom in haar rechterborst, waarbij de conventionele lymfoscintigrafische beelden geen drainage laten zien. B. De gefuseerde axiale SPECT/CT-opname geeft een axillaire SWK weer (zie pijl). D. Op de 3D-gefuseerde SPECT/CT-opname is deze axillaire SWK ook te zien, alsmede een parasternale SWK (onderste pijl) in de vierde intercostaal ruimte.

echter dat het lymfdrainagepatroon van de gehele borst uniform is en dat de radioactieve stof op vele plaatsen in de borst kan worden geïnjecteerd, en dat multifocaliteit geen contra-indicatie is voor het verrichten van een SWK-biopsie.<sup>78</sup>

Concluderend kan de SWK-procedure als veilig worden beschouwd, indien de tumor bij histopathologisch onderzoek multifocaal is en in één kwadrant ligt. Wanneer echter preoperatieve beeldvorming een multicentrische tumor laat zien, is de betrouwbaarheid van de procedure onzeker.

## **Nieuwe technieken**

### *SPECT/CT*

De exacte plaats van een SWK is soms lastig te bepalen door de beperkte anatomische informatie van conventionele lymfoscintigrafie. De recent geïntroduceerde hybride 'single photon emission tomography-computed tomography' (SPECT/CT)-camera's combineren fysiologische informatie van lymfoscintigrafie met anatomische informatie van CT in één apparaat.<sup>79</sup> SPECT- en CT-beelden worden gefuseerd na een correctie voor mogelijke verstrooiing of verzwakking

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een schildwachtklier (SWK)-biopsie is een betrouwbare stadiëringsprocedure bij patiënten met een invasief mammacarcinoom met klinisch negatieve lymfklieren en unifocale tumoren kleiner dan 5 cm.
2. Gebaseerd op de huidige resultaten is het verantwoord om een okselklierdissectie achterwege te laten bij een negatieve SWK.
3. Bij zowel micro- (0,2-2 mm) als macrometastasen (>2 mm) is een okselklierdissectie de standaardbehandeling, tot grote lopende studies het tegendeel bewijzen.
4. Submicrometastasen (<0,2 mm) kunnen met betrekking tot het klinische beleid worden beschouwd als pN0.
5. Voor multifocale, grote tumoren, na een eerdere excisie en in de neoadjuvante setting, kan geen algemeen geldende richtlijn worden gegeven. Het aanbieden van de SWK-procedure aan de patiënt is een individuele beslissing.
6. Bij ductaal carcinoma in situ (DCIS) dat is gediagnosticeerd door middel van een dikkenaald-biopt, is de kans op een gemiste invasie ongeveer 1 op 5. Dit is zeker het geval bij patiënten die op grond van de uitgebreidheid van DCIS een ablatio dienen te ondergaan. Bij slecht gedifferentieerd DCIS of in geval van een densiteit bij beeldvorming, is het aanbieden van een SWK-procedure te rechtvaardigen.

van de beelden. De meeste onderzoekers hebben het gebruik van de hybride SPECT/CT na de conventionele lymfoscintigrafie bestudeerd in series van opeenvolgende borstkankerpatiënten.<sup>80,81</sup> Anderen beschrijven het gebruik ervan in een subgroep of op indicatie.<sup>81,82</sup> In het NKI-AvL wordt SPECT/CT verricht na de laatste conventionele opnames op basis van de volgende indicaties: een ongewoon drainagepatroon, een onduidelijk lymfoscintigram, en non-visualisatie.<sup>82</sup> Enkele voorbeelden zijn een buiten de oksel of een diepliggende SWK.

SPECT/CT geeft nauwkeurig de anatomische positie van SWK's aan, laat additionele SWK's zien, en visualiseert lymfdrainage bij patiënten met non-visualisatie op hun conventionele lymfoscintigram (zie *Figuur 2*, pagina 16). Hierdoor kan SPECT/CT waardevolle aanvullende informatie geven, die behulpzaam is bij de chirurgische benadering.

### Conclusie

De SWK-procedure wordt in vrijwel alle ziekenhuizen standaard toegepast bij de behandeling van patiënten met unifocale tumoren <5 cm met klinische negatieve lymfklieren. Ongeveer tweederde van de patiënten met T1-2-tumoren wordt hiermee een OKD bespaard.

Vele studies laten een laag axillair lymfklierrecidiefpercentage zien na het achterwege laten van OKD bij patiënten met een tumorvrije SWK, zij het dat de follow-upperiode relatief kort is.

De huidige standaardbehandeling bij macro- en micrometastasen is een OKD, totdat grote gerandomiseerde studies de precieze prognostische waarde van micrometastasen en de rol van axillaire radiotherapie bij de behandeling van macrometastasen uitwijzen. Wanneer een SWK alleen geïsoleerde tumorcellen bevat, wordt deze over het algemeen als tumornegatief beschouwd. Het afzien van een verdere behandeling, OKD of het geven van adjuvante chemotherapie is op basis van alleen deze bevinding te rechtvaardigen.

Over de plaats van de SWK-procedure bij patiënten met DCIS, grote of multifocale tumoren, en in relatie tot neoadjuvante chemotherapie is nog onvoldoende bekend. Verder onderzoek, met een lange follow-up, is hiervoor nog noodzakelijk.

### Referenties

1. Roumen RM, Rohof MH, Van den Wall Bake AW. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2053-6.
2. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BB. *Ann Surg Oncol* 2001;8:538-41.

3. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
4. Bonnema J, Van Geel AN, Van Ooijen B, Mali SP, Tjiam SL, Henzen-Logmans SC, et al. *World J Surg* 1997;21:270-4.
5. De Kanter AY, Van Eijck CH, Van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, et al. *Br J Surg* 1999;86:1459-62.
6. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, et al. *Eur J Cancer* 2003;39:1068-73.
7. Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, De Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van der Kwast TH. *Eur J Cancer* 2003;39:170-4.
8. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
9. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. *Ann Surg* 2005;241:152-8.
10. Nieweg OE, Estourgie SH, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, Kroon BB. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:95-7.
11. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Rettenbacher L, Menzel C. *Br J Cancer* 2004;90:1551-4.
12. Nieweg OE, Estourgie SH, Van Rijk MC, Kroon BB. *J Surg Oncol* 2004;87:153-6.
13. Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T, et al. *Arch Surg* 2004;139:614-8.
14. Rubello D, Zavagno G, Bozza F, Lise M, De Salvo GL, Saladini G, et al. *Nucl Med Commun* 2004;25:1119-24.
15. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Rosato F, et al. *J Surg Oncol* 2000;74:69-74.
16. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. *Clin Nucl Med* 2003;28:371-4.
17. Krynyckyi BR, Chun H, Kim HH, Eskandar Y, Kim CK, Machac J. *J Nucl Med* 2003;44:1387-93.
18. Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. *Ann Surg Oncol* 2003;10:935-41.
19. Paganelli G, Galimberti V, Trifiro G, Travaini L, De Cicco C, Mazzarol G, et al. *Q J Nucl Med* 2002;46:138-44.
20. Shen P, Glass EC, DiFronzo LA, Giuliano AE. *Ann Surg Oncol* 2001;8:241-8.
21. Van Rijk MC, Tanis PJ, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, et al. *J Surg Oncol* 2006;94:281-6.
22. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, Luini A, Ferrari M, Prisco G, et al. *Q J Nucl Med* 2002;46:145-51.
23. Van Rijk MC, Tanis PJ, Nieweg OE, Loo CE, Olmos RA, Oldenburg HS, et al. *Ann Surg Oncol* 2007;14:627-32.
24. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
25. De Kanter AY, Menke-Pluymers MM, Wouters MW, Burgmans I, Van Geel AN, *Eur J Surg Oncol* 2006;32:282-6.
26. Domènech A, Benitez A, Bajén MT, Pla MJ, Gil M, Martín-Comín J. *Oncology* 2007;72:27-32.
27. Grigolato D, Ballarin A, Franchini Z. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33. 2006.
28. Haid A, Knauer M, Koberle-Wuhrer R, Ammann K, Koller L, Eiter H, et al. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1180-5.
29. Imoto S, Wada N, Murakami K, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:452-6.
30. Schulze T, Mucke J, Markwardt J, Schlag PM, Bembenek A. *J Surg Oncol* 2006;93:109-19.
31. Susini T, Nori J, Vanzi E, Livi L, Pecchioni S, Bazzocchi M, et al. *Breast* 2007;16:190-6.
32. Torrenza H, Fabry H, Van der Sijp JR, Van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. *J Surg Oncol* 2004;88:4-7.
33. Van Wely BJ, Strobbe LJ, Smidt M, De Kievit IM. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006.
34. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. *Eur J Cancer* 2005;41:231-7.
35. Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL, et al. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:715-20.
36. De Boer R, Hillen HF, Roumen RM, Rutten HJ, Van der Sangen MJ, Voogd AC. *Br J Surg* 2001;88:118-22.
37. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjovall M, Fornander T, et al. *Br J Surg* 2002;89:902-8.
38. Recht A, Pierce SM, Abner A, Vicini F, Osteen RT, Love SM, et al. *J Clin Oncol* 1991;9:988-96.
39. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerd T, Montgomery L, Petrek J, et al. *Ann Surg* 2004;240:462-8.
40. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
41. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. *Lancet Oncol* 2007;8:881-8.
42. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. *N Engl J Med* 2002;347:567-75.
43. Konstantiniuk P, Schrenk P, Reitsamer R, Koberle-Wuehrer R, Tausch C, Roka S, et al. *Breast* 2007;16:520-6.
44. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:4312-21.
45. Rutgers EJ, Meijnen P, Bonnefoi H. *Breast Cancer Res* 2004;6:165-9.
46. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. *Br J Surg* 2004;91:1245-52.
47. Cox CE, Vrcel V, Riker A. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94:S12-S13.
48. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. *Am J Surg* 2002;184:310-4.
49. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3378-84.
50. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1990;335:1565-8.
51. Leitch AM, Beitsch PD, McCall LM, Posther K, Newman LA, Herndon JE, et al. *Am J Surg* 2005;190:539-42.
52. Galimberti V. *J Clin Oncol* 2006;24:210-1.
53. Van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Kroon BB. *Cancer* 2006;107:467-71.
54. Cserni G. *Breast* 2007;16:152-60.
55. Sobin LH, Wittekind Ch. *TNM Classification of Malignant*

*Tumors*, 6th edition. New York: Wiley-Liss; 2007.

56. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. *Oncologist* 2003;8:59-68.

57. Trisal V, Qian D, Wagman LD. *Am Surg* 2004;70:876-80.

58. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:3381-7.

59. Meijnen P, Oldenburg HS, Loo CE, Nieweg OE, Peterse JL, Rutgers EJ. *Br J Surg* 2007;94:952-6.

60. Estourgie SH, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Hoefnagel CA, Rutgers EJ, Kroon BB. *Br J Surg* 2007;94:1088-91.

61. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. *Ann Surg Oncol* 2000;7:21-7.

62. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, et al. *Ann Surg Oncol* 2002;9:272-7.

63. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. *Br J Surg* 2006;93:539-46.

64. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. *Cancer* 2007;109:1255-63.

65. Lee S, Kim EY, Kang SH, Kim SW, Kim SK, Kang KW, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:283-8.

66. Van Rijk MC, Nieweg OE, Rutgers EJ, Oldenburg HS, Olmos RV, Hoefnagel CA, et al. *Ann Surg Oncol* 2006;13:475-9.

67. Bembenek A, Fischer J, Albrecht H, Kemnitz E, Gretschel S, Schneider U, et al. *World J Surg* 2007;31:267-75.

68. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. *Ann Surg Oncol* 2001;8:688-92.

69. Lelievre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M, Brenot-Rossi I, Huiart L, Tallet A, et al. *Ann Surg Oncol* 2007;14:621-6.

70. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. *Cancer* 2000;88:2540-5.

71. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, et al. *Am Surg* 2001;67:522-6.

72. Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, Steinhoff MM, Cady B. *Am J Surg* 2002;184:307-9.

73. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. *Ann Surg* 2004;239:232-7.

74. Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N, Tuzlali S, Ilhan R, Igci A, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:237-44.

75. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, Hoque LW, Tan LK, Cody HS 3rd, et al. *J Am Coll Surg* 2003;197:529-35.

76. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.

77. Schule J, Frisell J, Ingvar C, Bergkvist L. *Br J Surg* 2007;94:948-51.

78. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, Wenzl E, Riegler-Keil M, Postlberger S, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:3374-80.

79. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. *Semin Nucl Med* 2003;33:205-18.

80. Husarik DB, Steinert HC. *Semin Nucl Med* 2007;37:29-33.

81. Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Shneebaum S, Even-Sapir E. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:329-37.

82. Van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Rutgers EJ, Kroon BB, Hoefnagel CA. *J Nucl Med* 2007;48:1756-60.

Ontvangen 28 november 2007, geaccepteerd 3 januari 2008.

## Correspondentieadres

Mw. drs. I.M.C. van der Ploeg, arts-onderzoeker  
Mw. drs. M.E. Straver, arts-onderzoeker  
Dhr. prof. dr. E.J.T. Rutgers, chirurg

Het Nederlands Kanker Instituut -  
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis  
Afdeling Heelkundige Oncologische Disciplines  
Plesmanlaan 121  
1066 CX Amsterdam  
Tel.: 020 512 24 67  
E-mailadres: i.vd.ploeg@nki.nl

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.

## Rectificatie

Geachte abonnee,

Onlangs heeft u in dit tijdschrift de reclamefolder 'Be Sure. Be secure' over Eprex aangetroffen. In deze folder is ten onrechte gesteld dat er in de EORTC-richtlijnen alleen voor Eprex level-I bewijs beschikbaar zou zijn. Dit is onjuist. Wij verzoeken u daarom deze informatie te negeren en de folder, indien die nog in uw bezit is, te vernietigen.

Hoogachtend,  
Ortho Biotech