

5

10

Bijlagen bij Conceptrichtlijnmodules Cluster Borstkanker cyclus 3b

15

20

25

30

35

INITIATIEF

Cluster Borstkanker

40

MET ONDERSTEUNING VAN

Het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

Conceptrichtlijnmodules cluster Borstkanker

© 2026

5

10

15

20

25

30

35

40

45 **Alle rechten voorbehouden.**

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van

50 tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Richtlijnen-database aanvragen.

Inhoudsopgave

Dit document bevat de achtergrondinformatie behorende bij de moduleteksten [..]. Het staat u vrij om commentaar op deze bijlagen te geven; dit is niet noodzakelijk.

5	Verantwoording	4
	Bijlagen bij module 6.1.3 Genexpressieprofielen	23
	Bijlagen bij module 6.2.2 Borstsparende therapie (MST)	32
	Bijlagen bij module 6.2.4 Mastectomie en postoperatieve radiotherapie bij behandeling invasief carcinoom	41
10	Bijlagen bij module 6.2.5 Beleid bij positieve SN	50
	Bijlagen bij module 7.1 Diagnostiek bij inflammatoire borstkanker	82
	Bijlagen bij module 7.2 Chirurgische behandeling bij inflammatoire borstkanker	90
	Bijlagen bij module 7.3 Systemische behandeling bij inflammatoire borstkanker	98
	Bijlagen bij module 7.4 Radiotherapie behandeling bij inflammatoire borstkanker	99
15	Bijlagen bij module 9.2.4 Neoadjuvante systemische behandeling locoregionaal recidief	106

Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

5

Initiatief

Initiatief: NIV

Samenstelling van de werkgroep

10 Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Borstkanker bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

15

Clusterstuurgroepsleden

- B.E.P.J. (Birgit) Vriens, Internist-Oncoloog, NIV
- A.W.G. (Annette) van der Velden, Internist, NIV
- A. (Agnes) Jager, Internist-Oncoloog, NIV
- 20 • H.J.G.D. (Desiree) van den Bongard, Radiotherapeut-Oncoloog, NABON/NVRO
- M.A.M. (Marc) Mureau, Plastisch chirurg, NVPC
- C. (Cristina) Guerrero Paez, Directeur, Borstkankervereniging Nederland
- C. (Christiaan) van Swol, Klinisch fysicus, NVKF
- F.H. (Frederieke) van Duijnhoven, Chirurg-Oncoloog, NVvH
- 25 • J.H. (José) Volders, Oncologisch chirurg, NVvH
- L. (Linda) Appelman, Radioloog, NVvR

Betrokken clusterexpertisegroepsleden Module 6.1.3

- A. (Agnes) Jager, Internist-Oncoloog, NIV
- 30 • D.J.P. (Dominique) van Uden, Chirurg, NVvH
- B. (Bert) van der Vegt, Patholoog, NVVP
- J.M. (Margriet) Collée, Klinisch geneticus, VKGN

Betrokken clusterexpertisegroepsleden Module 6.2.2

- 35 • H.J.G.D. (Desiree) van den Bongard, Radiotherapeut-Oncoloog, NABON/NVRO
- P.G. (Paulien) Westhoff, Radiotherapeut, NVRO
- S.C.J. (Sophie) Bosma, Radiotherapeut, NVRO

Betrokken clusterexpertisegroepsleden Module 6.2.4

- 40 • Mevr. dr. M. (Martine) Moosdorff, Chirurg, NVvH
- P.G. (Paulien) Westhoff, Radiotherapeut, NVRO
- J.M. (Janine) Simons, Radiotherapeut, NVRO

Betrokken clusterexpertisegroepsleden Module 6.2.5

- 45 • F.H. (Frederieke) van Duijnhoven, Chirurg-Oncoloog, NVvH
- D.J.P. (Dominique) van Uden, Chirurg, NVvH
- F. (Femke) Intema, Nucleaire geneeskundige, NVNG
- A.P.G. (Anne) Crijns, Radiotherapeut, NVRO
- S.C.J. (Sophie) Bosma, Radiotherapeut, NVRO
- 50 • H.J.G.D. (Desiree) van den Bongard, Radiotherapeut-Oncoloog, NABON/NVRO

Tabel 1 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Actie
Birgit Vriens	Internist-oncoloog Catherinaziekenhuis Eindhoven	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Afgelopen jaren (2021-2022-2023) een sprekersvergoeding van Novartis ontvangen.	Geen restricties.
Annette van der Velden	Internist-oncoloog	Kaderarts palliatieve zorg	N.v.t.	N.v.t.	Nee	Nee	Nee	Geen restricties.
Desiree van den Bongard	Radiotherapeut-oncoloog, Amsterdam UMC	Lid NABON bestuur (onbetaald) Voorzitter Landelijk Platform Radiotherapie Mammacarcinoom (LPRM) bestuur (onbetaald) Faculty ESTRO teaching course Advanced Treatment Planning (eenmalige vergoeding) Lid adviesraad Borstkanker Vereniging Nederland (onbetaald) Lid redactie BVN (onbetaald) Lid NTVO redactie (vergoeding gaat naar Amsterdam UMC) Lid Locoregionale werkgroep BOOG lid van ESTRO preoperative committee for guidelines in preoperative radiotherapy in breast cancer.	Geen	Geen	KWF/ Pink Ribbon - Eenmalige hoge dosis radiotherapie mammacarcinoom (ABLATIVE project, 2013 en 2020) - Projectleider; VARIAN grant voor Adaptive Radiotherapy in Breast Cancer patiënten (BREAST-ART, 2020) - Projectleider. * KWF/Pink Ribbon - Postoperative Re-irradiation with or without HYPERthermia: Toxicity, quality of life with locoregional recurrent breast cancer (RT-HYPE, 2022) - Projectleider * ARTILLERY (HORIZON project) co-investigator	Geen	Lid landelijke werkgroep hypofractionering mammacarcinoom	Geen restricties.
Marc Mureau	Plastisch chirurg, Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam	Maatschapslid AZR>SFG, werkzaamheden als plastisch chirurg (betaald) Vicevoorzitter clinical audit	Geen	Geen	Polytech Health & Aesthetics GmbH - Long-term results of breast reconstruction with	Geen	Geen	Geen restricties.

		board Dutch Breast Implant Registry, mede beheren landelijke kwaliteitsregistratie borstimplantaten (vacatiegelden) Lid European Commission Expert Panel Medical Devices, General and Plastic Surgery and Dentistry, beoordelen documenten medical devices in kader CE-marketing (betaald) Zit er niet meer in.			polyurethane covered implants: a multicenter randomized controlled trial - Projectleider (Afgerond)			
Cristina Guerreo Paez	Directeur Borstkanker Vereniging Nederland	Lid Raad van Toezicht SPL te Leiden (onbetaald) - raad van toezicht Bureau Clara Wichman onbetaald - raad van toezicht Systemic Justice onbetaald - executive board Europa Donna onbetaald	Geen	Geen	Als patiëntenorganisatie leveren wij vanuit patiëntenperspectief advies aan. Persoonlijk ben ik alleen betrokken bij het Covid consorium waar we onderzoek doen naar Covid en Borstkanker. Trekker is IKNL (geen rol als projectleider). Verder werken wij met de PAG samen en allerlei vrijwilligers.	Boegbeeldfuncties patiëntenorganisatie	Wij ontvangen van de farmacie gelden voor specifieke projecten op het gebied van informatievoorziening en/of lotgenotencontact. Deze zijn multisponsorde en worden altijd opgenomen in het transparantregister.	Geen restricties.
Christiaan van Swol	* Klinisch Fysicus, St. Antonius Ziekenhuis (0,9 fte) * Hoofd Zorgketen Borstkanker, St. Antonius Ziekenhuis (0,1 fte)	Voorzitter Bestuur Stichting Opleiding Klinische Fysica - onbetaald. Zie www.stichtingokf.nl	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties.
Frederieke van Duijnhooven	Chirurg-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut/ Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis	* European Organization for Research and Treatment of Cancer, secretary of the Breast Cancer Group * Nederlandse	Geen	Geen	* Innovatiefonds Zorgverzekeraars - Towards omitting breast surgery in patients with a	In antwoord op deze vraag moet ik vermelden dat ik als arts ook betrokken ben bij de patiëntenvereniging voor	Geen	Geen restricties.

		Vereniging voor Chirurgische Oncologie, subgroep Mammachirurgie - werkgroep Wetenschap * Borstkanker Onderzoeks Groep BOOG - bestuur werkgroep Gemetastaseerde ziekte * Borstkanker Onderzoeks groep BOOG - bestuur werkgroep Locoregionaal * NEO ALLTO study Steering committee Alle nevenwerkzaamheden zijn onbetaald			complete response to neoadjuvant chemotherapy - biopsie past NAC ter evaluatie respons onderzoek inmiddels afgerond- Geen projectleider, co-PI * KWF - Management of low risk ductal carcinoma in situ (low-risk DCIS): a non-randomized, multicenter, non-inferiority trial between standard therapy approach versus active surveillance - clinical trial ongoing - Geen projectleider, co-PI * KWF - Clinically node negative breast cancer patiënten undergoing breast conserving therapy: Sentinel lymph node procedure versus follow-up - randomized clinical trial, accurate complete January 2022 - Geen projectleider, local PI * EORTC-quality of life group - Follow-up in Early and Locally Advanced Breast Cancer Patiënten: An EORTC QLQ-BCG-ROG Protocol - clinical study in which	Phyllodes tumoren van de borst, wat 1 van de geformuleerde knelpunten vanuit onze beroepsvereniging is. Medisch-inhoudelijk voel ik daarbij absoluut geen persoonlijk intellectueel belang		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

					quality of life data are registered in patiënts treated for breast cancer < 3 years ago - Geen projectleider, local PI			
José Volder s	Oncologische chirurg * tot 31-12-2021 Gelre Ziekenhuis Apeldoorn/Zutphen * per 10-1-2022 Diaconessehuis Utrecht	* Bestuurslid werkgroep Mammachirurgie NVCO - onbetaald * Voorzitter subgroep positionering en profilering NVCO werkgroep Mammachirurgie Nieuwe nevenfuncties Voorzitter Werkgroep mammachirurgie NVCO Bestuurslid NABON Chair Education and Training Committee Breast ESSO Lid programmacommissie Borstkanker	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties.
Linda Appelman	* Mammaradioloog, Alexander Monro Ziekenhuis * Phd/arts-onderzoeker, Radboudumc	* Bestuurslid sectie mammaradiologie (NVvR) * BOOG werkgroep lid WG locoregionaal Klinisch werkzaam als mammaradioloog in een gespecialiseerd ziekenhuis t.a.v. borstzorg. O.l.v. Ritse Mann (mammaradioloog Radboudumc & AvL) ben ik bezig met promotietraject t.a.v. volgorde beeldvorming bij vrouwen met focale borstklachten	Geen	Nee	ZonMw - Volgorde beeldvorming bij focale klachten; initiële echografie en de meerwaarde van mammografie in deze setting - Geen projectleider	O.b.v. onderzoeksresultaten bij vrouwen met focale klachten en huidige inzichten in de literatuur zou ik eens de richtlijnencommissie willen benaderen voor objectieve toetsing om de leeftijdsgrenst voor initiële echografie te verhoven naar 40 jaar (i.p.v. 30 jaar -> huidige richtlijn)	-	Geen restricties.
Agnes Jager	Internist Oncoloog	Stichting BOOG (Borstkanker	Geen	Geen	1. KWF - Prediction of	Geen	Geen	Restricties ten

	Erasmus MC Kanker Instituut Rotterdam Internist-oncoloog Erasmus MC (1.0 Fte)	onderzoeksgroep) (onbezoldigd) - voorzitter DORP (Dutch Oncology Research Platform) (onbezoldigd) - secretaris Stichting Borst Vooruit (onbezoldigd) 1. WAR commissielid van TreadMed secretaris Stichting 2. Borst Vooruit (onbezoldigd) vrz van Dutch Breast Cancer Cohort (DBCC) 3. WAR lid NABON-BOOG_NKR commissie			Breast Cancer chemotherapy response in patients by determination of chemosensitivity in tumor ticcl (Projectleider JA) 2. KWF Pink Ribbon - Circulating tumor cell detection by diagnostic leukapheresis ja to predict late recurrences in breast cancer after five years (Projectleider JA) 1. Onco - Selection of advanced breast cancer patients for carboplatin treatment using the functional repair capacity (Projectleider JA) 2. Pfizer- Functional selection of advanced breast cancer patients for Talazoparib treatment Using the Repair Capacity (RECAP) test (Projectleider JA) 3. Towards optimal (neo)adjuvant systemic therapy of stage III triple-negative breast cancer KWF 4. Capecitabine effectiviteit in RWD. Astra Zeneca. 3. Breast Cancer Now - The value of circulating tumor DNA dynamics in			aanzien van besluitvorming over module Neoadjuvante systemische behandeling locoregionaal recidief.
--	---	---	--	--	--	--	--	--

					patient ja selection for palbociclib treatment. (Projectleider JA) 4. KWF - Detection of early progression by circulating tumor DNA in ja metastatic breast cancer patients treated with endocrine (Projectleider JA) 5. Oncode - Selection of advanced breast cancer patients for carboplatin treatment using the functional repair capacity (Projectleider JA) 6. Pfizer- Functional selection of advanced breast cancer patients for ja Talazoparib treatment Using the Repair Capacity (RECAP (Projectleider JA)			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Betrokken clusterexpertisegroepleden Hoofdstuk 7

- D.J.P. (Dominique) van Uden, Chirurg, NVvH
- P.G. (Paulien) Westhoff, Radiotherapeut, NVRO

Betrokken clusterexpertisegroepleden Module 9.2.4

- A. (Agnes) Jager, Internist-Oncoloog, NIV
- E.L. (Emily) Postma, Oncologisch chirurg, NVvH
- J.H. (José) Volders, Oncologisch chirurg, NVvH
- F. (Femke) van der Leij, Radiotherapeut, NVRO
- H.J.G.D. (Desiree) van den Bongard, Radiotherapeut-Oncoloog, NABON/NVRO

Met ondersteuning van

- L.C. (Lotte) Houtepen, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (2025)
- H.E. (Eline) Pruijn-de Heus, adviseur, Kennisinstituut van Federatie van Medisch specialisten (2025)

- M. (Michiel) Oerbekke, adviseur, Kennisinstituut van Federatie van Medisch specialisten (2025)
- J. (Joline) Rohof, junior adviseur, Kennisinstituut van Federatie van Medisch specialisten (2025)

5

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch

10

Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

Tabel 2 Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Actie
Janine Simons	Radiotherapeut, Erasmus MC; vaste aanstelling, betaald, 0.9FTE.	Geen	Geen	Geen	ZonMW: Borstreconstructie en radiotherapie na mastectomie (PJ) én Implementatie weglaten schildwachtklieprocedure. KWF: Non-invasieve stadiering oksel én Observationele studie klierpositieve borstkanker behandeld met neoadjuvante chemotherapie. Roche: Subanalyse RISAS studie. Wat betreft de financiering door Roche: Roche had geen toegang tot data of enige betrokkenheid in de studie opzet en is dus volledig onafhankelijk uitgevoerd.	Geen	Geen	Geen restricties.
Martine Moosdorff	Actueel: Maastricht UMC+, chirurg (fellow gastro-enterologisch en oncologische chirurgie) Per 1 mei 26 werkzaam als oncologisch chirurg in het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties.
Paulien Westhoff	Radiotherapeut-oncoloog Radboudumc (betaald)	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Betrokken bij BOS-studie (fractuurpredictie femurmetasta	Geen restricties.

							sen) (onbetaald, geen Projectleider)	
Sophie Bosma	Radiotherapeut-oncoloog, LUMC (per 1-11-2024)	Geen	Geen	Nee	-	Geen	Nee	Geen restricties.
Anne Crijns	Radiotherapeut Oncoloog UMCG (Hans Langendijk)	Geen	Geen	Geen	1. Euratom research&training programme 2014-2018 grant agreement NO 755523 - EDIRAD BRACE en EARLY HEART; prediction models for radiation induced cardiac events; detection of the most important cardiac imaging (ECHO-ST, CT and MRI) and circulating biomarkers of radiation-induced cardiovascular changes (Projectleider JA) 2. ZonMw - CONRAD project: borstreconstructie en radiotherapie; praktijkvariatie en zoektocht naar optimale strategie (Projectleider NEE) 3. From the European Partnership for Radiation Protection Research (Pianoforte) and the Saxon Ministry of Science (SMWK) - KAYAC; therefore explore which approaches in radiation therapy can improve treatment	Geen	Geen	Geen restricties.

					outcomes and prevent the occurrence of secondary tumors in adolescents and young adults (Projectleider Lokale) 4. CIHR; Canadian Institutes of Health Research / Instituts de recherche en santé du Canada - Development of a novel risk prediction model for chronic postsurgical pain after breast cancer surgery (Projectleider NEE)			
Domini que van Uden	chirurg-oncoloog CWZ te Nijmegen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties.
Carolien Schröder	Internist oncoloog bij NKI-AvL	ESMO early breast scientific board; NVMO bestuurslid portefeuille oa richtlijnen; BOOG voorzitter werkgroep neo-adjuvant; AvL voorzitter tumorwerkgroep mammacarcinoma	Geen	Geen	*KWF: SONIMage, PJL. *Pfizer: BOOST, PJL. *Glead: IMPACT, PJL. *Siemens: FESadvance.	Geen	Geen	
Emily Postma	Oncologisch chirurg Antonius Ziekenhuis Nieuwegein	Geen Bestuurslid Nederlandse Vereniging van Chirurgische Oncologie Bestuurslid werkgroep mammachirurgie (NVCO) en voorzitter subgroep onderwijs	Geen	Geen	Geen Groen licht voor ICG: Nationale implementatie van ICG voor SWK-procedure bij borstkanker ZonMW)	Geen	Geen	Geen restricties.
Femke Intema	Nucleair geneeskundige Meander Medisch Centrum Lid MSB	Wergroep Richtlijn botmetastasen. Voorzitter onderwijscommissie NVNG (onbetaald) Lid examencommissie NVvR	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties.

		(onbetaald) Lid commissie onderwijs NVvR (onbetaald) Onderwijscom missie NVNG Examencommis sie NVvR Commissie onderwijs NVvR allen onbetaald						
Andrzej Piatkow ski de Grzymal a	* Plastisch chirurg en Plaatsvervan gend Hoofd / MUMC+ / 0,8 FTE * Plastisch chirurg / MOOI kliniek / 0,2 FTE * Hoogleraar Innovatieve Plastische Chirurgie / Universiteit Maastricht	Bestuurslid Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie Bestuurslid Nederlandse Vereniging voor Esthetische Plastische Chirurgie	Dienstve rband MUMC+ Aandeel houder MOOI kliniek	-	* ZonMw - BREAST2, prospectieve cohort onderzoek i.v.n. AFT reconstructie van de borst, lange termijn veiligheid - Projectleider * Lipocosm - EVE-trial, onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van de EVE-cup voor pre- expansie i.v.m. een AFT- reconstructie - Projectleider	Bekendheid van de AFT- procedure	Nee	Geen restricties.
Maaïke de Boer, gestopt per 1 juni 2025	Internist- oncoloog in Maastricht Universitair Medisch Centrum	Lid van Data Safety Monitoring Board van BYL719C2303 studie (Novartis), betaald (uurtarief voor voorbereidingst ijd en vergaderingst ijd; 2 vergaderingen per jaar)	Geen	Nee	* Novartis, E. Lilly, Pfizer, Roche, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead - Institutioneel onderzoeksgel d voor de SONABRE studie: een observationel e cohortstudie van patiënten met gemetastaseer d mammacarcin oom - Geen projectleider	Geen	Sprekersvergo eding voor moderen van nascholing december 2023 (SABCS in het Bos). Deze nascholing werd gesponsord door Pfizer en Eli Lilly. De sprekervergoe ding is betaald aan het Maastricht UMC+.	Geen restricties.
Iris Langera k	Belangenbeh artiger, Borstkankerv ereniging Nederland - Betaald	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties.
Bert van der Vegt	Patholoog, Universitair Medisch Centrum Groningen	* Lid werkgroep Benoemingen, Palga Raad (onbetaald) * Lid hoofredactier	DEKRA, extern adviseur	Nee	* GE Healthcare - Digital spatial profiling of metastatic breast cancer - Projectleider	Nee	Nee	Geen restricties.

		aad, Nederlands Tijdschrift voor Oncologie (onbetaald) * Voorzitter werkgroep Biomarkers, expertisegroep mammacarcino om, NVVPatho (onbetaald) * Lid Commissie data en informatisering , NVVPatho (onbetaald) * Lid werkgroep data minimalisatie, Palga Raad (onbetaald) * Lid Palga Raad (onbetaald) Member National Breast Cancer Guideline committee NABON (unpaid) Member RIVO Noord (unpaid) Member Working group pathology panel image exchange platform Dutch pathology society (unpaid) Member Scientific Council, Academic Breast Cancer Groningen (unpaid) Member Scientific council, NABON breast cancer audit (unpaid) Member PALGA council (lab representative UMCG) (unpaid) Chair Regional IT working group (PathologieNoor rd) (unpaid) Member Scientific			* Owkin - Prediction of Distant Metastasis events in Patients with Breast Cancer from H&E - Projectleider NEE) 1. Roche- HER2 bepaling met AI (Projectleider JA) 2. IBEX - HER2 bepaling met AI (Projectleider JA)			
--	--	---	--	--	---	--	--	--

		Advisory Board, Visiopharm, Hørsholm, Denmark (compensation received by UMCG Member OncoLifeS steering committee, University Medical Center Groningen, The Netherlands Member International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) Member/Chair a.i. Thesaurus working group, PALGA, Houten, The Netherlands (unpaid) Chair Regional Breast Pathology Diagnostic Panel (unpaid) Consulting fees: AstraZenica/DaiichiSankyo, Philips, MSD						
Carolien van Deurzen	Patholoog Erasmus MC	Geen	Geen	Geen	*Astrazeneca: HER2-low, projectleider. *Roche: TNBC projectleider.	Geen	Geen	Geen restricties.
Carla Meeuwis	Mammarioog Ziekenhuis Rijnstate	NABON werkgroep standaardisatie verslaglegging (onbetaald) Nabon werkgroep voorlichting (onbetaald) - NWR mammasectie (DCBI) bestuur secretaris (onbetaald) - NVVR kwaliteitsvisitecommissie (betaald) - CPME / KNMG werkgroep	Geen	Geen	1. SENO medical - Echografie gecombineerd met laeserlicht voor de diagnostiek bij verdachte massa's in de borst (Projectleider JA) 2. GE Healthcare - 30 echografie bij patiënten die doorverwezen zijn met een B1-RAOS O	Geen Indien een module gereviseerd gaat worden die raakvlakken heeft met mijn onderzoek zal ik geen werkzaamheden verrichten m.b.t. deze module.	Geen	Geen restricties.

		digital healt (EHDS) - deels betaald - ONCONEXT stuurgroep gegevensuitwisseling in de oncologische zorg - deels betaald - NABON commissie standaardisering - onbetaald - NABON commissie voorlichting - onbetaald - NVVR mammasectie bestuur (secretaris) - onbetaald - IHE-NL bestuur gebruikersvoorzitter - onbetaald - Chipsoft gebruikersvoorzitter - onbetaald - BVO programmacommissie gegevensuitwisseling - BOOG - onbetaald			afwijking. Zij kregen aanvullend een 30 echo (Projectleider NEE) 1. KWF - DENSE2-studie (projectleider NEE) 2. Radboud UMC-MINIVAB-studie: echogeleide vacuumexcisie van tumoren < 1.5 cm (projectleider NEE) 3. Rijnstate - DECREAS-studie: spectrale CT bij T3 tumoren en dens klierweefsel (mammadensiteit C en D) (Projectleider ?)			
Caroline Willems-Blom	WW Grain Brokers BV - Financial controller	Stichting Erfelijke Kanker Nederland - bestuurslid	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties.
Claudette Loo	Radioloog, gespecialiseerd in mammalogie & screening BVO (regio midden west). NKI-AVL (Nederlands Kanker Instituut, Antoni van Leeuwenhoek) en BVO midden west. Naast het werk als radioloog in het AVL ben ik ook werkzaam bij het bevolkingsonderzoek borstkanker. Daarnaast	Wetenschappelijke afdeling NBKA (deels betaald/vakantie) accreditatie afdeling NVVR (onbetaald) uitkomst gerichte zorg borstkanker (afgevaardigd vanuit mammasectie NVVR)	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties.

	verzorg ik incidenteel (tegen betaling) visitaties en onderwijs bij het LRCB.(landelijk referentie centrum bevolkingsonderzoek).							
Femke van der Leij	Radiotherapeut-oncoloog UMC Utrecht	Niet van toepassing BOOG werkgroep lid locoregionaal (onbetaald)	Geen	Nee	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Nee	Geen restricties.
Leonie Woerdenman	Plastisch chirurg Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam	Hoofd afdeling plastische chirurgie Antoni van Leeuwenhoek Lid werkgroep richtlijn mamma reconstructie namens de NVPC (onbetaald)	Geen	Geen	1. Dutch Cancer Society, Grant/Award Number: - ontwikkeling borst reconstructie keuzehulp (Projectleider 1 van de 4)	Geen	Geen	Geen restricties.
Loes Kooremans	Maastricht Universitair Medisch Centrum, patholoog, afdelingshoofd a.i.	Het ziekenhuis ontvangt een vergoeding voor gynaecologisch onderwijs, welke ik geef.	Geen	Geen	Geen	Ik doe onderzoek naar borstkanker en lymfklieren. Op dit moment heb ik geen artikelen waar ik naar kan verwijzen, wel ben ik een artikel aan het afronden naar het verschil tussen cytologie en histologie van de lymfklier met landelijke PALGA data. Mocht dit wel eerder gepubliceerd zijn, dan kunnen we opnieuw in overleg. Het is natuurlijk juist de kennis van mijn werk en onderzoek, waardoor ik ben uitgenodigd voor deze richtlijn. Het lijkt me wel zinvol om na de gedane	Geen	Geen restricties.

						moeite de data op te schrijven om ook internationaal gebruik te kunnen maken van de opgedane kennis. Het staat natuurlijk goed op een CV als je ook meedenkt over richtlijnen.		
Marcel Stokkel	Nucleair Geneeskundige, NKI-AVL	Consultant SILOAM MRCCC Jakarta, via MoU Programma manager NRG PALLAS, via detachering	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties.
Margriet Collée	Klinisch geneticus, Erasmus MC Rotterdam	Geen	Geen	Geen	1. KWF- Nationwide infrastructure integrating research and health care to improve management for Dutch women with familial breast cancer risk Infrastructure Initiatives (Projectleider NEE) 2. KWF- Building in the Archipelago of Ovarian Cancer Research (Projectleider NEE)	Geen	Geen	Geen restricties.
Marijke Wevers	Klinisch geneticus, Radboudumc	Geen	Geen	Geen	1. Pink Ribbon en KWF Betrokken bij diverse onderzoeksprojecten vanuit HEBOnee (onderzoek naar erfelijke borst- en eierstokkanker, www.hebon.nl) als lid van de stuurgroep HEBON (Projectleider NEE)	Geen	Geen	Geen restricties.
Marike de Meij	Huisarts Team Ondersteunende en	Regionale Toetsingscommissies Euthanasie,	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties.

	Palliatieve Zorg OLVG, voorzitter	ministerie van VWS NHG standaard Borstkanker Artsensteunpu nt levensbeeindigi ng bij kinderen PATZ consulent Fotograaf, zelfstandig Medische Adviesraad Cancer Care Center (onbezoldigd) Ambassadeur wensambulanc e Nederland (onbezoldigd)						
Marjole in Smidt	Oncologisch chirurg MUMC+ Hoogleraar oncologische chirurgie	Research / Onderwijs	Geen	Geen	1. Nutricia - Microbioom, CRC, chemotherapi e en prebiotica (Projectleider JA) 2. KOFL - PET- MRI bij vroegstadium borstkanker (projectleider JA) 3. Illumina - materiaal voor microbioom onderzoek (geen geld) (Projectleider JA) 4. KWF- Refine studie: verfijnen van beeldvorming in neoadjuvante setting (Projectleider NEE) 5. Servier Pharma - Microbiome onderzoek bij CRC en chemotherapi e (Projectleider JA) 6. Roche - Systemische therapie na risas (projectleider JA)	Geen	Geen	Geen restricties.

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

- 5 Bij de richtlijnmodule voerden de clusterleden conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) bij [Werkwijze](#)).

Bijlagen bij module 6.1.3 Genexpressieprofielen

Literatuur

Doornkamp F, de Wreede LC, Verheul E, Jager A, Steyerberg EW. Guiding treatment decisions in early breast cancer: A model-based comparison of the OncotypeDX and MammaPrint tests. *Breast*. 2026 Feb;85:104698. doi: 10.1016/j.breast.2026.104698. Epub 2026 Jan 12. PMID: 41548315; PMCID: PMC12856286.

Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, Lin NU, Perez EA, Goldstein LJ, Chia SKL, Dhesy-Thind S, Rastogi P, Alba E, Delaloge S, Martin M, Kelly CM, Ruiz-Borrego M, Gil-Gil M, Arce-Salinas CH, Brain EGC, Lee ES, Pierga JY, Bermejo B, Ramos-Vazquez M, Jung KH, Ferrero JM, Schott AF, Shak S, Sharma P, Lew DL, Miao J, Tripathy D, Pusztai L, Hortobagyi GN. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16;385(25):2336-2347. doi: 10.1056/NEJMoa2108873. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34914339; PMCID: PMC9096864.

Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, Vuylsteke P, Brain E, Vrijaldenhoven S, Neijenhuis PA, Causeret S, Smilde TJ, Viale G, Glas AM, Delorenzi M, Sotiriou C, Rubio IT, Kümmel S, Zoppoli G, Thompson AM, Matos E, Zaman K, Hilbers F, Fumagalli D, Ravdin P, Knox S, Tryfonidis K, Peric A, Meulemans B, Bogaerts J, Cardoso F, Rutgers EJT. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):476-488. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00007-3. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33721561.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29860917; PMCID: PMC6172658.

Zorginstituut. *Standpunt – MammaPrint en Oncotype DX vergoede zorg voor bepaalde groep vrouwen – Standpunt Zorginstituut Nederland*. The Hague: Zorginstituut Nederland; 2023.

Introduction

Gene expression tests such as MammaPrint® and Oncotype DX® are used to support decision-making on (neo)adjuvant chemotherapy in women over 50 years of age with early-stage, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer, particularly when there is uncertainty about the benefit of chemotherapy based on clinicopathological factors. According to the 2023 position statement “Genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker” by the Dutch National Health Care Institute (Zorginstituut Nederland, 2023), both tests are considered standard of care and practice and are reimbursed for selected patiënt subgroups.

However, in current practice there is still variability and uncertainty regarding the optimal use and positioning of these tests in clinical decision-making, especially in patiënts with intermediate clinical risk. This may lead to both overtreatment with chemotherapy and undertreatment in some cases. Clear guidance on the appropriate use of gene expression profiling is therefore needed to improve risk stratification and support more consistent, evidence-based decisions. This is expected to reduce unnecessary chemotherapy, limit treatment-related toxicity, and improve patiënt-centered outcomes.

Search and select

A systematic review of the literature conducted by the Dutch National Health Care Institute (Zorginstituut, 2023) was used to answer the following question:

Table 1. PICO

Patients	Women >50 years of age with early-stage HR+/HER2- breast cancer and a clinically high risk according to AO! or PREDICT, with negative lymph nodes (N0) or with 1–3 positive lymph nodes (N1).
Intervention	Adjuvant chemotherapy guided by the result of the gene expression test Oncotype DX® or MammaPrint®, added to standard risk stratification using AO! or PREDICT (add-on test).
Control	Treatment decisions based solely on standard risk stratification using AO! or PREDICT.
Outcomes	Overall survival and quality of life.
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and clinical studies Minimal follow-up: 10 years

Relevant outcome measures

The guideline panel considered 10-year overall survival and quality of life as a **critical** outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined the following thresholds as a minimal clinically (patient) important difference:

- An absolute difference in 10-year overall survival of no more than 3%, and a hazard ratio for mortality not lower than 0.70 (PASKWIL criterion for superiority).
- A clinically relevant difference in a validated global quality-of-life instrument defined as:
 - A difference of at least 4–7 points on the FACT-G;
 - A difference greater than 0.074 on the EQ-5D;
 - A difference greater than 10 points on the EORTC quality-of-life scale.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed on November 2 2022 by the Dutch National Health Care Institute (Zorginstituut, 2023) using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2017 to 2023 for systematic reviews, RCTs and clinical studies. Furthermore, websites of international health insurers, health technology assessment agencies and guideline organizations were screened for position statements and guidelines, and ongoing clinical trials were searched in ClinicalTrials.gov, the WHO ICTRP portal, and Cochrane CENTRAL. See for more details the search strategy of the position statement by the Dutch National Health Care Institute (Zorginstituut, 2023).

Summary of literature

Description of studies

This module is based on the systematic literature review conducted by the Dutch National Health Care Institute for the development of the position statement “Gene expression tests in women older than 50 years with early-stage breast cancer,” published on 24 October 2023.

In this position statement, the gene expression tests Oncotype DX® and MammaPrint® were evaluated.

A total of four studies were included in the literature review: The 9-year follow-up results of the MINDACT trial (RCT), including two supplementary analyses (MammaPrint®), and the 5-year follow-up results of the RxPONDER trial (Oncotype DX®). No direct comparative studies between MammaPrint® and Oncotype DX® were identified in the literature review conducted by the Dutch National Health Care Institute.

The Dutch National Health Care Institute concluded that, based on the results of the gene expression tests MammaPrint® and Oncotype DX®, women with a low genomic risk can safely forgo chemotherapy. This applies to the subgroup of women who meet the following criteria:

Indication MammaPrint®

For women:

- older than 50 years; and
- HR+/HER2-/N0; and
- grade 1 tumor measuring 3.1–5 cm; or
- grade 2 tumor measuring 2.1–5 cm; or
- grade 3 tumor measuring 1.1–2 cm.

And for women:

- older than 50 years; and
- HR+/HER2-/N1 (1–3 positive axillary lymph nodes); and
- grade 1 tumor measuring 2.0–5 cm; or
- grade 2 tumor measuring 0–5 cm.

MammaPrint® has been reimbursed for these indications since 28 June 2022.

Indication Oncotype DX®

For women:

- older than 50 years; and
- ER+/HER2-/N1 (1–3 positive axillary lymph nodes); and
- grade 1 tumor measuring 2.0–5 cm; or
- grade 2 tumor measuring 0–5 cm.

Oncotype DX® has been reimbursed for this indication since 15 September 2022.

For a comprehensive literature review and the assessment of the risk of bias, we refer to the [position statement of the Dutch National Health Care Institute](#).

Results

Overall survival (critical)

One study (Piccart, 2021) including 2,187 patients evaluated treatment guided by MammaPrint® (no adjuvant chemotherapy in case of low genomic risk) compared with treatment based on standard clinical risk assessment (Adjuvant!Online, including chemotherapy). After 9 years of follow-up, the HR for overall survival was 1.36 (95% CI 0.74 to 2.50), indicating no statistically significant difference between groups. In absolute terms, overall survival was 95.6% (95% CI 93.0 to 97.2) in the MammaPrint® group and 93.9% (95% CI 91.9 to 95.9) in the clinically guided group, corresponding to an absolute difference of 1.6% (95% CI –1.47% to 4.73%). These findings suggest that omission of chemotherapy in patients with a low genomic risk according to MammaPrint® did not result in a clinically relevant reduction in overall survival and is likely non-inferior to treatment based on standard risk assessment.

One study (Kalinsky, 2021) including 3,353 patients evaluated chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in women with HR+/HER2-, node-positive breast cancer and a recurrence score of 0–25. After 5 years of follow-up, HR for overall survival was 1.05 (95% CI 0.81 to 1.37), indicating no statistically significant difference between treatment groups. In absolute terms, 112 of 1,658 patients (94.4%) in the chemoendocrine group were alive compared with 112 of 1,671 patients (94.4%) in the endocrine-only group, corresponding to an absolute difference of 0.1% (95% CI -0.8% to 1.7%). These results suggest that omission of chemotherapy in women with a low recurrence score (0–25) according to Oncotype DX® did not adversely affect overall survival at 5 years and is likely non-inferior to treatment based on standard clinical risk assessment.

Quality of life (critical)

No studies reported on quality of life.

Summary of Findings

Summary of Findings table: MINDACT trial

P: women aged 18–70 years with histologically confirmed unilateral primary non-metastatic (M0) invasive breast cancer (clinical stage T1 or T2 or operable T3) with zero to three positive axillary lymph nodes.

I: MammaPrint® (no adjuvant chemotherapy)

C: Adjuvant!Online (adjuvant chemotherapy)

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Control	Intervention		
Overall survival (critical)	Hazard ratio 1,36 (CI 95% 0,74 - 2,50) Based on data from 2187 patients in 1 study	95,6% (95% CI 93,0 - 97,2)	93,9% (95% CI 91,9 - 95,9)	Moderate Due to risk of bias, due to indirectness ¹	The MammaPrint 70-gene signature shows clinical utility in women with invasive hormone-receptor-positive, HER2-negative breast cancer with up to three positive nodes considered at high clinical risk for developing metastases. If the signature's readout shows a low genomic risk, it allows safe chemotherapy omission in women older than 50 years; in younger women, a potentially clinically relevant chemotherapy benefit of about 5 percentage points is observed at longer follow-up, which might be in part related to chemotherapy-induced ovarian function suppression. (Piccart, 2021)
Quality of life (critical)	-	-	-	No (no evidence was found)	GRADE No evidence was found regarding the effect of MammaPrint compared to Adjuvant!Online on quality of life in women with

				invasive hormone-receptor-positive, HER2-negative breast cancer with up to three positive nodes considered at high clinical risk for developing metastases.
--	--	--	--	---

1. **Risk of Bias: serious.** Due to lack of blinding and change of study design (after two years: the protocol was revised to include patients with up to three positive axillary lymph nodes). Besides, the study was not powered to show noninferiority.

5 **Indirectness: serious.** Patients may differ from those of interest and follow up was 8.7 year instead of 10-year. Use of taxane-based chemotherapy in this study may differ from the Dutch situation.

Summary of Findings table: RxPONDER study

10 P: Women ≥ 18 years of age, HR+/HER2-, nodal stage N1, noninflammatory breast cancer without distant metastasis. The participants had to have undergone primary surgery with sentinel-node biopsy or axillary lymph-node dissection and had to be eligible for a chemotherapy. Women with a recurrence score of 0 to 25 were invited to participate in the trial.

I: Chemoendocrine (Chemotherapy despite a low RS-score Oncotype DX®)

C: Endocrine only (No chemotherapy because of low RS-score Oncotype DX®)

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
Overall survival (critical)	Hazard ratio 1.05 (CI 95% 0.81 - 1.37) Based on data from 3353 patients in 1 study	Events: 112/1658 94.4%	Events: 112/1671 94.4%	Moderate Due to risk of bias, due to indirectness ¹	Among premenopausal women with one to three positive lymph nodes and a recurrence score of 25 or lower, those who received chemoendocrine therapy had longer invasive disease-free survival and distant relapse-free survival than those who received endocrine only therapy, whereas postmenopausal women with similar characteristics did not benefit from adjuvant chemotherapy. (Kalinsky, 2021)
		Absolute difference: 0.1% (CI 95% -0.8% -1.7%)			
Quality of life (critical)	-	-	-	No (no evidence was found) GRADE	No evidence was found regarding the effect of Chemoendocrine compared to Endocrine only on quality of life in premenopausal women with one to three positive lymph nodes and a recurrence score of 25 or lower.

15 1. **Risk of Bias: serious.** Due to lack of blinding and the risk of attrition bias.
Indirectness: serious. Patients may differ from those of interest and a surrogate outcome was used (5-year DRFS was used instead of 10-year OS).

Verkeerslichtanalyse en Implementeren- en Agenderen-tabel

Verkeerslichtanalyse (ten behoeve van commentaar- en autorisatiefase)

Kruis aan		
	ROOD	Sterke aanbeveling tegen, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ¹
X	ORANJE	Aanbeveling waar geen passend bewijs is voor gehele populatie - Sterke aanbeveling tegen (geen passend bewijs voor gehele populatie en subpopulaties/ condities) - Conditionele aanbeveling (geen passend bewijs voor gehele populatie, maar wel passend bewijs voor een subgroep/-conditie (overweging))
	GROEN	Sterke aanbeveling voor, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ^{1,2}

¹ Er kan ook sprake zijn van passend bewijs bij een low of very low GRADE; bijvoorbeeld omdat er overwegingen zijn die zwaarwegend zijn in het aanbevolen beleid.

5

² Deze categorie geldt ook indien er passend bewijs is waaruit blijkt dat er geen voorkeur is voor één van de onderzochte interventies/diagnostiekmethoden/verwijspaden, voorbeeld: twee chirurgische technieken zijn even effectief, hebben vergelijkbare complicatierisico's, keuze is afhankelijk van het besluit dat de chirurg samen met de patiënt maakt.

Implementeren-tabel

- 5 De implementatietabel brengt in kaart welke factoren de uitvoering van een aanbeveling bevorderen of belemmeren, en welke aanvullende acties nodig zijn voor succesvolle invoering. De adviseur en (cluster)werkgroep vullen de tabel in op basis van gerichte vragen over het onderliggende probleem, relevante randvoorwaarden en mogelijke knelpunten. Op basis hiervan wordt geconcludeerd of een extra implementatie-impuls wenselijk is.

Implementatietabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>	Toelichting keuze:
11. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	X Ongewenste praktijkvariatie	Er bestaat variatie in de inzet van genexpressie-profielen bij patiënten met een intermediair risico, mede door onduidelijkheid over indicatiestelling. Daarnaast is er nieuwe (en aanvullende) evidentie beschikbaar gekomen over de klinische waarde van deze testen.
	X Nieuwe evidentie	
	Anders	
12. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	< 1000	
	X < 5000	
	5000-40.000	
	> 40.000	
13. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	X Ja	De aanbeveling is onderdeel van de richtlijn borstkanker en hangt samen met modules over systemische therapie, risicostratificatie en besluitvorming rondom (neo)adjuvante chemotherapie.
	Nee	
14. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen

Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)		Onzekerheid over exacte indicatiestelling en interpretatie van testuitslagen	Heldere afbakening van indicaties in de richtlijn
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)		Variatie in kennis en ervaring met genexpressietesten	Toenemende bekendheid en opname in richtlijnen
Patiënt/ cliënt (naasten)		Moeilijke besluitvorming rondom wel/geen chemotherapie	Test ondersteunt shared decision making
Sociale context		Verschillen in voorkeuren en verwachtingen van patiënten	Meer gepersonaliseerde zorg
Organisatorische context		Logistiek (aanvraag test, doorlooptijd, centrale uitvoering in buitenland)	Test is al beschikbaar en ingebed in zorg
Financiële en juridische context		Kosten en afhankelijkheid van vergoeding	Vergoeding binnen basispakket aanwezig
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.		A	B
	X	Patiënt/ cliënt (naaste)	Actieve deelname aan besluitvorming over behandeling
	X	Professional	Juiste indicatiestelling, interpretatie en bespreking van testuitslagen
	X	Beroepsvereniging, nl	Verspreiding en implementatie van richtlijn
	X	Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	Faciliteren van logistiek en organisatie van testen
	X	Zorgverzekeraars/ NZa	Continueren van vergoeding
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	X	< 1 jaar	De testen zijn al beschikbaar en worden toegepast in de praktijk.

		binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	
	X	Nee	
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. <i>Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.</i>		Ja *	
	X	Nee	

*Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

Risk of Bias tables

For the assessment of the risk of bias, we refer to the [position statement of the Dutch National Health Care Institute](#).

Literature search strategy

For a comprehensive literature review, we refer to the [position statement of the Dutch National Health Care Institute](#).

Bijlagen bij module 6.2.2 Borstsparende therapie (MST)

Literatuur

- Aalders KC, van Bommel AC, van Dalen T, Sonke GS, van Diest PJ, Boersma LJ, van der Heiden-van der Loo M. Contemporary risks of local and regional recurrence and contralateral breast cancer in patients treated for primary breast cancer. *Eur J Cancer*. 2016 Aug;63:118-26. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.010. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27299664.
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):47-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8. Epub 2014 Dec 9. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):e6. PMID: 25500422.
- Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, Mallon E, Mitchell MJ, Monypenny I, Morgan DA, Macmillan RD, Patnick J, Pinder SE. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(10):2294-302. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.031. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23523089.
- Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol*. 1994 Apr;12(4):653-60. doi: 10.1200/JCO.1994.12.4.653. PMID: 8151313.
- Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, Yao X, Bossuyt V, Harigopal M, Lannin DR, Pusztai L, Horowitz NR. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):503-10. doi: 10.1056/NEJMoa1504473. Epub 2015 May 30. PMID: 26028131; PMCID: PMC5584380.
- Chesney TR, Yin JX, Rajaei N, Tricco AC, Fyles AW, Acuna SA, Scheer AS. Tamoxifen with radiotherapy compared with Tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2017 Apr;123(1):1-9. doi: 10.1016/j.radonc.2017.02.019. PMID: 28391871.
- Coles CE, Wilson CB, Cumming J, Benson JR, Forouhi P, Wilkinson JS, Jena R, Wishart GC. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jun;35(6):578-82. doi: 10.1016/j.ejso.2008.09.005. Epub 2008 Oct 19. PMID: 18938055.
- Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, Bhattacharya IS, Brunt AM, Ciurlionis L, Chan C, Donovan EM, Emson MA, Harnett AN, Haviland JS, Hopwood P, Jefford ML, Kaggwa R, Sawyer EJ, Syndikus I, Tsang YM, Wheatley DA, Wilcox M, Yarnold JR, Bliss JM; IMPORT Trialists. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Sep 9;390(10099):1048-1060. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28779963; PMCID: PMC5594247.
- Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, White J, Harris JR. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Mar-Apr;7(2):73-79. doi: 10.1016/j.prro.2016.09.007. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27866865.

- Davey MG, Davey CM, Ryan ÉJ, Lowery AJ, Kerin MJ. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers - A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2021 Apr;56:26-34. doi: 10.1016/j.breast.2021.02.001. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33582622; PMCID: PMC7887648.
- 5 Ferrucci M, Milardi F, Passeri D, Mpungu LF, Francavilla A, Cagol M, Saibene T, Michieletto S, Toffanin M, Del Bianco P, Grossi U, Marchet A. Intraoperative Ultrasound-Guided Conserving Surgery for Breast Cancer: No More Time for Blind Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2023 Oct;30(10):6201-6214. doi: 10.1245/s10434-023-13900-x. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37606837; PMCID: PMC13086750.
 - 10 Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, Weir LM, Olivotto IA. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):963-70. doi: 10.1056/NEJMoa040595. PMID: 15342804.
 - 15 Haloua MH, Volders JH, Krekel NM, Lopes Cardozo AM, de Roos WK, de Widt-Levert LM, van der Veen H, Rijna H, Bergers E, Jóźwiak K, Meijer S, van den Tol P. Intraoperative Ultrasound Guidance in Breast-Conserving Surgery Improves Cosmetic Outcomes and Patient Satisfaction: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial (COBALT). *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):30-7. doi: 10.1245/s10434-015-4906-4. PMID: 26486999; PMCID: PMC4695494.
 - 20 Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KB, Koppert LB, Meijers-Heijboer HE, Mooij TM, Tollenaar RA, Vasen HF; HEBON; Hooning MJ, Seynaeve C. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer*. 2015 Feb 1;136(3):668-77. doi: 10.1002/ijc.29032. Epub 2014 Jul 8. PMID: 24947112.
 - 25 Van Der Heiden-Van Der Loo M, Siesling S, Wouters MWJM, Van Dalen T, Rutgers EJT, Peeters PHM 2016, 'Lokale recidieven na operatie voor borstkanker : Verbetering in recente jaren', *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2016 jan; 160(5)A9572. <https://www.ntvg.nl/artikelen/lokale-recidieven-na-operatie-voor-borstkanker>.
 - 30 Houssami N, Turner R, Macaskill P, Turnbull LW, McCready DR, Tuttle TM, Vapiwala N, Solin LJ. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 10;32(5):392-401. doi: 10.1200/JCO.2013.52.7515. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24395846.
 - 35 Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Smith BL, Hudis CA, Winer EP, Wood WC. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2382-7. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2615. Epub 2013 May 20. PMID: 23690420; PMCID: PMC3691356.
 - 40 Kirby AM, Finneran L, Griffin CL, Brunt AM, Cafferty FH, Alhasso A, Chan C, Haviland JS, Jefford ML, Sawyer EJ, Sydenham MA, Syndikus I, Tsang YM, Wheatley D, Yarnold JR, Coles CE, Bliss JM. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for women with early breast cancer (UK IMPORT LOW): 10-year outcomes from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2025 Jul;26(7):898-910. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00194-9. Epub 2025 Jun 11. PMID: 40516558.
 - 45 Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, de La Rochefordiere A, Salmon RJ, This P, Asselain B, Stoppa-Lyonnet D, Fourquet A. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Feb;120(1):119-26. doi: 10.1007/s10549-009-0685-6. Epub 2009 Dec 24. PMID: 20033769.
 - 50 Kreike B, Hart AA, van de Velde T, Borger J, Peterse H, Rutgers E, Bartelink H, van de Vijver MJ. Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term

follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jul 15;71(4):1014-21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.029. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18234444.

Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM, de Wit RH, Bosch AM, de Widt-Levert LM, Muller S, van der Veen H, Bergers E, de Lange de Klerk ES, Meijer S, van den Tol MP. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):48-54. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70527-2. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23218662.

Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):266-73. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5. Epub 2015 Jan 28. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):e105. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70094-X. PMID: 25637340.

Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in early breast cancer. *N Engl J Med.* 2023 Feb 15;388(7):585-594. doi: 10.1056/NEJMoa2207586.

Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Dell'Acqua V, Ferrari A, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi U, Orecchia R. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol.* 2013 Jan;106(1):21-7. doi: 10.1016/j.radonc.2012.10.018. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23218711.

Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, Paiar F, Scotti V, De Luca Cardillo C, Bastiani P, Orzalesi L, Casella D, Sanchez L, Nori J, Fambrini M, Bianchi S. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2015 Mar;51(4):451-463. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.013. Epub 2015 Jan 17. PMID: 25605582.

van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, Poortmans P, Strobbe LJA, Siesling S. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):1158-1170. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30067-5. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27344114.

Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, Bonomo P, Greto D, Mangoni M, Scoccianti S, Lucidi S, Paoletti L, Fambrini M, Bernini M, Sanchez L, Orzalesi L, Nori J, Bianchi S, Pallotta S, Livi L. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Dec 10;38(35):4175-4183. doi: 10.1200/JCO.20.00650. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32840419.

Meduri B, Baldissera A, Iotti C, Scheijmans LJEE, Stam MR, Parisi S, Boersma LJ, Ammendolia I, Koiter E, Valli M, Scandolaro L, Busz D, Stenfort Kroese MC, Ciabatti S, Giacobazzi P, Ruggieri MP, Engelen A, Munafò T, Westenberg AH, Verhoeven K, Vicini R, D'Amico R, Lohr F, Bertoni F, Poortmans P, Frezza GP. Cosmetic Results and Side Effects of Accelerated Partial-Breast Irradiation Versus Whole-Breast Irradiation for Low-Risk Invasive Carcinoma of the Breast: The Randomized Phase III IRMA Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 20;41(12):2201-2210. doi: 10.1200/JCO.22.01485. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36623246.

Metcalfe K, Huzarski T, Gronwald J, Kotsopoulos J, Kim R, Moller P, Pal T, Aeilts A, Eisen A, Karlan B, Bordeleau L, Tung N, Olopade O, Zakalik D, Singer CF, Foulkes W, Couch F, Neuhausen SL, Eng C, Sun P, Lubinski J, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Risk-reducing mastectomy and breast cancer mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 pathogenic variant: an international analysis. *Br J Cancer.* 2024 Feb;130(2):269-274. doi: 10.1038/s41416-023-02503-8. Epub 2023 Nov 29. PMID: 38030749; PMCID: PMC10803363.

Mukesh M, Harris E, Jena R, Evans P, Coles C. Relationship between irradiated breast volume and late normal tissue complications: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2012 Jul;104(1):1-10. doi: 10.1016/j.radonc.2012.04.025. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22682540.

5 NIV, 2025. Richtlijn Borstkanker. Module Borstkanker - Screening buiten het BVO. Geautoriseerd op 15-07-2025. Te raadplegen via: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/screening/borstkanker-screening-buiten-het-bvo.html>

10 NIV, 2026a. Richtlijn Borstkanker. Module Borstkanker - Axillaire stadiëring: SWK procedure. Geautoriseerd op 17-06-2026. Te raadplegen via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/behandeling_invasief_carcinoom/primair_chirurgische_behandeling/axillaire_stadi_ring_swk_procedure.html

15 NIV 2026b Richtlijn Borstkanker. Module Borstkanker – Pathologie Module 4.5 Borstkanker - Snijvlakonderzoek. Geautoriseerd op 17-06-2026. Te raadplegen via: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/pathologie/borstkanker-snijvlakonderzoek.html>

NVPC 2019. Richtlijn Borstreconstructie. Geautoriseerd op 08-04-2019. Te raadplegen via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstreconstructie/reconstructietechnieken_bij_ablatieve_behandeling.html

20 Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Stenbygaard L, Pedersen AN, Thomsen MS, Yates E, Berg M, Lorenzen EL, Jensen I, Josipovic M, Jensen MB, Overgaard J; Danish Breast Cancer Group Radiotherapy Committee. Partial Breast Irradiation Versus Whole Breast Irradiation for Early Breast Cancer Patients in a Randomized Phase III Trial: The Danish Breast Cancer Group Partial Breast Irradiation Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Dec 20;40(36):4189-4197. doi: 10.1200/JCO.22.00451. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35930754.

25 Pan H, Wu N, Ding H, Ding Q, Dai J, Ling L, Chen L, Zha X, Liu X, Zhou W, Wang S. Intraoperative ultrasound guidance is associated with clear lumpectomy margins for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Sep 20;8(9):e74028. doi: 10.1371/journal.pone.0074028. PMID: 24073200; PMCID: PMC3779206.

30 Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, Silver B, Hetelekidis S, Abner A, Harris JR, Schnitt SJ. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1668-75. doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1668. PMID: 10764427.

35 Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, Haffty BG, Ben-David M, Kaufman B, Garber JE, Merajver SD, Balmaña J, Meirovitz A, Domchek SM. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun;121(2):389-98. doi: 10.1007/s10549-010-0894-z. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20411323; PMCID: PMC2936479.

40 Poortmans PMP, Arenas M, Livi L. Over-irradiation. *Breast*. 2017 Feb;31:295-302. doi: 10.1016/j.breast.2016.07.022. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27522160.

45 Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, Quera J, Fernández-Velilla E, Pera Ó, Lio J, Lozano J, Algara M. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Dec 1;87(5):1051-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.08.046. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24161420.

50 Shaitelman SF, Anderson BM, Arthur DW, Bazan JG, Bellon JR, Bradfield L, Coles CE, Gerber NK, Kathpal M, Kim L, Laronga C, Meattini I, Nichols EM, Pierce LJ, Poppe MM, Spears PA, Vinayak S, Whelan T, Lyons JA. Partial Breast Irradiation for Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2024;14(2):112–32.

Smith BD, Haffty BG, Buchholz TA, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Gross CP. Effectiveness of radiation therapy in older women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Sep 20;98(18):1302-10. doi: 10.1093/jnci/djj359. PMID: 16985249.

- 5 Stari OL, Torok C, Gorog PO, Kovacs B, Csucska M, Kovacs B, Markus B, Janovszky A, Loderer Z. May the Completion Lead to Conservation: Impact of Partial and Complete Intraoperative Ultrasound Application on Resection Margin Management During Breast-Conserving Surgery for Invasive Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2025 Nov;32(12):8759-8768. doi: 10.1245/s10434-025-17822-8. Epub 2025 Jul 24. PMID: 40707737; PMCID: PMC12534227.
- 10 Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot JL, Dunst J, Gutierrez Miguelez C, Slampa P, Allgäuer M, Lössl K, Polat B, Kovács G, Fishedick AR, Wendt TG, Fietkau R, Hindemith M, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlamann A, Pötter R, Gall C, Malzer M, Uter W, Polgár C; Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016 Jan 16;387(10015):229-38. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00471-7. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26494415.
- 20 Taha AM, Kamel HA, Khlidj Y, Salem DS, Saed SAA, Abouelmagd K, Nguyen D, Shash E, Chapagain S, Kassem L. Adjuvant radiotherapy in postmenopausal women with early-stage ER-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2025 Feb 21;104(8):e41632. doi: 10.1097/MD.00000000000041632. PMID: 39993075; PMCID: PMC11857031.
- 25 Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Apr;144(3):443-55. doi: 10.1007/s10549-014-2890-1. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24567198.
- 30 Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi P, Galimberti V, Zurrida S, Leonardi MC, Lazzari R, Cattani F, Gentilini O, Intra M, Caldarella P, Ballardini B. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013 Dec;14(13):1269-77. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24225155.
- 35 Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, Kuske RR, Ganz PA, Parda DS, Scheier MF, Winter KA, Paik S, Kuerer HM, Vallow LA, Pierce LJ, Mamounas EP, McCormick B, Costantino JP, Bear HD, Germain I, Gustafson G, Grossheim L, Petersen IA, Hudes RS, Curran WJ Jr, Bryant JL, Wolmark N. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet.* 2019 Dec 14;394(10215):2155-2164. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32514-0. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31813636; PMCID: PMC7199428.
- 40 Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim DH, Germain I, Nichol AM, Akra M, Lavertu S, Germain F, Fyles A, Trotter T, Perera FE, Balkwill S, Chafe S, McGowan T, Muanza T, Beckham WA, Chua BH, Gu CS, Levine MN, Olivetto IA; RAPID Trial Investigators. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Dec 14;394(10215):2165-2172. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32515-2. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31813635.
- 45

Conclusies / Summary of Findings

Niveau 1	De overlevingskans van borstsparende therapie bij Stadium I-II (pT1-2N0-1M0) borstkanker is ten minste vergelijkbaar met mastectomie.
-----------------	---

	A1 van Maaren 2016
Niveau 2	Een BRCA1/2 genmutatie is geen absolute contra-indicatie voor MST. Het risico op een ipsilateraal recidief is verhoogd, maar beïnvloedt waarschijnlijk alleen het sterfterisico in subgroepen. B Pierce 2010, Kirova 2010, Heemskerk-Gerritsen 2015
Niveau 1	Een boost naast radiotherapie van de gehele borst verbetert de lokale controle in alle patiënten, maar geeft geen winst in de overleving. Het absolute voordeel van een boost bij vrije snijvlakken neemt af met toenemende leeftijd. A1 Bartelink 2015
Niveau 3	De aanwezigheid van meer dan focale niet-vrije snijvlakken is de belangrijkste risicofactor voor het optreden van een locoregionaal recidief na MST. Dit geldt ook voor de DCIS component. C Borger 1994, Park 2000, Offersen 2022
Niveau 2	Partiële borstbestraling leidt tot goede resultaten in selecte patiëntengroepen met a priori een laag risico voor lokaal recidief. B Polgar 2010, Strnad 2016, Livi 2015, Rodriguez 2013, Coles 2017, Meattini 2020

5

Samenvatting literatuur

Onder borstsparende of mammasparende therapie (MST) wordt verstaan: een excisie van de tumor, al dan niet gecombineerd met een schildwachtklier-biopsie (zie module [Axillaire stadiëring: SWK procedure](#) (NIV 2026a)), in principe gevolgd door radiotherapie.

10

Het doel van mammasparende therapie is het bereiken van een overleving die vergelijkbaar is met die na mastectomie, gecombineerd met een optimaal cosmetisch resultaat van de behandelde borst en een zo laag mogelijke kans op een locoregionaal recidief.

15

De medisch inhoudelijke afweging van de keuze tussen MST en een mastectomie behoort een multidisciplinair proces te zijn. Indien er op medische gronden geen voorkeur bestaat voor een van beide behandelingen dienen beide opties met de patiënt besproken te worden.

20

Bij relatief grotere tumoren kan neoadjuvante systemische therapie ingezet worden om een borstsparende ingreep te kunnen verrichten). De waarde van oncoplastische sparende excisies staat beschreven in de [richtlijn Borstreconstructie](#) (NVPC 2019).

25

Peroperatieve markerings van het operatiegebied middels clips optimaliseert de radiotherapie planning. De clips dienen in overleg met de radiotherapeut op een gestandaardiseerde manier geplaatst te worden in het tumorbed, bijvoorbeeld volgens het UK protocol (Coles 2009) met 5 clips. Sluiting van de ontstane holte voorkomt postoperatieve complicaties en late therapie gerelateerde complicaties (Mukesh 2012).

We maken onderscheid tussen focaal niet-vrije snijvlakken, waarvoor geen re-excisie vereist is, en meer dan focaal niet-vrije snijvlakken, waarvoor in principe een re-excisie is aangewezen (NIV, 2026b)). De locatie van de irradiatie moet hierbij worden meegenomen in het besluit tot re-excisie. Bij een dorsaal positief snijvlak, waar de fascia van de pectoralis major reeds is meegenomen, is re-excisie niet zinvol. De re-excisie kan door een herhaalde sparende ingreep, of door een mastectomie plaatsvinden. Absolute contra-indicatie voor MST is het persisteren van meer dan focaal niet-vrije snijvlakken (inclusief DCIS) na adequate pogingen tot lokale excisie (Borger 1994, Park 2000, Kreike 2008).

Volgens de gerandomiseerde Nederlandse COBALT studie blijkt peroperatieve echografie bij palpabele tumoren de incidentie van een heringreep voor meer dan focaal niet-vrije snijvlakken te verkleinen van 28% naar 11% (Krekel 2013). Hierbij is het resectie volume onder echogeleide kleiner en het cosmetisch resultaat beter (Haloua 2016). Een review (Pan 2013) toont een meer dan halvering van de kans op meer dan focaal niet-vrije snijvlakken bij peroperatief gebruik van de echografie en een 25-45% afname van het risico op meer dan focaal niet-vrije snijvlakken bij peroperatieve echografie inzet voor niet palpabele laesies. Ook recentere studies laten een verlaging van de incidentie van tumorpositief snijvlak zien, onder andere Ferrucci 2023 15% versus 2.5% en Stari 2025 met positieve resectiemarge 13.1% zonder echo en 1.4% met echo.

In Nederland blijkt MST veilig: het vijf-jaars locoregionaal recidief percentage na MST in de Nederlandse populatie is <3% (van der Heiden 2010). De 10-jaars overleving van de cT1-2N0-1M0 MST groep behandeld in 2000-2004 is minstens zo goed als na mastectomie (van Maaren 2016, Aalders 2016).

Genmutatiedraagsters

Er is geen absolute contra-indicatie voor borstsparende therapie bij een BRCA1/2 genmutatie. Deze vrouwen hebben drie keer grotere kans op een tweede contralaterale borstkanker en een iets verhoogde kans op een ipsilateraal recidief/nieuwe ipsilaterale tumor (na >7-8 jaar: RR 1,51) (Pierce 2010, Kirova 2010, Valachis 2014). Een bilaterale mastectomie bij diagnose is voor bepaalde subgroepen mogelijk gunstig (Heemskerk-Gerritsen BA 2015). Zie de module Screening buiten het bevolkingsonderzoek (NIV, 2025).

Davey (2021) voerde een meta-analyse van 23 studies (3.807 patiënten) uit. Deze meta-analyse toonde een verhoogd risico op locoregionaal recidief na borstsparende therapie (HR 4,54), maar equivalente overlevingsuitkomsten ten opzichte van mastectomie bij BRCA-draagsters.

Radiotherapie

Van oudsher is radiotherapie van de gehele borst een inherent onderdeel van MST, omdat weglaten hiervan een toename van het aantal lokale recidieven geeft met een factor 3-4 (EBCTCG 2005). In de oude studies was het lokale recidief percentage zonder radiotherapie in de orde van 30-40%, en met radiotherapie rond de 10% na 10 jaar. Met de huidige extreem lage recidief cijfers (<5% na 10 jaar) (Aalders 2016) en met het toenemende inzicht in welke risicofactoren een rol spelen bij het lokale recidief (Aalders 2016), is er een beweging ontstaan om de behandeling steeds beter te individualiseren, dat wil zeggen:

1. Selectiever zijn in het toepassen van de boost op het tumorbed

2. Bij laag-risico patiënten is partiële borst radiotherapie (PBI) standaardbehandeling. Bij laag-risico patiënten met veel co-morbiditeit kan met patiënten worden besproken om geen radiotherapie te geven.

5 *Ad 1: De rol van een boost op het tumorbed*

De belangrijkste trial over dit onderwerp is de EORTC-studie 10882/22881 (boost-no boost). De analyse met 20 jaar follow-up heeft laten zien dat tumorterugkeer in de ipsilaterale borst 16,4% was zonder boost, en 12% met een 16 Gy boost (Bartelink 2015). Hierbij werd gezien dat de absolute kans op tumor terugkeer in de ipsilaterale borst, en daarmee ook de
10 absolute winst van de radiotherapie groter werd met jongere leeftijd. Een opvallende bevinding in deze studie was echter dat de vermindering van lokale tumorterugkeer zich niet vertaalde in een overlevingswinst, zelfs niet na 20 jaar. Bij patiënten <40 jaar was de absolute winst van de radiotherapie groter, waardoor een boost op het tumorbed bij deze patiënten geïndiceerd kan zijn.

15 Boven de 40 jaar dienen bij het stellen van de indicatie van de boost andere risicofactoren meegewogen te worden, zoals graad 3, lymfangioinvasie, HER2-positiviteit, triple negativiteit, al of niet toepassen van adjuvante systemische therapie (Liu 2015, Aalders 2016). Hierbij dient tevens meegewogen te worden dat een boost de cosmetiek negatief beïnvloedt (Vrieling 2016). In geval van (focaal) niet vrije snijvlakken wordt een boost
20 eveneens geadviseerd. Pas deze overwegingen toe in het samen beslissen proces tussen patiënt en zorgverlener,

Ad 2: De rol van partiële borst radiotherapie (PBI)

Omdat 70-80% van de lokale recidieven optreedt ter plaatse van het originele tumorgebied, heeft dit geleid tot de ontwikkeling van de partiële borst radiotherapie waarbij alleen het
25 tumorgebied wordt bestraald en niet de gehele borst. Vanuit de ESTRO (www.estro.org) en ASTRO (www.astro.org, Correa 2017, Shaitelman 2024) zijn richtlijnen opgesteld voor wie partiële borst-radiotherapie veilig is (suitable group); Volgens de meest recente ASTRO richtlijn zijn de laagrisico patiënten 40 jaar en ouder, met een tumor of DCIS van maximaal 2
30 cm, ER positief, graad 1-2, waar een radicale resectie heeft plaatsgevonden. In Nederland heeft het landelijk platform radiotherapie voor mammacarcinoom hier een groep aan toegevoegd, te weten de groep patiënten met een cT1N0 mammacarcinoom die behandeld zijn met neoadjuvante hormonale therapie en verder aan bovenstaande kenmerken voldoen, als deze voorbehandeling bijvoorbeeld is ingezet ter overbrugging van tijd tot
35 chirurgie.

Verder is een groep geïdentificeerd waarbij PBI overwogen kan worden, in geval van één van volgende criteria: graad 3, cT1N0 ER- bij neoadjuvante behandeling én RCB-0/I, tumor of DCIS-grootte tussen 2 en 3 cm of patiënten met een cT1N0 Her2 positieve tumor die met
neoadjuvante (Her2-doelgerichte) therapie is behandeld en daarbij een RCB-0/I toont.

40 Er zijn tot nu toe 9 gerandomiseerde trials gepubliceerd die de lokale recidief kans vergeleken tussen PBI en radiotherapie op de gehele borst 3 tot 10 jaar na radiotherapie. Zeven van deze RCTs zijn de Hongaarse trial (n=258) (Polgar 2010), GEC- ESTRO (n=1.184) (Strnad 2016), ELIOT-trial (n=1.305) (Veronesi 2014), Universiteit van Florence (n=520) (Livi 2015, Meattini 2020), Hospital Esperanza (Rodriguez 2013), IMPORT LOW, (n=680) (Coles
45 2017, Kirby 2025) en Deense studie, (n=865) (Offersen 2022). Met uitzondering van de ELIOT-trial, vond geen enkele studie een significant verschil in lokale recidieven. In de ELIOT-trial werd na 5 jaar in 4,4 % van de patiënten die met PBI waren behandeld ipsilaterale tumor terugkeer gevonden, en slechts in 0,4% bij de groep die radiotherapie op de gehele borst kreeg. Dit grote verschil werd waarschijnlijk veroorzaakt door niet adequate selectie;
50 indien de ASTRO en ESTRO consensus werd toegepast op de ELIOT gegevens, was in de

‘geschikt bevonden groep’ de kans op ipsilaterale tumor terugkeer niet significant groter dan na radiotherapie op de gehele borst (Leonardi 2013).

In de andere studies was de kans op tumor terugkeer in de ipsilaterale borst vrijwel altijd lager dan 0,5% per jaar. De meeste studies lieten minimaal even goede tot betere cosmetiek zien na PBI. Echter drie andere RCTs, de RAPID trial, NSABP B39/RTOG 0413, IRMA studie (Whelan 2019, Vicini 2019, Meduri 2023), lieten een significant slechtere cosmetische uitkomst en/of meer bijwerkingen zien na uitwendige PBI met 10 x 3,85 Gy in 1 week (2 maal daags), vergeleken met standaard radiotherapie op de hele borst. Sinds 2017 wordt PBI standaard toegepast bij laagrisico patiënten sinds de publicatie van de IMPORT-Low (Coles 2017). Alle boven beschreven studies gebruikten verschillende inclusiecriteria, verschillende technieken, en verschillende fractioneringsschema’s. Voor de actuele versie, zie document hypofractionering LPRM ([Consensusdocumenten](#)).

Samengevat hebben meerdere studies aangetoond dat bij goede selectie van laag-risico patiënten PBI resulteert in een zeer kleine kans op lokaal recidief in de ipsilaterale borst, die niet hoger is dan na radiotherapie van de gehele borst. Of dit echter ook altijd tot een betere cosmetische uitkomst leidt is onduidelijk; dit is waarschijnlijk afhankelijk van de gebruikte techniek en het fractioneringsschema. In Nederland is consensus om met uitwendige radiotherapie te bestralen, tot een dosis van 26Gy in 5 fracties (FASTForward-schema).

Ad 3: Wanneer kan radiotherapie na MST weggelaten worden?

Omdat de kans op locoregionaal recidief na MST leeftijdsafhankelijk is, is er in diverse studies gekeken naar de noodzaak voor radiotherapie na een sparende ingreep bij met name oudere vrouwen (Chesney 2017, Fyles 2004, Hughes 2013, Poortmans 2017, Smith 2006, Taha 2025, Kunkler 2015, Kunkler 2023). In de meeste studies werd daarbij echter wel endocriene therapie gegeven, hoewel deze endocriene therapie volgens de huidige Nederlandse richtlijn niet geïndiceerd zou zijn, gezien het lage risico op afstandsmetastasen. In de BASO II trial werden 1.135 patiënten gerandomiseerd na excisie van de tumor, tussen 1) geen aanvullende therapie; 2) radiotherapie van de borst; 3) endocriene therapie, of 4) radiotherapie en endocriene therapie (Blamey 2013). De borstkanker specifieke overleving na 10 jaar was hoog: 96%. Wel werd een hoog lokaal recidief percentage gezien bij groep 1: 2,2% per jaar zonder aanvullende radiotherapie; in groep 2 en 3 werd een recidief percentage gezien van 0,8% per jaar, en in groep 4 werd na radiotherapie en endocriene therapie het laagste recidief percentage gezien van 0,2% per jaar. Welke behandeling tot de beste kwaliteit van leven leidt, is onderwerp van lopende en nog te starten studies.

In het algemeen kan gesteld worden dat er een indicatie is voor PBI bij patiënten met een laag risico borstkanker (>70 jaar, pT1, Graad 1-2, pN0, ER positief, HER2 negatief, vrije snijvlakken). Op basis van de eerste resultaten van de TOP-1 en DBCG Natural is bij het cluster bekend dat het lokaal recidief percentage in deze groep na 5 jaar 10-15% zonder endocriene therapie. In de PRIME-II is het lokaal recidief percentage na 10 jaar 9.5% (en 0,9% met radiotherapie) bij deze patiënten. In tegenstelling tot de TOP-1 en DBCG Natural werden deze patiënten wel behandeld met endocriene therapie.

Bijlagen bij module 6.2.4 Mastectomie en postoperatieve radiotherapie bij behandeling invasief carcinoom

Literatuur

- 5 Andersson Y, Bergkvist L, Rydén L, Celebioglu F, Falck AK, Norenstedt S, Ruderfors Malterling R, Vikhe Patil E, Frisell J, de Boniface J. Omitting completion axillary lymph node dissection in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases undergoing mastectomy: results from the prospective SENOMIC trial. *Br J Surg*. 2025 May 31;112(6):znaf111. doi: 10.1093/bjs/znaf111. PMID: 40476677.
- 10 Danish Breast Cancer Cooperative Group; Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24(15):2268-75. doi: 10.1200/JCO.2005.02.8738. Epub 2006 Apr 17. PMID: 16618947.
- 15 Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005 Aug;6(8):557-65. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70251-5. PMID: 16054566.
- 20 de Wild SR, de Munck L, Simons JM, Verloop J, van Dalen T, Elkhuisen PHM, Houben RMA, van Leeuwen AE, Linn SC, Pijnappel RM, Poortmans PMP, Strobbe LJA, Wesseling J, Voogd AC, Boersma LJ. De-escalation of radiotherapy after primary chemotherapy in cT1-2N1 breast cancer (RAPCHEM; BOOG 2010-03): 5-year follow-up results of a Dutch, prospective, registry study. *Lancet Oncol*. 2022 Sep;23(9):1201-1210. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00482-X. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35952707.
- 25 de Wild SR, Koppert LB, de Munck L, Vrancken Peeters MTFD, Siesling S, Smidt ML, Simons JM. Prognostic effect of nodal status before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a Dutch population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2024 Apr;204(2):277-288. doi: 10.1007/s10549-023-07178-6. Epub 2023 Dec 22. PMID: 38133707.
- 30 de Wild SR, van Roozendaal LM, de Wilt JHW, van Dalen T, van der Hage JA, van Duijnhoven FH, Simons JM, Schipper RJ, de Munck L, van Kuijk SMJ, Boersma LJ, Linn SC, Lobbes MBI, Poortmans PMP, Tjan-Heijnen VCG, van de Vijver KKB, de Vries J, Westenberg AH, Strobbe LJA, Smidt ML. De-escalation of axillary treatment in the event of a positive sentinel lymph node biopsy in cT1-2 N0 breast cancer treated with mastectomy: nationwide registry study (BOOG 2013-07). *Br J Surg*. 2024 Apr 3;111(4):znae077. doi: 10.1093/bjs/znaf077. PMID: 38597154; PMCID: PMC11004788.
- 35 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. *Lancet*. 2023 Nov 25;402(10416):1991-2003. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01082-6. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37931633.
- 40 EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group); Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000 May 20;355(9217):1757-70. PMID: 10832826.
- 45 EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group); McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Epub 2014 Mar 19. Erratum in: *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1848. PMID: 24656685; PMCID: PMC5015598.
- 50

- EBCTCG; Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7. PMID: 16360786.
- 5 Hooning MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1081-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.022. Epub 2006 Jan 30. PMID: 16446057.
- 10 Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 7;99(5):365-75. doi: 10.1093/jnci/djk064. PMID: 17341728.
- 15 Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, Valero V, Perkins GH, Schechter NR, Hunt KK, Sahin AA, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4691-9. doi: 10.1200/JCO.2004.11.129. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):248. PMID: 15570071.
- 20 Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, Hortobagyi G, Buzdar AU, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(15):2817-27. doi: 10.1200/JCO.2000.18.15.2817. PMID: 10920129.
- 25 Kunkler IH, Russell NS, Anderson N, Sainsbury R, Dixon JM, Cameron D, Loncaster J, Hatton M, Westenberg H, Clarke J, McCarty H, Evans R, Geropantas K, Wolstenholme V, Alhasso A, Woodings P, Barraclough L, Bayman N, Welch R, Muturi F, McEleney T, Burns J, Riddle K, Macdonald E, Dunlop J, Sergenson N, van Tienhoven G, Taylor KJ, Bartlett JMS, Piper T, Velikova G, Aird E, Chua B, Hurkmans C, Venables K, Williams LJ, Thomas JS, Hanby AM, Maclennan M, Cleator S, Verghese ET, Li Y, Wang S, Canney P; SUPREMO Trial Investigators; Sunil. Ten-Year Survival after Postmastectomy Chest-Wall Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Nov 6;393(18):1771-1783. doi: 10.1056/NEJMoa2412225. PMID: 41191939; PMCID: PMC7618363.
- 30 Mamounas EP, Bandos H, White JR, Julian TB, Khan AJ, Shaitelman SF, Torres MA, Vicini FA, Ganz PA, McCloskey SA, Lucas PC, Gupta N, Li XA, McCormick B, Smith B, Tendulkar RD, Kavadi VS, Matsumoto K, Seaward SA, Irvin WJ Jr, Lin JY, Mutter RW, Muanza TM, Stromberg J, Jagsi R, Weiss AC, Curran WJ Jr, Wolmark N. Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2025 Jun 5;392(21):2113-2124. doi: 10.1056/NEJMoa2414859. PMID: 40466065; PMCID: PMC12269788.
- 35 Morarasu S, Clancy C, Ghetu N, Musina AM, Velenciuc N, Iacob S, Frunza T, Roata CE, Lunca S, Dimofte GM. Impact of Quilting Sutures on Surgical Outcomes After Mastectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2022 Jun;29(6):3785-3797. doi: 10.1245/s10434-022-11350-5. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35103890.
- 40 Qvamme G, Axelsson CK, Lanng C, Mortensen M, Wegeberg B, Okholm M, Arpi MR, Szecsi PB. Randomized clinical trial of prevention of seroma formation after mastectomy by local methylprednisolone injection. *Br J Surg*. 2015 Sep;102(10):1195-203. doi: 10.1002/bjs.9874. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26179672.
- 45 Samiei S, Simons JM, Engelen SME, Beets-Tan RGH, Classe JM, Smidt ML; EUBREAST Group. Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic
- 50

- Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2021 Jun 1;156(6):e210891. doi: 10.1001/jamasurg.2021.0891. Epub 2021 Jun 9. PMID: 33881478; PMCID: PMC8060891.
- 5 Taylor CW, McGale P, Darby SC. Cardiac risks of breast-cancer radiotherapy: a contemporary view. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006 Apr;18(3):236-46. doi: 10.1016/j.clon.2005.11.003. PMID: 16605055.
- Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Dec 1;69(5):1484-95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.034. PMID: 18035211.
- 10 Ten Wolde B, Strobbe FFR, Schlooz-de Vries M, van den Wildenberg FJH, Keemers-Gels M, de Wilt JHW, Strobbe LJA. Omitting Postoperative Wound Drainage After Mastectomy With Skin-Flap Quilting. *Ann Surg Oncol.* 2019 Sep;26(9):2773-2778. doi: 10.1245/s10434-019-07411-x. Epub 2019 May 29. PMID: 31144137.
- van Bastelaar J, van Roozendaal L, Granzier R, Beets G, Vissers Y. A systematic review of flap fixation techniques in reducing seroma formation and its sequelae after mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jan;167(2):409-416. doi: 10.1007/s10549-017-4540-x. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29039118.
- 15 van der Heiden-van der Loo M, Siesling S, Wouters MW, van Dalen T, Rutgers EJ, Peeters PH. The Value of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence as a Quality Indicator: Hospital Variation in the Netherlands. *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec;22 Suppl 3:S522-8. doi: 10.1245/s10434-015-4626-9. Epub 2015 May 19. PMID: 25986872.
- 20 van Zeelst LJ, Ten Wolde B, van Eekeren RRJP, Volders JH, de Wilt JHW, Strobbe LJA. Quilting following mastectomy reduces seroma, associated complications and health care consumption without impairing patient comfort. *J Surg Oncol.* 2022 Mar;125(3):369-376. doi: 10.1002/jso.26739. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34786726; PMCID: PMC9298805.
- 25 van Zeelst LJ, van der Waal DC, Keemers-Gels ME, van den Wildenberg FJH, Schlooz-Vries MS, Wijers CHW, de Wilt JHW, Strobbe LJA. Effect of different quilting techniques on seroma formation after breast surgery: retrospective study. *BJS Open.* 2023 Mar 7;7(2):zrac171. doi: 10.1093/bjsopen/zrac171. Erratum in: *BJS Open.* 2023 Nov 1;7(6):zrad132. doi: 10.1093/bjsopen/zrad132. PMID: 36932651; PMCID: PMC10023826.
- 30 van Zeelst LJ, van Eekeren RRJP, van Uden DJP, Schok T, Jeuris S, Berry R, Volders JH, de Wilt JHW, Strobbe LJA. Patient-reported long-term outcomes after mastectomy, comparing the quilt technique to the conventional method. *Eur J Surg Oncol.* 2025 Aug;51(8):110278. doi: 10.1016/j.ejso.2025.110278. Epub 2025 Jun 23. PMID: 40602217.
- 35 Wang X, Xu Y, Guo S, Zhang J, Abe M, Tan H, Wang S, Chen P, Zong L. T1-2N1M0 triple-negative breast cancer patients from the SEER database showed potential benefit from post-mastectomy radiotherapy. *Oncol Lett.* 2020 Jan;19(1):735-744. doi: 10.3892/ol.2019.11139. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31897189; PMCID: PMC6924153.
- 40 Zeelst LJ, Ten Wolde B, Plate JDJ, Volders JH, van Eekeren RRJP, Doeksen A, Hoven-Gondrie ML, Olieman AFT, van Riet YEA, van der Velden APS, Vijfhuizen S, Witjes HHG, de Wilt JHW, Strobbe LJA. The QUILT study: quilting sutures in patients undergoing breast cancer surgery: a stepped wedge cluster randomized trial study. *BMC Cancer.* 2023 Jul 17;23(1):667. doi: 10.1186/s12885-023-11154-0. PMID: 37460983; PMCID: PMC10351105.
- 45 Zhao X, Tang Y, Wang S, Yang Y, Fang H, Wang J, Jing H, Zhang J, Sun G, Chen S, Jin J, Song Y, Liu Y, Chen B, Qi S, Li N, Tang Y, Lu N, Ren H, Li Y. Locoregional recurrence patterns in women with breast cancer who have not undergone post-mastectomy radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2020 Sep 4;15(1):212. doi: 10.1186/s13014-020-01637-w. PMID: 32887640; PMCID: PMC7487762.
- 50

Introduction (English)

Previous publications (EBCTCG 2000; EBCTCG 2014) showed that radiotherapy of the thoracic wall after mastectomy reduced the risk of a locoregional recurrence with a factor 3-4. However, systemic therapies in the included trials was suboptimal compared to current treatments. Furthermore, diagnostic procedures have improved, as well as other treatments like surgery and radiotherapy itself. This has led to lower absolute recurrence risks compared to the older trials. Therefore, the absolute gain of radiotherapy of the thoracic wall after mastectomy has decreased. In 2025 the results of several trials addressing this subject have been published, resulting in the update of radiotherapy indications.

Search and select

A review of the literature was performed to answer the following question(s): What are the (un)beneficial effects of post mastectomy radiotherapy on the survival, (locoregional) recurrence, and disease-free survival when compared to not receiving post mastectomy radiotherapy in patients who underwent a mastectomy for breast cancer?

Table 1. PICO

Patients	Patient who underwent mastectomy for breast carcinoma
Intervention	Post mastectomy radiotherapy (thoracic wall, axilla, supraclavicular or combination)
Control	No post mastectomy radiotherapy
Outcomes	Survival, (locoregional) recurrence, disease-free survival

Relevant outcome measures

The guideline panel considered survival and (locoregional) recurrence as a **critical** outcome measure for decision making; and disease-free survival as an **important** outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined a relative risk or hazard ratio of 0.8 and 1.25 as a minimal clinically (patient) important differences for survival, (locoregional) recurrence, and disease-free survival.

Search and select (Methods)

A literature search was performed by the guideline working group members in Medline (via PubMed). The database was searched from 31-12-2017 up to 31-12-2024. MeSH-terms were combined with natural language terms searched in 'all fields' to construct the search string for PubMed. The overall search strategy was derived from a single primary search concept: post mastectomy radiotherapy. A total of 598 records were identified for title/abstract screening.

Initially, 63 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, it was concluded that no relevant high quality systematic reviews or RCTs were available to answer the search question. Studies relevant to the clinical key question ('uitgangsvraag') will be discussed in the consideration section ('overwegingen').

Summary of literature

No studies were selected, therefore a summary of the literature is not available.

5 Verkeerslichtanalyse en Implementeren- en Agenderen-tabel

Verkeerslichtanalyse (ten behoeve van commentaar- en autorisatiefase)

Kruis aan		
	ROOD	Sterke aanbeveling tegen, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ¹
	ORANJE	Aanbeveling waar geen passend bewijs is voor gehele populatie - Sterke aanbeveling tegen (geen passend bewijs voor gehele populatie en subpopulaties/ condities) - Conditionele aanbeveling (geen passend bewijs voor gehele populatie, maar wel passend bewijs voor een subgroep/ conditie (overweging))
X	GROEN	Sterke aanbeveling voor, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ^{1,2}

¹ Er kan ook sprake zijn van passend bewijs bij een low of very low GRADE; bijvoorbeeld omdat er overwegingen zijn die zwaarwegend zijn in het aanbevolen beleid.

10 ² Deze categorie geldt ook indien er passend bewijs is waaruit blijkt dat er geen voorkeur is voor één van de onderzochte interventies/diagnostiekmethoden/verwijspaden, voorbeeld: twee chirurgische technieken zijn even effectief, hebben vergelijkbare complicatierisico's, keuze is afhankelijk van het besluit dat de chirurg samen met de patiënt maakt.

Implementeren-tabel

15 De implementatietabel brengt in kaart welke factoren de uitvoering van een aanbeveling bevorderen of belemmeren, en welke aanvullende acties nodig zijn voor succesvolle invoering. De adviseur en (cluster)werkgroep vullen de tabel in op basis van gerichte vragen over het onderliggende probleem, relevante randvoorwaarden en mogelijke knelpunten. Op basis hiervan wordt geconcludeerd of een extra implementatie-impuls wenselijk is.

20

Implementatietabel

Vraag	Antwoord: Kruis aan en licht toe/ beschrijf	Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	x Ongewenste praktijkvariatie	Grote groep "overwegen", hierdoor mogelijk praktijkvariatie.
	x Nieuwe evidentie	Nieuwe studies gepubliceerd relevant voor dit onderwerp.
	Anders	
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer	< 1000	
	x < 5000	

gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	5000-40.000		
	> 40.000		
13. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	Ja		
	x	Nee (hangt wel samen met regionaal, maar kan als losstaande richtlijn gebruikt worden)	
14. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen	
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)		x	
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)		X	
Patiënt/ cliënt (naasten)		x	
Sociale context		x	
Organisatorische context		x	
Financiële en juridische context		x	
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.	A	B	
	x	Patiënt/ cliënt (naaste)	Informatie delen
	x	Professional	Richtlijn opvolgen
	x	Beroepsvereniging, nl	Richtlijn opvolgen
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
x	< 1 jaar		

16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?		binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	
	x	Nee	Actie is al uitgevoerd (reeds meermaals besproken op LPRM)
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. <i>Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.</i>		Ja *	
	x	Nee	

*Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

Agenderen-tabel

Kennisvragen zijn vragen over bestaande zorg, die nog onvoldoende zijn onderbouwd met wetenschappelijke literatuur. Het richtlijncluster heeft een belangrijke rol bij het identificeren van kennisvragen bij het ontwikkelen van een richtlijnmodule. De input uit deze Agenderen-tabel wordt gebruikt bij het opstellen van een kennisagenda. Alle geïnventariseerde kennisvragen (vanuit achterban, patiënten en richtlijnen) op het gebied van zorgevaluatie worden beoordeeld door de kennisagenda werkgroep en daarna geprioriteerd door alle relevante partijen tijdens een prioriteringsbijeenkomst. Het is belangrijk om de kennisvraag scherp te formuleren, zodat resultaten van een zorgevaluatie onderzoek daadwerkelijk opgenomen kunnen worden in een richtlijnmodule.

Vraag	Antwoord <i>Kruis aan</i>	<i>Vul in</i>
A1. Is onderzoek wenselijk om de <u>uitgangsvraag</u> of		Nee. Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er volgens het

zoekvraag (met meer/voldoende zekerheid) te kunnen beantwoorden?		<i>cluster sprake is van passend bewijs voor de uitgangsvraag en zoekvraag.</i> [Geef toelichting indien gewenst] <i>Ga verder bij vraag A5.</i>
	X	Ja
A2. Wat is de kennisvraag?	Kennis-vraag	[tekst] ^{a)}
	P	patiënten na neoadjuvante behandeling en mastectomie en ypN1-status, bij voorkeur gestratificeerd voor subtype
	I	Geen thoraxwand-bestraling
	C	Wel thoraxwand-bestraling
	O	lokaal recidief, DDFS
A3. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	in SUPREMO geen neoadjuvant behandelde patiënten geïncludeerd, B51 alleen ypN0-patiënten
A4. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?	x	RCT
	x	Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk
	Toelichting	[tekst]
A5. Zijn er een andere kennisvragen naar voren gekomen die passen bij het <u>onderwerp van de module</u>, maar niet hetzelfde zijn als de uitgangs- of zoekvraag en waar <i>geen</i> passend bewijs voor is? <i>Bijvoorbeeld: het onderwerp van de module is 'Behandeling van aandoening X', waarin behandeling A en behandeling B met elkaar worden vergeleken. De voor- en nadelen van behandeling C ten opzichte van A en/of B is dan nog een openstaande kennisvraag als hier geen passend bewijs voor is. Het past wel bij het onderwerp van deze module en de resultaten van zorgevaluatie onderzoek zouden wel in deze module geduid kunnen worden.</i>	x	Nee
		Ja
A6. Wat is de kennisvraag?	Kennis-vraag	Nvt
	P	Nvt
	I	Nvt

	C	Nvt
	O	Nvt
A7. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	Nvt
A8. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?	Nvt	RCT
	Nvt	Observationeel onderzoek
	Nvt	Kwaliteitsregistratie
	Nvt	Anders, namelijk:
	Toelichting	[tekst]

Risk of Bias tables

Niet van toepassing

5 Literature search strategy

Filters: **from 2017/12/31 - 2024/12/31**

Sort by: **Most Recent**

10 ("post"[All Fields] AND ("mastectomy"[MeSH Terms] OR "mastectomy"[All Fields] OR "mastectomies"[All Fields] OR "PMRT"[All Fields] OR "mastectomy, simple"[MeSH Terms] OR ("mastectomy"[All Fields] AND "simple"[All Fields]) OR "simple mastectomy"[All Fields]) AND ("radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapies"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "radiotherapy s"[All Fields])) AND (2017/12/31:3000/12/12[pdat])

15

Translations

20 **mastectomy:** "mastectomy"[MeSH Terms] OR "mastectomy"[All Fields] OR "mastectomies"[All Fields] OR "mastectomy, simple"[MeSH Terms] OR ("mastectomy"[All Fields] AND "simple"[All Fields]) OR "simple mastectomy"[All Fields]
radiotherapy: "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapies"[All Fields] OR "radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy's"[All Fields]

Bijlagen bij module 6.2.5 Beleid bij positieve SN

Literatuur

- Appelgren M, Sackey H, Wengström Y, Johansson K, Ahlgren J, Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J, Lundstedt D, Rydén L, Sund M, Alkner S, Vrou Offersen B, Filtenborg Tvedskov T, Christiansen P, de Boniface J; SENOMAC Trialists' Group. Patient-reported outcomes one year after positive sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in the randomized SENOMAC trial. *Breast*. 2022 Jun;63:16-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.02.013. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35279508; PMCID: PMC8920917.
- 10 Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, van de Velde CJH, Mansel RE, Blanken C, Orzalesi L, Klinkenbijn JHG, van der Mijle HCJ, Nieuwenhuijzen GAP, Velthkamp SC, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JWS, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DAX, Coens C, van Tienhoven G, van Duijnhoven F, Rutgers EJT. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 15 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 20;41(12):2159-2165. doi: 10.1200/JCO.22.01565. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36383926.
- de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, Kontos M, Gentilini OD, Olofsson Bagge R, Sund M, Lundstedt D, Appelgren M, Ahlgren J, 20 Norenstedt S, Celebioglu F, Sackey H, Scheel Andersen I, Hoyer U, Nyman PF, Vikhe Patil E, Wieslander E, Dahl Nissen H, Alkner S, Andersson Y, Offersen BV, Bergkvist L, Frisell J, Christiansen P; SENOMAC Trialists' Group; SENOMAC Trialists' Group. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *N Engl J Med*. 2024 Apr 4;390(13):1163-1175. doi: 10.1056/NEJMoa2313487. PMID: 38598571.
- 25 Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijn JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Velthkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303-10. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25439688; PMCID: PMC4291166.
- 30 Fan YJ, Li JC, Zhu DM, Zhu HL, Zhao Y, Zhu XB, Wu G, Bai TT. Efficacy and safety comparison between axillary lymph node dissection with no axillary surgery in patients with sentinel node-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2023 Jul 26;23(1):209. doi: 10.1186/s12893-023-02101-8. PMID: 37495945; PMCID: PMC10369839.
- 35 Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, Mazzarol G, Massarut S, Zgajnar J, Taffurelli M, Littlejohn D, Knauer M, Tondini C, Di Leo A, Colleoni M, Regan MM, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1385-1393. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30380-2. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30196031.
- 40 Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U; International Breast Cancer Study 45 Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in 50

- patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4. Epub 2013 Mar 11. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):e254. PMID: 23491275; PMCID: PMC3935346.
- 5 Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Sep 12;318(10):918-926. doi: 10.1001/jama.2017.11470. PMID: 28898379; PMCID: PMC5672806.
- 10 Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90. PMID: 21304082; PMCID: PMC5389857.
- 15 Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M, Ballman K. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010 Sep;252(3):426-32; discussion 432-3. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f08f32. PMID: 20739842; PMCID: PMC5593421.
- 20 Kaidar-Person O, Pfob A, Gentilini OD, Borisch B, Bosch A, Cardoso MJ, Curigliano G, De Boniface J, Denkert C, Hauser N, Heil J, Knauer M, Kühn T, Lee HB, Loibl S, Mannhart M, Meattini I, Montagna G, Pinker K, Poulakaki F, Rubio IT, Sager P, Steyerova P, Tausch C, Tramm T, Vrancken Peeters MJ, Wyld L, Yu JH, Weber WP, Poortmans P, Dubsy P. The Lucerne Toolbox 2 to optimise axillary management for early breast cancer: a multidisciplinary expert consensus. *EClinicalMedicine.* 2023 Jul 14;61:102085. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102085. PMID: 37528842; PMCID: PMC10388578.
- 25 Skarping I, Bendahl PO, Szulkin R, Alkner S, Andersson Y, Bergkvist L, Christiansen P, Filtenborg Tvedskov T, Frisell J, Gentilini OD, Kontos M, Kühn T, Lundstedt D, Vrou Offersen B, Olofsson Bagge R, Reimer T, Sund M, Rydén L, de Boniface J. Prediction of High Nodal Burden in Patients With Sentinel Node-Positive Luminal ERBB2-Negative Breast Cancer. *JAMA Surg.* 2024 Dec 1;159(12):1393-1403. doi: 10.1001/jamasurg.2024.3944. PMID: 39320882; PMCID: PMC11425194.
- 30 Tinterri C, Canavese G, Gatzemeier W, Barbieri E, Bottini A, Sagona A, Caraceni G, Testori A, Di Maria Grimaldi S, Dani C, Boni L, Bruzzi P, Fernandes B, Scorsetti M, Zambelli A, Gentile D; SINODAR-ONE Collaborative Group. Sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer patients undergoing mastectomy with one to two metastatic sentinel lymph nodes: sub-analysis of the SINODAR-ONE multicentre randomized clinical trial and reopening of enrolment. *Br J Surg.* 2023 Aug 11;110(9):1143-1152. doi: 10.1093/bjs/znad215. PMID: 37471574; PMCID: PMC10492188.
- 35 Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W, Sagona A, Barbieri E, Testori A, Errico V, Bottini A, Marrazzo E, Dani C, Dozin B, Boni L, Bruzzi P, Fernandes B, Franceschini D, Spoto R, Torrisi R, Scorsetti M, Santoro A, Canavese G; SINODAR-ONE Collaborative Group. Preservation of Axillary Lymph Nodes Compared with Complete Dissection in T1-2 Breast Cancer Patients Presenting One or Two Metastatic Sentinel Lymph Nodes: The SINODAR-ONE Multicenter Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol.* 2022 Sep;29(9):5732-5744. doi: 10.1245/s10434-022-11866-w. Epub 2022 May 12. PMID: 35552930.
- 40
- 45
- 50

van la Parra RF, Peer PG, Ernst MF, Bosscha K. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Apr;37(4):290-9. doi: 10.1016/j.ejso.2011.01.006. Epub 2011 Feb 12. PMID: 21316185.

- 5 Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, Borgen PI, Cody HS 3rd, Kattan MW. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003 Dec;10(10):1140-51. doi: 10.1245/aso.2003.03.015. PMID: 14654469.

10 Background

In the current guideline, patients with a positive sentinel lymph node (SN) receive additional axillary treatment, either through axillary lymph node dissection (ALND) or radiotherapy (ART), depending on the T-stage and type of breast surgery. Recent long-term results from randomized controlled trials (RCTs) show that omitting ALND in patients with a positive SN may be safe. In these trials, there was heterogeneity regarding the treatment of the axilla with axillary radiotherapy. Evaluating this evidence could lead to a less invasive treatment strategy, potentially reducing complications while maintaining effective cancer control.

20 The quantitative analysis and GRADE assessment will focus on question 1, concerning the role of axillary lymph node dissection (ALND) in patients with invasive carcinoma and a clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node (SN) at primary surgery.

25 This question was prioritized because it addresses the central clinical decision on whether ALND can be safely omitted. The treatments evaluated in the included trials were heterogeneous, often allowing axillary radiotherapy (ART) when omitting ALND, with unclear timing or sequencing. Therefore, the guideline panel chose to assess the overall impact of omitting ALND, regardless of the use of ART.

30 The value of ART when omitting ALND following tumor positive sentinel lymph node biopsy (SLNB) (question 2) will be discussed in the considerations, based on relevant study characteristics and subgroup findings extracted during the review for question 1.

35 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s): What is the effect of omitting axillary lymph node dissection (ALND) and axillary radiation compared to performing ALND (and/or axillary radiation) on survival, recurrence, and quality of life in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node (SN) during primary surgical treatment?

Table 1. PICO

Patients	Patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node (SN) during primary surgical treatment
Intervention	No axillary lymph node dissection (no ALND)
Control	Axillary lymph node dissection (ALND)
Outcomes	Overall survival, recurrence-free survival, disease-free survival, recurrence, and quality of life

Relevant outcome measures

The guideline panel considered recurrence-free survival, disease-free survival and recurrence as a **critical** outcome measure for decision making; and overall survival and quality of life as an **important** outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined a hazard ratio ≤ 1.3 (for non-inferiority) as a minimal clinically (patient) important difference for overall survival and disease-free survival. For recurrence-free survival and recurrence a risk ratio of ≤ 1.3 was considered as a minimal clinically (patient) important difference. For quality of life, 5 points on the EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other validated quality of life instruments or $HR < 0.7$ was considered as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2015 to January 2025 for systematic reviews, and RCTs. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from four primary search concepts: (1) breast cancer; (2) sentinel lymph node biopsy; (3) axillary lymph node; (4) omission. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 345 records were imported for title/abstract screening. Initially, 24 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 20 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and 4 studies were included.

Summary of literature

Description of studies

One systematic review encompassed several publications describing the efficacy and safety of omitting axillary lymph node dissection (ALND) in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node during primary surgical treatment in multiple randomized controlled trials (RCTs). From this systematic review, seven publications were selected for this summary (Galimberti, 2013; Galimberti, 2018; Giuliano, 2011; Giuliano, 2016; Giuliano, 2017; Sola, 2013; Tinterri, 2022), along with an additional three other articles identified in our search strategy (Appelgren, 2022; Tinterri, 2023; De Boniface, 2024). Important study characteristics are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

AATRM 048/13/2000 trial

Sola (2013) reported the final results of the prospective, randomized clinical AATRM 048/13/2000 trial after five years. The trial included patients with a breast tumor of < 3.5 cm, cN0, M0 and sentinel-node micro metastasis ≤ 2 mm. Patient recruitment was

done in 18 different hospitals in northern Spain. Disease-free survival and recurrence were reported.

ACOSOG Z0011 trial

- 5 Giuliano (2011) performed a randomized clinical trial with 115 participating sites. Patient enrolment ran from May 1999 to December 2004. Inclusion criteria were invasive breast cancer T1–2 (≤ 50 mm), cN0, 1–2 positive sentinel nodes, with breast conserving therapy and whole breast radiotherapy. Giuliano (2016) reported the locoregional recurrence rate in the same study population after a long-term follow-up. Giuliano (2017) reported the 10-year follow-up results on overall survival in the same study population.

IBCSG 23-01 trial

- Galimberti (2013) conducted a randomized controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. The inclusion criteria were primary breast cancer ≤ 5 cm, ≥ 1 sentinel-node micrometastases (≤ 2 mm), and no macrometastases. 27 centers in nine countries participated in the multicenter trial. Galimberti (2018) reported a 10-year follow-up of the IBCSG 23-01 trial, focusing on disease free survival and overall survival outcomes.

SENOMAC trial

- Appelgren (2022) evaluated the ongoing international SENOMAC trial on health-related quality of life in patients with clinically node-negative breast cancer with sentinel-node metastases. This trial included adult patients with clinically node-negative breast cancer (T1-T3) with 1 or 2 sentinel node metastases. Patients with T3 tumors were also eligible, as well as patients that underwent mastectomy. Participants were treated at 33 hospitals in Sweden and Denmark. De Boniface (2024) reported the recurrence-free survival in this multicenter, prospective, randomized, phase 3 non-inferiority trial.

SINODAR ONE trial

- 30 Tinterri (2022) performed a multicenter randomized clinical trial which included a total of 879 patients with breast cancer and reported the overall survival at the mean follow-up duration of 34 months. The eligibility criteria for inclusion were infiltrating breast cancer T1–2 (≤ 50 mm), cN0, M0, 1–2 sentinel-node metastases (> 2 mm), micro metastases excluded. Patients were recruited from 52 Italian centers. Tinterri (2023) presented a subanalysis of the SINODAR ONE trial, a multicenter, randomized controlled trial. Here, the 5-year overall survival in a sub-set of patients who underwent a mastectomy was reported.

40

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Comparison	Author	Participants	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
AATRM 048/13/2000 <i>(clinicaltrials.gov: NCT00072293)</i> Eligibility criteria: Tumor < 3.5 cm, cNO, MO; SLNB showed sentinel-node micro metastasis ≤2 mm, had undergone surgical excision (mastectomy or breast-conserving).	Intervention: follow-up + postoperative adjuvant systemic therapy according to guidelines Control: Axillary lymph node dissection (ALND) + postoperative adjuvant systemic therapy according to guidelines	Sola (2013)	N at baseline Intervention: 121 Control: 112 Age (mean, range) Intervention: 53.2 (33.0–75.0) Control: 55.3 (29.0–75.0) Sex (% male) 0	Median follow-up: 62 months (24–107 months)	Disease-free survival, recurrence	NA	Some concerns (disease-free survival) Some concerns (recurrence)
ACOSOG Z0011 <i>(clinicaltrials.gov: NCT00003855)</i> Eligibility criteria: Invasive breast cancer T1–2 (≤50 mm), cNO, SLNB showed 1–2	Intervention: whole breast radiotherapy (specifically no third field nodal irradiation) + adjuvant systemic therapy based on assessment by treating physician	Giuliano (2011)	N at baseline Intervention: 436 Control: 420 Age (median, min/max) Intervention: 54 (25, 90) Control: 56 (24, 92)	Median follow-up: 6.3 years (IQR: 5.2 to 7.7)	Overall survival, disease-free survival	NA	Some concerns (overall survival) Some concerns (disease-free survival)

positive sentinel nodes, breast-conserving therapy + whole breast RT planned.	Control: ALND + whole breast radiotherapy + adjuvant systemic therapy based on assessment by treating physician		Sex (% male) 0				
		Giuliano (2016)	The same study population was described as Giuliano (2011)	Median follow-up: 9.25 years	Locoregional recurrence rate	NA	Some concerns (locoregional recurrence rate)
		Giuliano (2017)	The same study population was described as Giuliano (2011)	Median follow-up: 9.3 years (IQR, 6.93-10.34 years)	Overall survival, disease-free survival	18.9% received protocol-prohibited nodal-field irradiation. Among 142 with sufficient records to evaluate tangent height, high tangents (cranial tangent border $\leq$ 2 cm from humeral head) were used in 50% of patients (33 of 66) randomly assigned to ALND and 52.6% (40 of 76) randomly assigned to SLND. Of the 228 patients with records reviewed, 43 (18.9%) received directed regional nodal RT using $\geq$ three fields: 22 in the ALND arm and 21 in the SLND arm. Those receiving directed nodal RT had greater nodal involvement ($P < .001$) than those who did not.	Some concerns (overall survival) Some concerns (disease-free survival)

						Funding by industry (Genentech, Genomic Health)	
IBCSG 23-01 <i>(clinicaltrials.gov: NCT00072293)</i> Eligibility criteria: Primary breast cancer ≤5 cm, ≥1 sentinel-node micro metastases (≤2 mm) showing during or after surgical excision (mastectomy or conservative).	Intervention: No axillary dissection + whole or partial breast irradiation if breast-conserving surgery was performed Control: Axillary lymph node dissection (ALND) + whole or partial breast irradiation if breast-conserving surgery was performed	Galimberti (2013)	N at baseline Intervention: 467 Control: 464 Age (median, range) Intervention: 54 (26–81) Control: 53 (28–81) Sex (% male) 0	Median follow-up: 5.0 years (IQR 3.6–7.3)	Disease-free survival, locoregional/ axillary recurrence, regional recurrence	96% of the sample received systemic treatment (does not seem to be defined in the study protocol as an intervention) Micro metastases, including Isolated Tumor Cells (ITCs). geen ENG 69%, <+1 mm. All sentinel nodes were entirely sectioned at 50–200 µm. 96% max 1 klier positief terwijl mediaan 2 verwijderd zijn. Amendement van de halverwege om inclusie te verhogen. Weinig graad 3 tumoren > 90 % is sparend behandeld; >90 % lokale radiotherapie, niet op de klieren (uit publ 2018). 42 (5%) of 931 patients received radiotherapy to the axillary lymph nodes (22 [5%] of 467 in the SLNB group and 20 [4%]	LOW (disease-free survival) LOW (locoregional/ axillary recurrence) LOW (regional recurrence)

						of 464 in the ALND group))	
		Galimberti (2018)	The same study population was described as Galimberti (2013)	Median follow-up: 9.7 years (IQR 7.8–12.7)	Disease-free survival, overall survival	Financial support from multiple medical companies	LOW (disease-free survival) LOW (overall survival)
SENOMAC <i>(clinicaltrials.gov: NCT02240472)</i> Eligibility criteria: cNO breast cancer, SLNB showing 1–2 sentinel node macrometastases (>2 mm); T1–T3; mastectomy or breast-conserving therapy; neoadjuvant therapy allowed.	Intervention: No further axillary surgery + systemic adjuvant therapy was recommended according to guidelines + whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed Control: Axillary lymph node dissection (ALND) + systemic adjuvant therapy was recommended according to guidelines + whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed	Appelgren (2022)	N at baseline Intervention: 501 Control: 475 Age (median, range) Intervention: 62 (23–92) Control: 62 (23–92) Sex (% male) 0	1 year	Health-related quality of life	89.9% of the SLNB only group and 88.4% of the ALND group received radiation therapy; Of the ALND group, 448 (94.3%) patients received radiotherapy in the breast/chest wall and regional lymph nodes. For the SLNB only group, 470 (93.8%) patients received radiotherapy in this area. Breast/chest wall only radiotherapy was given to 14 (2.9%) patients from the ALND group and to 20 (4.0%) patients from the SLNB only group. 12 (2.5%) patients from the ALND group and 11 (2.2%) patients from the SLNB only group received no radiotherapy. For one patients from the ALND group information on	High (health-related quality of life)

						radiotherapy was missing.	
		De Boniface (2024)	N at baseline Intervention: 1,371 Control: 1,253 Age (mean, SD) Intervention: 61.0 (12.0) Control: 60.9 (11.7) Sex (% male) (10 [0.4%])	Median follow-up: 46.8 months	Recurrence-free survival	89.9% of the SLNB onlygroup and 88.4% of the ALND group received radiation therapy Possible conflict of interest one of the authors (consultant for multiple medical companies)	LOW (recurrence-free survival)
SINODAR ONE <i>(clinicaltrials.gov: NCT05160324)</i> Eligibility criteria: Infiltrating breast cancer T1–2 (≤50 mm), cNO, MO, SLNB showing 1–2 sentinel-node macro metastases (>2 mm), micro metastases excluded, undergoing mastectomy or	Intervention: whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed + no further surgical intervention on axilla + adjuvant therapy Control: whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed + Axillary lymph node dissection (ALND) + adjuvant therapy	Tinterri (2022)	N at baseline Intervention: 440 Control: 439 Age (mean, SD) Intervention: 56.2 (9.6) Control: 56.1 (9.3) Sex (% male) 0	Median follow-up: 34.0 months (IQR 20.5–46.5 months)	Overall survival, relapse (recurrence)	Patients did NOT receive nodal irradiation. <i>Patients (71.0%) underwent adjuvant wholebreast radiotherapy (WBR) following BCS. In the mastectomy group, 38 patients (17.4%) underwent adjuvant radiotherapy. Of these patients, 30 (27%) were from the ALND group and 8 (8%) were from the SLNB-only group.</i>	LOW (overall survival) LOW (relapse/recurrence)

breast-conserving therapy.						Samples size of 2000 patients or 535 events was not reached	
For the sub-analysis of Tinterri (2023) only patients with mastectomy (no breast-conserving therapy) were included		Tinterri (2023)	N at baseline Intervention: 107 Control: 111 Age (mean, SD) Intervention: 53.1 (9.7) Control: 53.8 (9.1) Sex (% male) 0	Median follow-up: 33.0 months	Overall survival, recurrence-free survival	NA	LOW (overall survival) LOW (recurrence-free survival)

*For further details, see risk of bias table in the appendix

Results

1. Recurrence-free survival (critical)

Two articles reporting the SENOMAC trial (De Boniface, 2024) and SINODAR ONE trial (Tinterri, 2023), respectively, provided information about the effect of sentinel lymph node biopsy (SLNB) on recurrence-free survival (RFS) in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel lymph node (SLN). The minimal clinically important difference for the risk ratio for RFS was ≤ 1.3 for non-inferiority. Both studies show a RR of ≤ 1.3 , see figure 1, though the confidence interval of Tinterri (2023) intersects this threshold.

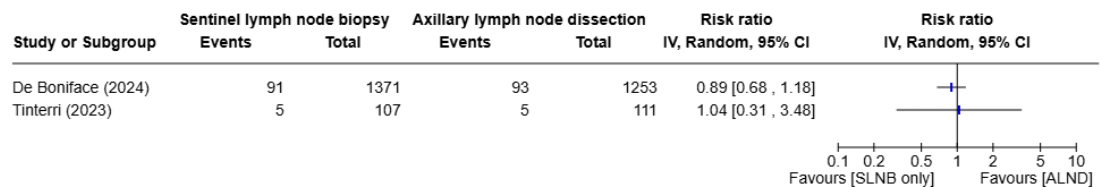


Figure 1 Comparison of sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection on recurrence-free survival based on data from the SENOMAC trial (De Boniface, 2024) and the SINODAR ONE trial (Tinterri, 2023). CI: confidence interval; SLNB: sentinel lymph node biopsy; ALND: Axillary lymph node dissection.

2. Disease-free survival (critical)

Five articles reporting about the IBCSG 23-01 trial (Galimberti, 2013; Galimberti, 2018), the ACOSOG Z0011 trial (Giuliano, 2011; Giuliano, 2017), and the AATRM 048/13/2000 trial (Sola, 2013) provided information for disease-free survival (DFS) in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel lymph node (SLN). Both Galimberti (2013) and Giuliano (2011) measured the 5-year disease-free survival. The disease-free survival at 10 years was reported by Galimberti (2018) and Giuliano (2017). For DFS, the minimal clinically important difference was set at a hazard ratio of ≤ 1.3 . All studies show a similar effect, favoring the SLNB only treatment (see figure 2). All HR are ≤ 1.3 , indicating that SLNB only was non-inferior to ALND.

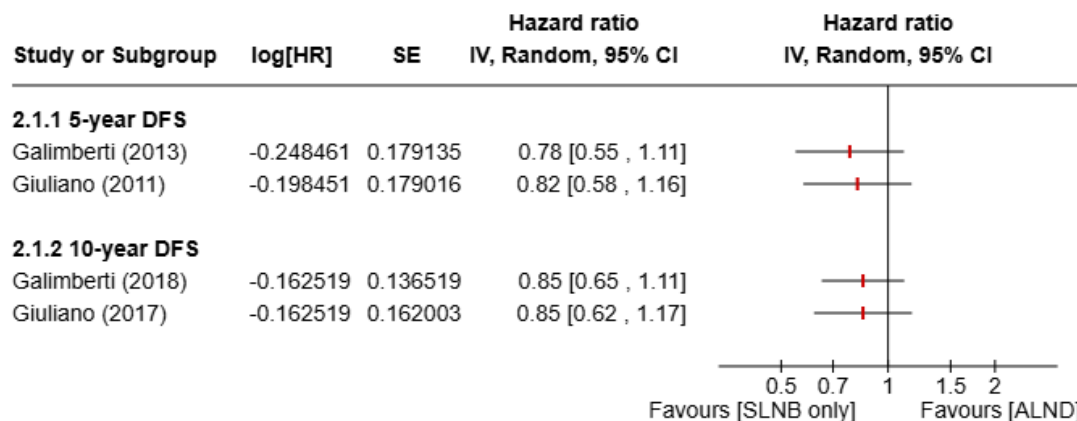
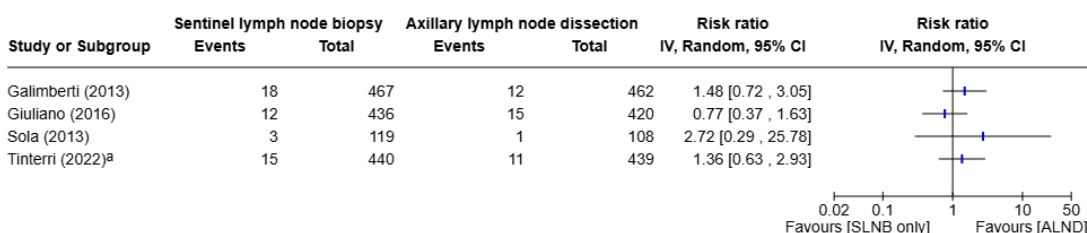


Figure 2 Comparison of sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection on disease-free survival in the IBCSG 23-01 trial (Galimberti, 2013; Galimberti, 2018) and ACOSOG Z0011 trial (Giuliano, 2011; Giuliano, 2017). CI: confidence interval; SLNB: sentinel lymph node biopsy; ALND: Axillary lymph node dissection.

Sola (2013) reported from the AATRM 048/13/2000 trial and investigated whether prognostic information and disease control were similar between ALND and SLNB only in early breast cancer patients with metastatic SLN. Recurrence was observed in 3 of 119 patients (2.5%) in the SLNB only group and in 1 of 108 patients (1%) in the ALND group. The overall DFS rate was reported as 98.2% (no 95% CI reported).

3. Recurrence (critical)

Four articles from four RCTs (IBCSG 23-01: Galimberti, 2013; ACOSOG Z0011: Giuliano, 2016; AATRM 048/13/2000: Sola, 2013; SINODAR ONE: Tinterri, 2022) describe recurrence as an outcome measure. Galimberti (2013), Giuliano (2016) and Sola (2013) reported a mean follow-up of 5 years. Tinterri (2022) reported a mean follow-up of 34 months. The point estimate of Giuliano (2016) would suggest a beneficial effect of SLNB only (see figure 3). However, the confidence interval intersects the threshold of ≤ 1.3 . The other studies all cross the minimal clinically relevant difference of a RR of ≤ 1.3 .



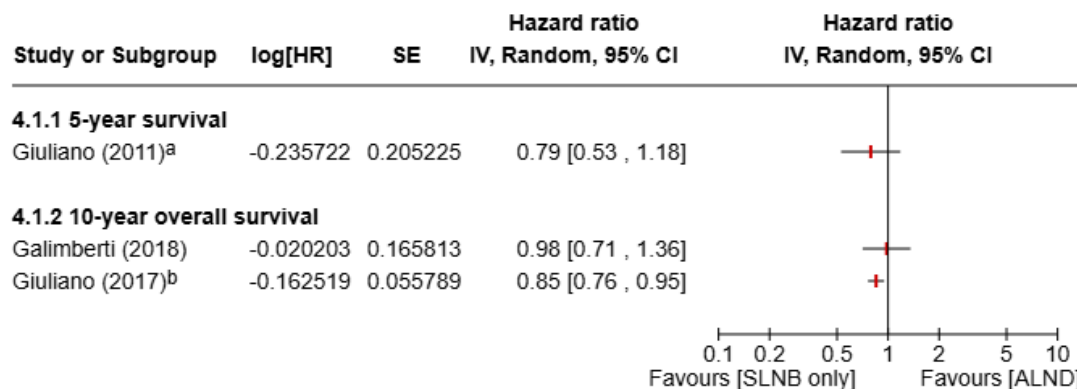
Footnotes

^a5-year recurrence based on cumulative incidence of recurrence, median follow-up 34 months

Figure 3 Comparison of sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection on recurrence in the IBCSG 23-01 trial (Galimberti, 2013), the ACOSOG Z0011 trial (Giuliano, 2016), the AATRM 048/13/2000 trial (Sola, 2013), and the SINODAR ONE trial (Tinterri, 2022). CI: confidence interval; SLNB: sentinel lymph node biopsy; ALND: Axillary lymph node dissection.

4. Overall survival (important)

Overall survival (OS) was reported in five articles from three RCTs: the IBCSG 23-01 trial (Galimberti, 2018), the ACOSOG Z0011 trial (Giuliano, 2011; Giuliano, 2017), and the SINODAR ONE trial (Tinterri, 2022; Tinterri, 2023). Galimberti (2018) and Giuliano (2017) reported the 10-year OS, while Giuliano (2011) calculated the 5-year OS. All HR are ≤ 1.3 , indicating that SLNB only was non-inferior to ALND (see figure 4). However, for the study of Galimberti (2018), the confidence interval intersects the threshold of ≤ 1.3 .



Footnotes

^a90% CI

^bA one-sided CI was reported (95% CI, 0 to 1,16). Two-sided 95% CI was approximated

5 **Figure 4 Comparison of sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection on overall survival in the IBCSG 23-01 trial (Galimberti, 2018) and ACOSOG Z0011 trial (Giuliano, 2011; Giuliano, 2017). CI: confidence interval; SLNB: sentinel lymph node biopsy; ALND: Axillary lymph node dissection.**

Tinterri (2022) reported on OS in the intention-to-treat (ITT) population with a mean follow-up of 34.0 months. For ALND the 5-year OS rates were 98.9%, and for SLNB only this was 98.8%.

10

Tinterri (2023) reported the 5-year OS in a subset of patients who underwent a mastectomy using an intention-to-treat (ITT) analysis. The 5-year OS was 97.8% for the ALND group and 98.7% for the SLNB only group.

15 **5. Quality of life (important)**

Quality of life (QoL) was reported in one article (Appelgren, 2022) from the SENOMAC trial, postoperatively and at one-year follow up. Both the ALND group (n=457) and the SLNB only group (n=503) showed a clinically meaningful improvement in QoL over time, with an average increase of 8.8 points and 6.1 points within-groups, respectively.

20

Despite these within-groups differences, the mean between-groups difference in QoL scores at one-year follow-up was 0.8 points (95% CI -1.9 to 3.4), suggesting that QoL did not statistically differ between groups at one-year follow-up.

Summary of Findings

Population: Patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node (SN) during primary surgical treatment; Intervention: No axillary lymph node dissection (ALND) (and no axillary radiation); Comparator: Axillary lymph node dissection (ALND)

Outcome	Study results and measurements	Comparison		Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		ALND	SLNB only	ALND	SLNB only		
Recurrence-free survival (critical)	Relative risk: 0.89 (CI 95% 0.68- 1.18) Based on data from 2624 participants in 1 study (De Bonafice, 2024)	Axillary lymph node dissection (ALND) + systemic adjuvant therapy was recommended according to guidelines + whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed	No further axillary surgery + systemic adjuvant therapy was recommended according to guidelines + whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed	74 per 1000	66 per 1000	Low Due to serious indirectness, due to serious imprecision; Inconsistency and publication bias could not be assessed.	‘No further surgery’ may improve recurrence-free survival (slightly) compared to ALND in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node, given all additional treatments (see Comparison) (de Boniface, 2024)
				Difference: 8 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer - 13 more)			
	Relative risk: 1.04 (CI 95% 0.31- 3.48) Based on data from 218 participants in 1 study (Tinterri, 2023)	whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed + Axillary lymph node dissection (ALND) + adjuvant therapy	whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed + no further surgical intervention on axilla + adjuvant therapy	45 per 1000	47 per 1000	Very low Due to serious indirectness; due to very serious imprecision Inconsistency and publication bias could not be assessed.	The evidence is very uncertain whether ‘no further surgical intervention’ improves recurrence-free survival (slightly) compared to ALND in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node, given all additional treatments (see Comparison). (Tinterri, 2023)
				Difference: 2 more per 1000 (CI 95% 31 fewer - 112 more)			
Disease-free survival (10-year) (critical)	Hazard ratio: 0.85 (CI 95% 0.65 - 1.11) Based on data from 931 participants in 1 study (Galimberti, 2018)	Axillary lymph node dissection (ALND) + whole or partial breast irradiation if breast-conserving surgery was performed	No axillary dissection + whole or partial breast irradiation if breast-conserving surgery was performed	–	–	Low Due to serious indirectness; due to serious imprecision Inconsistency and publication bias could not be assessed.	‘No axillary dissection’ may improve 10-year disease-free survival slightly compared to ALND in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node, given all additional treatments (see Comparison) (Galimberti, 2018)
				–			

	Hazard ratio: 0.85 (CI 95% 0.62 - 1.17) Based on data from 856 participants in 1 study (Giuliano, 2017)	ALND + whole breast radiotherapy + adjuvant systemic therapy based on assessment by treating physician	whole breast radiotherapy (specifically no third field nodal irradiation) + adjuvant systemic therapy based on assessment by treating physician	–	–	Very low Due to serious risk of bias; due to serious indirectness; due to serious imprecision <i>Inconsistency and publication bias could not be assessed.</i>	The evidence is very uncertain whether no surgery improves 10-year disease-free survival slightly compared to ALND in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node, given all additional treatments (see Comparison) (Galimberti, 2018)
Recurrence (critical)	Relative risk: 1.48 (CI 95% 0.72 – 3.05) Based on data from 929 participants in 1 study (Galimberti, 2013)	Axillary lymph node dissection (ALND) + whole or partial breast irradiation if breast-conserving surgery was performed	No axillary dissection + whole or partial breast irradiation if breast-conserving surgery was performed	26 per 1000	38 per 1000	Low Due to serious indirectness; due to serious imprecision <i>Inconsistency and publication bias could not be assessed.</i>	‘No axillary dissection’ may increase the risk of recurrence compared to ALND in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node, given all additional treatments (see Comparison) (Galimberti, 2013)
				Difference: 12 more per 1000 (CI 95% 7 fewer - 53 more)			
	Relative risk: 0.77 (CI 95% 0.37 – 1.63) Based on data from 856 participants in 1 study (Giuliano, 2016)	ALND + whole breast radiotherapy + adjuvant systemic therapy based on assessment by treating physician	whole breast radiotherapy (specifically no third field nodal irradiation) + adjuvant systemic therapy based on assessment by treating physician	36 per 1000	28 per 1000	Very low Due to serious risk of bias; due to serious indirectness; due to serious imprecision <i>Inconsistency and publication bias could not be assessed.</i>	The evidence is very uncertain whether no surgery increases the risk of recurrence compared to ALND in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node, given all additional treatments (see Comparison) (Giuliano, 2016)
				Difference: 8 fewer per 1000 (CI 95% 23 fewer - 22 more)			
	Relative risk: 2.72 (CI 95% 0.37 – 1.63) Based on data from 227 participants in 1 study (Sola, 2013)	Axillary lymph node dissection (ALND) + postoperative adjuvant systemic therapy according to guidelines	follow-up + postoperative adjuvant systemic therapy according to guidelines	9 per 1000	25 per 1000	Very low Due to serious risk of bias; due to serious indirectness; due to serious very imprecision <i>Inconsistency and publication bias could not be assessed.</i>	The evidence is very uncertain whether ‘follow-up’ increases the risk of recurrence compared to ALND in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node, given all additional treatments (see Comparison) (Sola, 2013)
				Difference: 16 more per 1000 (CI 95% 7 fewer - 229 more)			

	Relative risk: 1.36 (CI 95% 0.63 – 2.93) Based on data from 879 participants in 1 study (Tinterri, 2022)	whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed + Axillary lymph node dissection (ALND) + adjuvant therapy	whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed + no further surgical intervention on axilla + adjuvant therapy	25 per 1000	34 per 1000	Low Due to serious indirectness; due to serious imprecision <i>Inconsistency and publication bias could not be assessed.</i>	‘No further surgical intervention on axilla’ may increase the risk of recurrence compared to ALND in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node, given all additional treatments (see Comparison) <i>(Tinterri, 2022)</i>
				Difference: 9 more per 1000 (CI 95% 9 fewer - 48 more)			
Overall survival (10-year) (important)	Hazard ratio: 0.98 (CI 95% 0.71 – 1.36) Based on data from 929 participants in 1 study (Gilamberti, 2018)	Axillary lymph node dissection (ALND) + whole or partial breast irradiation if breast-conserving surgery was performed	No axillary dissection + whole or partial breast irradiation if breast-conserving surgery was performed	–	–	Low Due to serious indirectness; due to serious imprecision <i>Inconsistency and publication bias could not be assessed.</i>	‘No axillary lymph node dissection’ may slightly improve 10-year overall survival compared to ALND in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node, given all additional treatments (see Comparison) <i>(Galimberti, 2018)</i>
				–			
	Hazard ratio: 0.85 (CI 95% 0.76 – 0.95) Based on data from 856 participants in 1 study (Giuliano, 2017)	ALND + whole breast radiotherapy + adjuvant systemic therapy based on assessment by treating physician	whole breast radiotherapy (specifically no third field nodal irradiation) + adjuvant systemic therapy based on assessment by treating physician	–	–	Very low Due to serious risk of bias; due to serious indirectness; due to serious imprecision <i>Inconsistency and publication bias could not be assessed.</i>	The evidence is very uncertain whether no surgery improves 10-year overall survival compared to ALND in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel node, given all additional treatments (see Comparison) <i>(Galimberti, 2018)</i>
					–		
Quality of life (important)	Measured by: EORTC QLQ-C30 Scale: - High better	Axillary lymph node dissection (ALND) + systemic adjuvant therapy was recommended	No further axillary surgery + systemic adjuvant therapy was recommended according to	73.8 Mean	74.4 Mean	Low Due to serious risk of bias; due to serious indirectness	‘No further axillary surgery’ may result in little to no difference in quality of life compared to ALND in patients with invasive carcinoma and clinically negative axilla who have a tumor-positive sentinel
				Difference: MD 0.8 higher (CI 95% 1.9 lower - 3.4 higher)			

	Based on data from 976 participants in 1 study (Appelgren, 2022)	according to guidelines + whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed	guidelines + whole breast irradiation if breast-conserving surgery was performed		<i>Inconsistency and publication bias could not be assessed.</i>	node. (Appelgren, 2022)
--	--	---	--	--	--	----------------------------

- 5
1. ***Imprecision: serious.*** Optimal information size not achieved.
 2. ***Risk of Bias: serious.*** Trials stopping earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits, incomplete data, and/or large loss to follow up; ***Imprecision: serious.*** Optimal information size not achieved.
 3. ***Inconsistency: serious.*** Point estimates vary widely, the direction of the effect is not consistent between the included studies; ***Imprecision: serious.*** Due to overlap of the upper limit of the 95% CI with the minimal clinically important difference.
 4. ***Risk of Bias: serious.*** Trials stopping earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits, incomplete data, and/or large loss to follow up; ***Imprecision: serious.*** Optimal information size not achieved.
 5. ***Risk of Bias: serious.*** Incomplete data and/or large loss to follow up.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van de module 6.2.5 Axillaire stadiëring – Beleid bij positieve SN is gebleken dat er binnen deze module geen kennisvragen zijn.

5 Implementeren-tabel

De implementatietabel brengt in kaart welke factoren de uitvoering van een aanbeveling bevorderen of belemmeren, en welke aanvullende acties nodig zijn voor succesvolle invoering. De (cluster)werkgroep vult de tabel in op basis van gerichte vragen over het onderliggende probleem, relevante randvoorwaarden en mogelijke knelpunten. Op basis hiervan wordt geconcludeerd of een extra implementatie-impuls wenselijk is.

Implementatietabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>	Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie	
	☐ Nieuwe evidentie	
	☒ Anders	De aanbevelingen waren niet meer up-to-date, mede gezien de publicatie van een aantal grote studies.
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten per jaar het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 1000	
	☐ < 5000	
	☒ 5000-40.000	
	☐ > 40.000	
I3. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	☒ Ja	De aanbevelingen vormen onderdeel van een bredere, trimodale behandeling (systemische therapie, chirurgie en radiotherapie). Implementatie moet afgestemd worden met deze onderdelen.
	☐ Nee	

14. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:		Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	X	Lage bewijskracht (retrospectief); terughoudendheid bij implementatie.	Veel draagvlak voor een duidelijke richtlijn en de aanbevelingen komen grotendeels overeen met de klinische praktijk. Consistente internationale consensus (ESMO/NCCN/ESTRO) ondersteunt implementatie.
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	X	Gewoonten of voorkeuren voor beleid bij positieve SN.	Richtlijn geeft duidelijke en eenduidige aanbevelingen die variatie beperken.
Patiënt/ cliënt (naasten)			
Sociale context			
Organisatorische context			
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? <i>Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.</i>		A	B
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	X	Professional	Bekendheid met de nieuwe bevindingen.
	X	Beroepsvereniging, nl	Bekendheid met de richtlijn, nascholing.
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	

		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	X	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	
	X	Nee	
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.		Ja *	
	X	Nee	

*Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

5

Bijlagen bij module 6.2.5 Axillaire stadiëring – Beleid bij positieve SN

Risk of Bias tables

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
Galimberti (2013) (IBCSG 23-01)	Probably yes Reason: Permuted blocks generated by congruence algorithm	Probably yes Reason: System was responsible for allocation	Definitely no Reason: No blinding was performed	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group, imputation methods were not described	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes Reason: No other problems noted	LOW (disease-free survival) LOW (locoregional/axillary recurrence) LOW (regional recurrence)
Galimberti (2018) (IBCSG 23-01)	Definitely yes Reason: Permuted blocks generated by congruence algorithm	Definitely yes Reason: System was responsible for allocation	Definitely no Reason: No blinding was performed	Definitely yes Reason: No loss to follow-up and reasons for patients inclusion is clearly described	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported	Probably no Reason: Funding by industry, involved in data collection and enrolment of the patients	LOW (disease-free survival) LOW (overall survival)

Giuliano (2011) (ACOSOG Z0011)	Probably no Reason: No information was given on the sequence generation. Trial protocol exists but wasn't mentioned in the article	No information Reason: No details were given on allocation concealment	Definitely no Reason: No blinding was performed	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group, imputation methods were not described	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes Reason: No other problems noted	Some concerns (overall survival) Some concerns (disease-free survival)
Giuliano (2016) (ACOSOG Z0011)	Probably no Reason: No information was given on the sequence generation. Trial protocol exists but wasn't mentioned in the article	No information Reason: No details were given on allocation concealment	Definitely no Reason: No blinding was performed	Probably no Reason: Patients withdrew consent from the study, but not infrequent between the groups	Probably no Reason: All relevant outcomes were reported, overall survival was reported in Giuliano (2011; 2017)	Definitely yes Reason: No other problems noted	Some concerns (locoregional recurrence rate)
Giuliano (2017) (ACOSOG Z0011)	Definitely yes Reason: Randomization described in the trial protocol. Pre- and post-operative randomization	Definitely yes Reason: Randomization described in the trial protocol. Pre- and post-operative randomization	Definitely no Reason: No blinding was performed	Probably no Reason: Several participants lost to follow-up, institution stopped active follow-up	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely no Reason: Funding by industry, the trial was closed early, and likely underpowered because of premature enrollment conclusion, too many patients were lost to follow-up, and about half of the patients presented micrometastases	Some concerns (overall survival) Some concerns (disease-free survival)
Sola (2013) (AATRM 048/13/ 2000)	No information Reason: No information was given on the sequence generation	No information Reason: No details were given on allocation concealment	Definitely no Reason: No blinding was performed	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group, imputation methods were not described	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes Reason: No other problems noted	Some concerns (disease-free survival) Some concerns (recurrence)
Appelgren (2022) (SENOMAC trial)	No information	No information	Definitely no	Probably no	Definitely yes	Definitely yes	High (health-related quality of life)

	Reason: No information was given on the sequence generation	Reason: No details were given on allocation concealment	Reason: No blinding was performed	Reason: Patients withdrew consent from the study, unevenly distributed between groups	Reason: All relevant outcomes were reported	Reason: No other problems noted	
De Boniface (2024) (<i>SENOMAC trial</i>)	Definitely yes Reason: Dedicated computerized system for randomization	No information Reason: No details were given on allocation concealment	Definitely no Reason: No blinding was performed	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group, imputation methods were not described	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported	Probably no Reason: Possible conflict of interest as a consultant to medical companies	LOW (recurrence-free survival)
Tinterri (2022) (<i>SINODAR-ONE</i>)	Definitely yes Reason: Dedicated website for randomization	Definitely yes Reason: Dedicated website for randomization	Definitely no Reason: No blinding was performed	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group, imputation methods were not described	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes Reason: No other problems noted	LOW (overall survival) LOW (relapse/recurrence)
Tinterri (2023) (<i>SINODAR-ONE</i>)	Definitely yes Reason: Dedicated website for randomization	Definitely yes Reason: Dedicated website for randomization	Definitely no Reason: No blinding was performed	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group, imputation methods were not described	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported	Probably no Reason: Trial enrolment was ceased prematurely due to low accrual rates and fewer events than expected	LOW (overall survival) LOW (recurrence-free survival)

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Alamoodi M, Patani N, Mokbel K, Wazir U, Mokbel K. Reevaluating Axillary Lymph Node Dissection in Total Mastectomy for Low Axillary Burden Breast Cancer: Insights from a Meta-Analysis including the SINODAR-ONE Trial. <i>Cancers (Basel)</i> . 2024 Feb 10;16(4):742. doi: 10.3390/cancers16040742. PMID: 38398133; PMCID: PMC10886895.	Only retrospective studies. Sub-analysis SINODAR-ONE trial (Tinterri, 2023) described. Other systematic review more recent search.
Chen F, Li X, Lin X, Chen L, Lin Z, Wu H, Chen J. Can Axillary Lymph Node Dissection be Omitted in Breast Cancer Patients with Metastatic Sentinel Lymph Nodes Undergoing Mastectomy? A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Evidence. <i>World J Surg</i> . 2023 Oct;47(10):2446-2456. doi: 10.1007/s00268-023-07072-8. Epub 2023 May 30. PMID: 37249632.	Other systematic review more recent search.
Li C, Zhang P, Lv J, Dong W, Hu B, Zhang J, Zhu H. Axillary management in patients with clinical node-negative early breast cancer and positive sentinel lymph node: a systematic review and meta-analysis. <i>Front Oncol</i> . 2024 Jan 8;13:1320867. doi: 10.3389/fonc.2023.1320867. PMID: 38260843; PMCID: PMC10800700.	Other systematic review described search strategy and characteristics of the included studies better.
Gao W, Lu S, Zeng Y, Chen X, Shen K. Axilla lymph node dissection can be safely omitted in patients with 1-2 positive sentinel nodes receiving mastectomy: a large multi-institutional study and a systemic meta-analysis. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2022 Nov;196(1):129-141. doi: 10.1007/s10549-022-06727-9. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36076127.	Other systematic review more recent.
Petousis S, Christidis P, Margioulas-Siarkou C, Liberis A, Vavoulidis E, Margioulas-Siarkou G, Vatopoulou A, Papanikolaou A, Mavromatidis G, Dinas K. Axillary lymph node dissection vs. sentinel node biopsy for early-stage clinically node-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Arch Gynecol Obstet</i> . 2022 Oct;306(4):1221-1234. doi: 10.1007/s00404-022-06458-8. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35249123.	Other systematic review more recent.
Huang TW, Su CM, Tam KW. Axillary Management in Women with Early Breast Cancer and Limited Sentinel Node Metastasis: A Systematic Review and Metaanalysis of Real-World Evidence in the Post-ACOSOG Z0011 Era. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2021 Feb;28(2):920-929. doi: 10.1245/s10434-020-08923-7. Epub 2020 Jul 23. Erratum in: <i>Ann Surg</i>	Other systematic review more recent.

Oncol. 2020 Dec;27(Suppl 3):986. doi: 10.1245/s10434-020-08987-5. PMID: 32705512.	
Sangha MS, Baker R, Ahmed M. Axillary dissection versus axillary observation for low risk, clinically node-negative invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer. 2021 Nov;28(6):1212-1224. doi: 10.1007/s12282-021-01273-6. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34241800; PMCID: PMC8514376.	Other systematic review more recent.
Castelo M, Hu SY, Dossa F, Acuna SA, Scheer AS. Comparing Observation, Axillary Radiotherapy, and Completion Axillary Lymph Node Dissection for Management of Axilla in Breast Cancer in Patients with Positive Sentinel Nodes: A Systematic Review. Ann Surg Oncol. 2020 Aug;27(8):2664-2676. doi: 10.1245/s10434-020-08225-y. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020394.	Other systematic review more recent.
Chen WJ, Xie XH, Xu XH, Lv XA, Gao XF, Wang B. Efficacy and safety of omitting axillary lymph node dissection in early breast cancer patients with sentinel-node metastases: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2018;11(11):11424-11433.	Other systematic review more recent.
Li CZ, Zhang P, Li RW, Wu CT, Zhang XP, Zhu HC. Axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy alone for early breast cancer with sentinel node metastasis: A meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2015 Aug;41(8):958-66. doi: 10.1016/j.ejso.2015.05.007. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26054706.	Other systematic review more recent.
Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, van de Velde CJH, Mansel RE, Blanken C, Orzalesi L, Klinkenbijn JHG, van der Mijle HCJ, Nieuwenhuijzen GAP, Velthuis SC, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JWS, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagel DAX, Coens C, van Tienhoven G, van Duijnhoven F, Rutgers EJT. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. J Clin Oncol. 2023 Apr 20;41(12):2159-2165. doi: 10.1200/JCO.22.01565. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36383926.	Excluded, comparator not conform PICO
Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W, Sagona A, Barbieri E, Testori A, Errico V, Bottini A, Marrazzo E, Dani C, Dozin B, Boni L, Bruzzi P, Fernandes B, Franceschini D, Spoto R, Torrisi R, Scorsetti M, Santoro A, Canavese G; SINODAR-ONE Collaborative Group. Preservation of Axillary Lymph	Excluded, as it is already included in the systematic review by Fan (2023).

Nodes Compared with Complete Dissection in T1-2 Breast Cancer Patients Presenting One or Two Metastatic Sentinel Lymph Nodes: The SINODAR-ONE Multicenter Randomized Clinical Trial. Ann Surg Oncol. 2022 Sep;29(9):5732-5744. doi: 10.1245/s10434-022-11866-w. Epub 2022 May 12. PMID: 35552930.	
Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J, de Boniface J. Omitting completion axillary lymph node dissection after detection of sentinel node micrometastases in breast cancer: first results from the prospective SENOMIC trial. Br J Surg. 2021 Sep 27;108(9):1105-1111. doi: 10.1093/bjs/znab141. PMID: 34010418.	No comparison group.
Houvenaeghel G, Cohen M, Raro P, De Troyer J, Gimbergues P, Tunon de Lara C, Ceccato V, Vaini-Cowen V, Faure-Virelizier C, Marchal F, Gauthier T, Jouve E, Theret P, Regis C, Gabelle P, Pernaut J, Del Piano F, D'Halluin G, Lantheaume S, Darai E, Beedassy B, Dhainaut-Speyer C, Martin X, Girard S, Villet R, Monrigal E, Hoyek T, Le Brun JF, Colombo PE, Tallet A, Boher JM; SERC trial group. Sentinel node involvement with or without completion axillary lymph node dissection: treatment and pathologic results of randomized SERC trial. NPJ Breast Cancer. 2021 Oct 8;7(1):133. doi: 10.1038/s41523-021-00336-3. PMID: 34625562; PMCID: PMC8501060.	Excluded, as it is already included in the systematic review by Fan (2023).
Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, Mazzarol G, Massarut S, Zgajnar J, Taffurelli M, Littlejohn D, Knauer M, Tondini C, Di Leo A, Colleoni M, Regan MM, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):1385-1393. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30380-2. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30196031.	Excluded, as it is already included in the systematic review by Fan (2023).
Houvenaeghel G, Cohen M, Raro P, De Troyer J, de Lara CT, Gimbergues P, Gauthier T, Faure-Virelizier C, Vaini-Cowen V, Lantheaume S, Regis C, Darai E, Ceccato V, D'Halluin G, Del Piano F, Villet R, Jouve E, Beedassy B, Theret P, Gabelle P, Zinzindohoue C, Opinel P, Marsollier-Ferrer C, Dhainaut-Speyer C, Colombo PE, Lambaudie E, Tallet A, Boher JM; Others investigators (SERC trial group). Overview of the pathological results and treatment characteristics in the first 1000 patients	Wrong outcomes.

randomized in the SERC trial: axillary dissection versus no axillary dissection in patients with involved sentinel node. BMC Cancer. 2018 Nov 21;18(1):1153. doi: 10.1186/s12885-018-5053-7. PMID: 30463611; PMCID: PMC6249981.	
Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918-926. doi: 10.1001/jama.2017.11470. PMID: 28898379; PMCID: PMC5672806.	Excluded, as it is already included in the systematic review by Fan (2023).
Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, Györfly B, Kásler M, Mátrai Z. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. Eur J Surg Oncol. 2017 Apr;43(4):672-679. doi: 10.1016/j.ejso.2016.12.011. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28139362.	Wrong intervention.
Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Morrow M, Hunt KK. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. Ann Surg. 2016 Sep;264(3):413-20. doi: 10.1097/SLA.0000000000001863. PMID: 27513155; PMCID: PMC5070540.	Excluded, as it is already included in the systematic review by Fan (2023).
Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA. 2011 Feb 9;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90. PMID: 21304082; PMCID: PMC5389857.	Excluded, as it is already included in the systematic review by Fan (2023).

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Borstkanker en borstreconstructie	
Uitgangsvraag/modules: Wat is het beleid bij een positieve schildwachtklier?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 04-12-2024, 24-12-2024. 27-12-2024, 2-1-2025
Periode: 2015-heden	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Eugenie Delvaux	Rayyan review: https://new.rayyan.ai/reviews/1275917/overview
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting Voor deze vraag is gezocht met de concepten: Borstkanker EN 'sentinel lymph node biopsy' EN 'axillary lymph node' EN 'niets doen'	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs over Borstkanker EN 'sentinel lymph node biopsy' EN 'axillary lymph node' EN 'niets doen'.	
De literatuurzoekactie leverde unieke 345 treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	94	35	99
RCT	148	157	246
Totaal			345

5 ***in Rayyan**

Zoekstrategie

Embase.com

10

No.	Query	Results
#13	#12 NOT #11 RCT	148
#12	#8 AND #10	182
#11	#8 AND #9 SR	94
#10	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*'):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	2289205
#9	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR	1090884

	prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	
#8	#7 AND [1-1-2015]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1184
#7	#5 AND #6	2945
#6	'conservative treatment'/exp OR 'active surveillance'/exp OR 'radiotherapy'/exp OR (((conservative OR observative) NEAR/2 (management* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR expectative*:ti,ab,kw OR expectantly:ti,ab,kw OR 'watchful* waiting*':ti,ab,kw OR 'wait* and see*':ti,ab,kw OR 'wait* & see*':ti,ab,kw OR radiotherap* OR ((no NEAR/2 (treat* OR axillar* OR dissect* OR 'lymph node' OR sentinel OR intervention*)):ti,ab,kw) OR 'natural course*':ti,ab,kw OR 'active surveillance*':ti,ab,kw OR 'none of these':ti,ab,kw OR omit*:ti,ab,kw OR omission*:ti,ab,kw OR 'discourage*':ti,ab,kw	2084662
#5	#3 AND #4	6934
#4	'axillary lymph node dissection'/exp OR (((('axillary lymph nod*' OR 'axillary node') NEAR/4 (dissection OR biopsy OR excision OR extirpation)):ti,ab,kw) OR 'axillary treatment*':ti,ab,kw OR 'axillary dissection*':ti,ab,kw OR alnd:ti,ab,kw OR ((surger* NEAR/3 axilla*):ti,ab,kw)	17125
#3	#1 AND #2	15694
#2	'sentinel lymph node biopsy'/exp OR (((('sentinel node' OR sln) NEAR/4 (positive OR micrometa* OR metasta* OR biops*)):ti,ab,kw) OR 'clinically node negative':ti,ab,kw OR 'positive sentinel node':ti,ab,kw	29765
#1	'breast cancer'/exp OR 'breast cancer' OR 'breast cancer':ti,ab,kw	754037

Ovid/Medline

5

#	Searches	Results
18	17 not 16 RCT	157
17	13 and 15	180

16	13 and 14 SR	35
15	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2824238
14	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	798070
13	limit 12 to yr="2015 -Current"	569
12	11 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	962
11	9 and 10	985
10	exp Conservative Treatment/ or exp Watchful Waiting/ or exp Radiotherapy/ or ((conservative or observative) adj2 (management* or treatment*)).ti,ab,kf. or expectative*.ti,ab,kf. or expectantly.ti,ab,kf. or watchful* waiting*.ti,ab,kf. or "wait* and see*".ti,ab,kf. or wait* & see*.ti,ab,kf. or no treatment*.ti,ab,kf. or natural course*.ti,ab,kf. or no intervention*.ti,ab,kf. or active surveillance*.ti,ab,kf. or radiotherap*.ti,ab,kf. or 'none of these'.ti,ab,kf. or omit*.ti,ab,kf. or omission*.ti,ab,kf. or 'discourage'.ti,ab,kf.	585228
9	3 and 8	4860
8	6 or 7	18714
7	((axillar* adj3 (node or treatment* or dissection* or excision* or surger*)) or alnd).ti,ab,kf.	16049

6	4 and 5	10427
5	Lymph Node Excision/ or ('lymph nod*' adj3 (dissection* or biops* or excision* or extirpation)).ti,ab,kf.	66239
4	Axilla/ or axilla*.ti,ab,kf.	51539
3	1 and 2	7435
2	exp Sentinel Lymph Node Biopsy/ or (((sentinel node or sln) adj4 (positive or micrometa* or metasta* or biops*)) or 'clinically node negative').ti,ab,kf.	16804
1	exp Breast Neoplasms/ or 'breast neoplasm*.ti,ab,kf.	365143

Bijlagen bij module 7.1 Diagnostiek bij inflammatoire borstkanker

Literatuur

- Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, Barsky SH. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer. *Cancer Res.* 1999 Oct 15;59(20):5079-84. PMID: 10537277.
- Arias-Pulido H, Cimino-Mathews AM, Chaheer N, Qualls CR, Joste N, Colpaert C, et al.. Differential effects of CD20+ B cells and PD-L1+ immune cells on pathologic complete response and outcome: comparison between inflammatory breast cancer and locally advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2021;190:477–89
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1674. doi: 10.1093/annonc/mdz189. Erratum in: *Ann Oncol.* 2021 Feb;32(2):284. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2158. PMID: 31161190.
- Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al.. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011;22:515–23.
- De Schepper M, Nguyen HL, Richard F, Rosias L, Lerebours F, Vion R, Clatot F, Berghian A, Maetens M, Leduc S, Isnaldi E, Molinelli C, Lambertini M, Grillo F, Zoppoli G, Dirix L, Punie K, Wildiers H, Smeets A, Nevelsteen I, Neven P, Vincent-Salomon A, Larsimont D, Duhem C, Viens P, Bertucci F, Biganzoli E, Vermeulen P, Floris G, Desmedt C. Treatment Response, Tumor Infiltrating Lymphocytes and Clinical Outcomes in Inflammatory Breast Cancer-Treated with Neoadjuvant Systemic Therapy. *Cancer Res Commun.* 2024 Jan 24;4(1):186-199.
- Drapalik, L.M., Hue, J.J., Simpson, A. et al. Guideline-Consistent Treatment for Inflammatory Breast Cancer Provides Associated Survival Benefit Independent of Age. *Ann Surg Oncol* 29, 6469–6479 (2022)
- Farley CR, Irwin S, Adesoye T, Sun SX, DeSnyder SM, Lucci A, Shaitelman SF, Chang EI, Ueno NT, Woodward WA, Teshome M. Lymphedema in Inflammatory Breast Cancer Patients Following Trimodal Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2022 Oct;29(10):6370-6378. doi: 10.1245/s10434-022-12142-7. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35854031.
- Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindié E, Vercellino L, Cuvier C, Toubert ME, Merlet P, Hennequin C, Espié M. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging. *J Nucl Med.* 2013 Jan;54(1):5-11. doi: 10.2967/jnumed.112.106864. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23213197.
- Hoffman DI, Santos PMG, Goldbach M, Keele LJ, Taunk NK, Bogen HS, Burkbauer L, Jankowitz RC, Fosnot J, Wu LC, Freedman GM, Tchou JC. Immediate Breast Reconstruction for Inflammatory Breast Cancer: Trends in Use and Clinical Outcomes 2004-2016. *Ann Surg Oncol.* 2021 Dec;28(13):8789-8801.
- Jagsi R, Mason G, Overmoyer BA, Woodward WA, Badve S, Schneider RJ, Lang JE, Alpaugh M, Williams KP, Vaught D, Smith A, Smith K, Miller KD; Susan G. Komen-IBCRF IBC Collaborative in partnership with the Milburn Foundation. Inflammatory breast cancer defined: proposed common diagnostic criteria to guide treatment and research. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Apr;192(2):235-243. doi: 10.1007/s10549-021-06434-x. Epub 2022 Jan 1. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Apr;192(2):245-247. doi: 10.1007/s10549-022-06534-2. PMID: 34973083; PMCID: PMC8926970.
- Lai HY, Loh EW, Su CM, Chiang MH, Tam KW. Outcomes of Breast-Conserving Therapy in Patients With Inflammatory Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Surg Res.* 2024 Jan;293:458-467.

- Loibl, S. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024 Feb;35(2):159-182.
- Lynce F, Niman SM, Kai M, Ryan S, Troll E, Li L, Miller KD, Jagsi R, Mason G, Overmoyer BA, Le-Petross HTC, Nakhliis F, Krishnamurthy S, Harrison BT, Sun SX, Yeh ED, Bellon JR, Warren LE, Stauder MC, Regan MM, Woodward WA. Development of a multi-institutional dataset to validate a novel inflammatory breast cancer diagnostic score. *J Natl Cancer Inst.* 2025 Aug 1;117(8):1583-1592. doi: 10.1093/jnci/djaf088. PMID: 40163681; PMCID: PMC12342733.
- Mamouch F, Berrada N, Aoullay Z, El Khanoussi B, Errihani H. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. *World J Oncol.* 2018 Nov;9(5-6):129-135. doi: 10.14740/wjon1161. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30524636; PMCID: PMC6279456.
- Nair AG, Giannakeas V, Semple JL, Narod SA, Lim DW. Contemporary Trends in Breast Reconstruction Use and Impact on Survival Among Women with Inflammatory Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022 Dec;29(13):8072-8082.
- Nair AG, Ko GTY, Semple JL, Lim DW. Breast Reconstruction Use and Impact on Surgical and Oncologic Outcomes Amongst Inflammatory Breast Cancer Patients-A Systematic Review. *Curr Oncol.* 2023 Jul 13;30(7):6666-6681.
- NCCN GUIDELINES - breast cancer, version 4.2023 . Available online at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
- Newman, A.B., Lynce, F. Tailoring Treatment for Patients with Inflammatory Breast Cancer. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 24, 580–593 (2023)
- Postlewait LM, Teshome M, DeSnyder SM, Lim B, Kuerer HM, Bedrosian I, Woodward WA, Ueno NT, Lucci A. Factors Associated with Pathological Node Negativity in Inflammatory Breast Cancer: Are There Patients Who May be Candidates for a De-Escalation of Axillary Surgery? *Ann Surg Oncol.* 2020 Nov;27(12):4603-4612.
- Scardina L, Masetti R, Franceschini G. Conserving surgery in inflammatory breast cancer after neoadjuvant chemotherapy in patients with clinical complete response: the ConSiBreC randomized controlled trial. *Front Oncol.* 2024 Feb 22;14:1372633.
- Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, Overmoyer B, Rea D, Berdichevski F, El-Shinawi M, Bellon J, Le-Petross HT, Lucci A, Babiera G, DeSnyder SM, Teshome M, Chang E, Lim B, Krishnamurthy S, Stauder MC, Parmar S, Mohamed MM, Alexander A, Valero V, Woodward WA. International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *J Cancer.* 2018 Apr 6;9(8):1437-1447. doi: 10.7150/jca.23969. PMID: 29721054; PMCID: PMC5929089.
- van Geel JJJ, Jongbloed EM, Moustaquim J, van der Schoor G, van Leeuwen-Stok AE, Smid M, van Deurzen CHM, Wilting SM, Wesseling J, Sonke GS, Martens JWM, Schröder CP. Clinicopathological and molecular characterization of inflammatory breast cancer, the prospective INFLAME registry study. *NPJ Breast Cancer.* 2025 May 29;11(1):48. doi: 10.1038/s41523-025-00764-5. PMID: 40442132; PMCID: PMC12122667.
- van Uden DJ, Bretveld R, Siesling S, de Wilt JH, Blanken-Peeters CF. Inflammatory breast cancer in the Netherlands; improved survival over the last decades. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Apr;162(2):365-374. doi: 10.1007/s10549-017-4119-6. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28138891.
- van Uden DJP, Prins MW, Siesling S, de Wilt JHW, Blanken-Peeters CFJM, Aarntzen EHJG. [18F]FDG PET/CT in the staging of inflammatory breast cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Jul;151:102943. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102943. Epub 2020 May 7. PMID: 32416347.
- van Uden DJP, van Maaren MC, Bult P, Strobbe LJA, van der Hoeven JJM, Blanken-Peeters CFJM, et al.. Pathologic complete response and overall survival in breast cancer

subtypes in stage III inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:217–26.

- Warren LE, Guo H, Regan MM, Nakhliis F, Yeh ED, Jacene HA, Hirshfield-Bartek J, Overmoyer BA, Bellon JR. Inflammatory breast cancer and development of brain metastases: risk factors and outcomes. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 May;151(1):225-32. doi: 10.1007/s10549-015-3381-8. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25893587.

Bijlagen bij module 7.1 Diagnostiek bij inflammatoire borstkanker

Background

- 10 Inflammatory breast cancer (IBC) is a rare but highly aggressive subtype of breast cancer, accounting for less than 1% of newly diagnosed breast cancers. Diagnosis is primarily based on clinical presentation and supported by pathology and imaging, but the rarity of the disease and its resemblance to benign inflammatory breast conditions can result in delayed recognition and diagnostic variation.
- 15 Current diagnostic approaches differ between institutions, particularly regarding the use of advanced imaging modalities and the documentation of clinical findings. In addition, a substantial proportion of patients already have regional or distant metastatic disease at presentation, making accurate staging essential for optimal treatment planning. This module aims to promote a standardized diagnostic approach based on current evidence and
- 20 international consensus. Earlier recognition, more accurate staging and uniform diagnostic work-up are expected to improve treatment selection, reduce diagnostic delay and ultimately contribute to better patient outcomes.

Search and select

- 25 A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Databases were searched from inception to 10-2-2026 for systematic reviews and RCTs. Searches were completed using a combination of controlled vocabulary and natural language keywords. The search strategy was derived from the search concept: inflammatory breast cancer. Duplicates were
- 30 removed using EndNote software. After deduplication a total of 567 records were screened. The expert group concluded that there were no high quality systematic reviews and RCTs available. The recommendations were developed by the expert group, based on consensus and clinical experience, supplemented with relevant literature provided by the cluster members. Where possible, reference is made to other up-to-date guidelines; the literature
- 35 from those guidelines was not reassessed systematically for this module.

Kennisvragen

- Tijdens de ontwikkeling van de module Diagnostiek bij inflammatoire borstkanker is gebleken dat er binnen deze module geen kennisvragen zijn. De aanbevelingen zijn
- 40 gebaseerd op observationele studies, internationale consensus en praktijkervaring. Nieuwe grootschalige of gerandomiseerde studies zijn in dit zeldzame en agressieve ziektebeeld niet goed uitvoerbaar, waardoor de huidige onderbouwing naar verwachting ook in de toekomst de basis zal blijven voor de diagnostische aanpak.

45 Implementatietabel Implementeren-tabel

- De implementatietabel brengt in kaart welke factoren de uitvoering van een aanbeveling bevorderen of belemmeren, en welke aanvullende acties nodig zijn voor succesvolle invoering. De adviseur en (cluster)werkgroep vullen de tabel in op basis van gerichte vragen
- 50 over het onderliggende probleem, relevante randvoorwaarden en mogelijke knelpunten. Op basis hiervan wordt geconcludeerd of een extra implementatie-impuls wenselijk is.

Implementatietabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>	Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	x Ongewenste praktijkvariatie	Er bestaat variatie in de manier waarop IBC gediagnosticeerd en vastgelegd wordt, en er zijn nieuwe inzichten over het gebruik van FDG-PET/CT en systematische vastlegging (foto's, scoringssysteem).
	Nieuwe evidentie	
	Anders	
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	x < 1000	
	< 5000	
	5000-40.000	
	> 40.000	
I3. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	x Ja	De aanbevelingen voor diagnostiek vormen onderdeel van een bredere, trimodale behandeling (systemische therapie, chirurgie en radiotherapie). Implementatie moet afgestemd worden met deze onderdelen.
	Nee	
I4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)		
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	x beperkte bekendheid met scoringssysteem en variatie in interpretatie klinische criteria.	scholing en duidelijke richtlijntekst geven houvast.
Patiënt/ cliënt (naasten)		

Sociale context			
Organisatorische context	x	beperkte capaciteit voor PET/CT en logistiek rond vastleggen van foto's in EPD.	regionale afspraken en standaardisatie van zorgpaden.
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan)	X	A Patiënt/ cliënt (naaste)	B Duidelijke uitleg diagnostiek en toestemming vastleggen foto's.
B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.	x	Professional	toepassing van uniforme criteria en gebruik van aanbevolen beeldvorming.
	x	Beroepsvereniging, nl	Bekendheid met de richtlijn, nascholing
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?		< 1 jaar	
	x	binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	
	x	Nee	
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. <i>Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren.</i>		Ja *	
	x	Nee	

Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.			
---	--	--	--

*Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

Risk of Bias tables

Niet van toepassing.

Table of excluded studies

Niet van toepassing.

Literature search strategy

Embase.com

No.	Query	Results
#1	'inflammatory breast cancer'/exp OR (((ibc OR 'inflammatory breast') NEAR/4 (tumor* OR tumour* OR cancer OR malignan* OR carcinom* OR neoplasm*)):ti,ab,kw) OR 'inflammatory cancer of the breast':ti,ab,kw OR 'inflammatory carcinoma of the breast':ti,ab,kw	5065
#2	#1 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'clinical trial':dtype) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2962
#3	'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'scoping review'/exp OR 'rapid review'/exp OR 'umbrella review'/exp OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR 'network meta-analysis'/exp OR 'networkmeta analy*':ti,ab,kw OR 'networkmetaanaly*':ti,ab,kw OR metaanaly*':ti,ab,kw OR 'meta analy*':ti,ab,kw OR metanaly*':ti,ab,kw OR metaanali*':ti,ab,kw OR 'meta anali*':ti,ab,kw OR metanali*':ti,ab,kw OR prisma:ti,ab OR prospero:ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR (((structured OR systemic*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synth*) NEAR/3 literature):ti,ab,kw) OR 'systemic* review*':ti,ab,kw OR (((systemati* OR literature OR databases OR 'data bases') NEAR/6 search*):ti,ab,kw) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab,kw) OR (((literature NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) AND (search*':ti,ab,kw OR databases:ti,ab,kw OR 'data bases':ti,ab,kw)) OR medline*:ab OR pubmed*:ab OR 'pub med*':ab OR embase:ab OR cochrane*:ab,jt OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR (((critical* OR rapid*) NEAR/2 (review* OR overview* OR synth*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR	1193744

	overview* OR synth*)):ab) AND (search*:ab OR databases:ab OR 'data bases':ab)) OR metasynt*:ti,ab,kw OR 'meta synth*':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw	
#4	'randomized controlled trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'triple blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR ((random* NEAR/2 (trial OR study)):ti,ab) OR ((random* NEAR/10 (trial OR trail OR 'clinical trial' OR 'clinical trail' OR 'clinical study' OR 'multicenter study' OR crossover OR 'cross over')):ti) OR (((('single blind*' OR 'double blind*' OR 'triple blind*' OR 'quadruple blind*') NEAR/4 (study OR trial OR trail OR design)):ti,ab) OR ((random* NEAR/3 distribut* NEAR/7 group*)):ti,ab) OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 ('clinical trial' OR 'clinical trail')):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 (trial OR trail)):ti,ab) OR ((random* NEAR/4 ('cross over*' OR crossover*)):ti,ab) OR ((phase NEAR/5 ('clinical trial' OR 'clinical trail')):ti) OR ((random* NEAR/3 phase NEAR/3 (trial OR trail OR study)):ti,ab) OR randomi*:ti,ab OR rct:ti,ab OR 'random* control*':ti,ab OR placebo*:ti,ab OR randomly*:ti,ab	4653106
#5	#2 AND #3	109
#6	#2 AND #4	419
#7	#5 OR #6	496

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	exp Inflammatory Breast Neoplasms/ or ((ibc or inflammatory breast) adj4 (tumor* or tumour* or cancer or malignan* or carcinom* or neoplasm*)):ti,ab,kf. or inflammatory cancer of the breast.ti,ab,kf. or inflammatory carcinoma of the breast.ti,ab,kf.	2575
2	1 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	2463
3	exp Meta-Analysis/ or exp Systematic Review/ or exp Scoping Review/ or networkmeta analy*.ti,ab,kf. or networkmetaanaly*.ti,ab,kf. or metaanaly*.ti,ab,kf. or meta analy*.ti,ab,kf. or metanaly*.ti,ab,kf. or metaanali*.ti,ab,kf. or meta anali*.ti,ab,kf. or metanali*.ti,ab,kf. or prisma.ab. or prospero.ab. or ((systemati* or scoping or umbrella or structured literature) adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or ((structured or systemic*) adj3 (review* or overview* or synth*) adj3 literature).ti,ab,kf. or systemic* review*.ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or databases or data bases) adj6 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 (review* or overview*)) and (search* or databases or data bases)).ti,ab,kf. or medline*.ab. or pubmed*.ab. or pub med*.ab. or embase.ab. or cochrane*.ab,jw. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or ((critical* or rapid*) adj2 (review* or overview* or synth*)):ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synth*)) and (search* or databases or data bases)).ab. or metasynt*.ti,ab,kf. or meta synth*.ti,ab,kf. or 'review of reviews'.ti.	904241

4	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (random* adj2 (trial or study)).ti,ab. or (random* adj10 (trial or trail or clinical trial or clinical trail or clinical study or multicenter study or crossover or cross over)).ti,ab,kf. or ((single blind* or double blind* or triple blind* or quadruple blind*) adj4 (study or trial or trail or design)).ti,ab. or (random* adj3 distribut* adj7 group*).ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj1 (clinical trial or clinical trail)).ti,ab. or ((non inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 (trial or trail)).ti,ab. or (random* adj4 (cross over* or crossover*)).ti,ab. or (phase adj5 (clinical trial or clinical trail)).ti. or (random* adj3 phase adj3 (trial or trail or study)).ti,ab. or randomi*.ti,ab. or rct.ti,ab. or random* control* clinical trial.ti,ab. or random* control* clinical trail.ti,ab. or random* control*.ti,ab. or placebo*.ti,ab. or randomly*.ti,ab.	2182097
5	2 and 3	73
6	(2 and 4) not 5	253
7	5 or 6	326

Bijlagen bij module 7.2 Chirurgische behandeling bij inflammatoire borstkanker

Literatuur

- 5 Arias-Pulido H, Cimino-Mathews AM, Chaher N, Qualls CR, Joste N, Colpaert C, Marotti JD, Chamberlin MD, Foisey MG, Prossnitz ER, Emens LA, Fiering S. Differential effects of CD20+ B cells and PD-L1+ immune cells on pathologic complete response and outcome: comparison between inflammatory breast cancer and locally advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Dec;190(3):477-489. doi: 10.1007/s10549-021-06391-5. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34542773; PMCID: PMC8603784.
- 10 Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, Dirix LY, Levine PH, Lucci A, Krishnamurthy S, Robertson FM, Woodward WA, Yang WT, Ueno NT, Cristofanilli M. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2011 Mar;22(3):515-523. doi: 10.1093/annonc/mdq345. Epub 2010 Jul 5. PMID: 20603440; PMCID: PMC3105293.
- 15 De Schepper M, Nguyen HL, Richard F, Rosias L, Lerebours F, Vion R, Clatot F, Berghian A, Maetens M, Leduc S, Isnaldi E, Molinelli C, Lambertini M, Grillo F, Zoppoli G, Dirix L, Punie K, Wildiers H, Smeets A, Nevelsteen I, Neven P, Vincent-Salomon A, Larsimont D, Duhem C, Viens P, Bertucci F, Biganzoli E, Vermeulen P, Floris G, Desmedt C. Treatment Response, Tumor Infiltrating Lymphocytes and Clinical Outcomes in Inflammatory Breast Cancer-Treated with Neoadjuvant Systemic Therapy. *Cancer Res Commun.* 2024 Jan 24;4(1):186-199. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0285. PMID: 38147006; PMCID: PMC10807408.
- 20 Drapalik LM, Hue JJ, Simpson A, Freyvogel M, Rock L, Shenk RR, Amin AL, Miller ME. Guideline-Consistent Treatment for Inflammatory Breast Cancer Provides Associated Survival Benefit Independent of Age. *Ann Surg Oncol.* 2022 Oct;29(10):6469-6479. doi: 10.1245/s10434-022-12237-1. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35939169.
- 25 Farley CR, Irwin S, Adesoye T, Sun SX, DeSnyder SM, Lucci A, Shaitelman SF, Chang EI, Ueno NT, Woodward WA, Teshome M. Lymphedema in Inflammatory Breast Cancer Patients Following Trimodal Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2022 Oct;29(10):6370-6378. doi: 10.1245/s10434-022-12142-7. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35854031.
- 30 Fayanju OM, Ren Y, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, Force J, Suneja G, Devi GR, King TA, Nakhli F, Hyslop T, Hwang ES. Extent of axillary surgery in inflammatory breast cancer: a survival analysis of 3500 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Feb;180(1):207-217. doi: 10.1007/s10549-020-05529-1. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31960171; PMCID: PMC7050768.
- 35 Hoffman DI, Santos PMG, Goldbach M, Keele LJ, Taunk NK, Bogen HS, Burkbauer L, Jankowitz RC, Fosnot J, Wu LC, Freedman GM, Tchou JC. Immediate Breast Reconstruction for Inflammatory Breast Cancer: Trends in Use and Clinical Outcomes 2004-2016. *Ann Surg Oncol.* 2021 Dec;28(13):8789-8801. doi: 10.1245/s10434-021-10404-4. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34269937.
- 40 Jansen BAM, Kelder JC, Borchert T, van Uden DJP, van der Leij F, Schröder C, Doeksen A, Siesling S, van Maaren MC, Postma EL. Trends in Surgical Treatment for cT4 Breast Cancer After Neoadjuvant Systemic Therapy: A Nationwide Study in The Netherlands. *Ann Surg Oncol.* 2025 Nov;32(12):8668-8677. doi: 10.1245/s10434-025-17585-2. Epub 2025 Jun 18. PMID: 40533639; PMCID: PMC12534241.
- 45 Lai HY, Loh EW, Su CM, Chiang MH, Tam KW. Outcomes of Breast-Conserving Therapy in Patients With Inflammatory Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Surg Res.* 2024 Jan;293:458-467. doi: 10.1016/j.jss.2023.08.047. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37820394.
- 50 Lohani KR, Hoskin TL, Yasir S, Olson CA, Boughey JC, Hieken TJ, Degnim AC. Clipped Axillary Node as a Potential Surrogate for Overall Axillary Nodal Status in Inflammatory Breast

- Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2024 Oct;31(11):7431-7440. doi: 10.1245/s10434-024-15796-7. Epub 2024 Aug 9. PMID: 39120840; PMCID: PMC11452512.
- Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Pusztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38101773.
- Muzaffar M, Johnson HM, Vohra NA, Liles D, Wong JH. The Impact of Locoregional Therapy in Nonmetastatic Inflammatory Breast Cancer: A Population-Based Study. *Int J Breast Cancer*. 2018 Jun 3;2018:6438635. doi: 10.1155/2018/6438635. PMID: 29967698; PMCID: PMC6008751.
- Nair AG, Giannakeas V, Semple JL, Narod SA, Lim DW. Contemporary Trends in Breast Reconstruction Use and Impact on Survival Among Women with Inflammatory Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2022 Dec;29(13):8072-8082.
- Nair AG, Ko GTY, Semple JL, Lim DW. Breast Reconstruction Use and Impact on Surgical and Oncologic Outcomes Amongst Inflammatory Breast Cancer Patients-A Systematic Review. *Curr Oncol*. 2023 Jul 13;30(7):6666-6681. doi: 10.3390/curroncol30070489. PMID: 37504349; PMCID: PMC10377939.
- Nakhlis F. Inflammatory Breast Cancer: Is There a Role for Deescalation of Surgery? *Ann Surg Oncol*. 2022 Oct;29(10):6106-6113. doi: 10.1245/s10434-022-12138-3. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35840847.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Guidelines. Version 4.2023.
- Newman AB, Lynce F. Tailoring Treatment for Patients with Inflammatory Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2023 Jun;24(6):580-593. doi: 10.1007/s11864-023-01077-0. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37043118.
- Postlewait LM, Teshome M, DeSnyder SM, Lim B, Kuerer HM, Bedrosian I, Woodward WA, Ueno NT, Lucci A. Factors Associated with Pathological Node Negativity in Inflammatory Breast Cancer: Are There Patients Who May be Candidates for a De-Escalation of Axillary Surgery? *Ann Surg Oncol*. 2020 Nov;27(12):4603-4612. doi: 10.1245/s10434-020-08891-y. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32710271.
- Scardina L, Masetti R, Franceschini G. Conserving surgery in inflammatory breast cancer after neoadjuvant chemotherapy in patients with clinical complete response: the ConSIBreC randomized controlled trial. *Front Oncol*. 2024 Feb 22;14:1372633. doi: 10.3389/fonc.2024.1372633. PMID: 38463227; PMCID: PMC10921562.
- Sosa A, Lei X, Woodward WA, Chavez Mac Gregor M, Lucci A, Giordano SH, Nead KT. Trends in Sentinel Lymph Node Biopsies in Patients With Inflammatory Breast Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb 1;5(2):e2148021. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.48021. PMID: 35147686; PMCID: PMC8837909.
- van Uden DJP, van Maaren MC, Bult P, Strobbe LJA, van der Hoeven JJM, Blanken-Peeters CFJM, Siesling S, de Wilt JHW. Pathologic complete response and overall survival in breast cancer subtypes in stage III inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jul;176(1):217-226. doi: 10.1007/s10549-019-05219-7. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30972613; PMCID: PMC6548753.
- Bijlagen bij module 7.2 Chirurgische behandeling bij inflammatoire borstkanker

Background

Inflammatory breast cancer (IBC) is a rare but highly aggressive subtype of breast cancer that is currently treated with a multimodal approach consisting of neoadjuvant systemic therapy, modified radical mastectomy, and radiotherapy. Despite improvements in systemic treatment and increasing rates of clinical and pathological complete response, surgical management has remained largely unchanged, and evidence supporting de-escalation of breast or axillary surgery is limited. Consequently, patients may be exposed to substantial treatment-related morbidity, including lymphedema and impaired quality of life. Evaluating the oncological safety of less extensive surgical approaches may reduce morbidity while maintaining local control and survival outcomes in selected patients with an excellent response to neoadjuvant therapy.

Search and select

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Databases were searched from inception to 10-2-2026 for systematic reviews and RCTs. Searches were completed using a combination of controlled vocabulary and natural language keywords. The search strategy was derived from the search concept: inflammatory breast cancer. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 567 records were screened. The expert group concluded that there were no high quality systematic reviews and RCTs available. Recommendations were developed by the expert group based on consensus and clinical experience, and were supplemented with relevant literature proposed by the cluster members. Where applicable, we refer to recent guidelines; the underlying literature from those guidelines was not reassessed systematically for this module.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van de module Chirurgische behandeling bij inflammatoire borstkanker is gebleken dat er binnen deze module geen kennisvragen zijn. De aanbevelingen zijn gebaseerd op observationele studies, internationale consensus en praktijkervaring. Nieuwe grootschalige of gerandomiseerde studies zijn in dit zeldzame en agressieve ziektebeeld niet goed uitvoerbaar, waardoor de huidige onderbouwing naar verwachting ook in de toekomst de basis zal blijven voor het chirurgisch beleid bij IBC.

Implementatietabel

Implementeren-tabel

De implementatietabel brengt in kaart welke factoren de uitvoering van een aanbeveling bevorderen of belemmeren, en welke aanvullende acties nodig zijn voor succesvolle invoering. De adviseur en (cluster)werkgroep vullen de tabel in op basis van gerichte vragen over het onderliggende probleem, relevante randvoorwaarden en mogelijke knelpunten. Op basis hiervan wordt geconcludeerd of een extra implementatie-impuls wenselijk is.

Implementatietabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>		Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	x	Ongewenste praktijkvariatie	Er bestaat variatie in gebruik van borstsparende chirurgie of directe

			reconstructie, terwijl internationale consensus dit afraadt. De module actualiseert dit beleid.
		Nieuwe evidentie	
		Anders	
12. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	x	< 1000	
		< 5000	
		5000-40.000	
		> 40.000	
13. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	x	Ja	Chirurgie is onderdeel van de trimodale behandeling samen met systemische therapie en radiotherapie; afstemming tussen modules is essentieel.
		Nee	
14. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:		Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)			
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	x	Gewoonten of voorkeuren voor borstsparende ingrepen of directe reconstructie.	Richtlijn geeft duidelijke en eenduidige aanbevelingen die variatie beperken.
Patiënt/ cliënt (naasten)	x	Psychologische impact van mastectomie en uitstel reconstructie.	Duidelijke communicatie over oncologische noodzaak en veilige reconstructie in tweede instantie.

Sociale context			
Organisatorische context			
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.		A	B
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	x	Professional	toepassing van uniforme criteria, naleving aanbeveling geen borstsparend/directe reconstructie.
	x	Beroepsvereniging, nl	Bekendheid met de richtlijn, nascholing
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	X	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	
	X	Nee	
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. <i>Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve</i>		Ja *	
	x	Nee	

betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.			
---	--	--	--

**Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.*

Risk of Bias tables

Niet van toepassing.

Table of excluded studies

Niet van toepassing.

Literature search strategy

Embase.com

No.	Query	Results
#1	'inflammatory breast cancer'/exp OR (((ibc OR 'inflammatory breast') NEAR/4 (tumor* OR tumour* OR cancer OR malignan* OR carcinom* OR neoplasm*)):ti,ab,kw) OR 'inflammatory cancer of the breast':ti,ab,kw OR 'inflammatory carcinoma of the breast':ti,ab,kw	5065
#2	#1 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'clinical trial':dtype) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2962
#3	'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'scoping review'/exp OR 'rapid review'/exp OR 'umbrella review'/exp OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR 'network meta-analysis'/exp OR 'networkmeta analy*':ti,ab,kw OR 'networkmetaanaly*':ti,ab,kw OR metaanaly*':ti,ab,kw OR 'meta analy*':ti,ab,kw OR metanaly*':ti,ab,kw OR metaanali*':ti,ab,kw OR 'meta anali*':ti,ab,kw OR metanali*':ti,ab,kw OR prisma:ti,ab OR prospero:ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR (((structured OR systemic*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synth*) NEAR/3 literature):ti,ab,kw) OR 'systemic* review*':ti,ab,kw OR (((systemati* OR literature OR databases OR 'data bases') NEAR/6 search*):ti,ab,kw) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab,kw) OR (((literature NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) AND (search*':ti,ab,kw OR databases:ti,ab,kw OR 'data bases':ti,ab,kw)) OR medline*:ab OR pubmed*:ab OR 'pub med*':ab OR embase:ab OR cochrane*:ab,jt OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR (((critical* OR rapid*) NEAR/2 (review* OR overview* OR synth*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synth*)):ab) AND (search*:ab OR databases:ab OR 'data bases':ab)) OR metasynt*':ti,ab,kw OR 'meta synth*':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw	1193744

#4	'randomized controlled trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'triple blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR ((random* NEAR/2 (trial OR study)):ti,ab) OR ((random* NEAR/10 (trial OR trail OR 'clinical trial' OR 'clinical trail' OR 'clinical study' OR 'multicenter study' OR crossover OR 'cross over')):ti) OR (((('single blind*' OR 'double blind*' OR 'triple blind*' OR 'quadruple blind*') NEAR/4 (study OR trial OR trail OR design)):ti,ab) OR ((random* NEAR/3 distribut* NEAR/7 group*):ti,ab) OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 ('clinical trial' OR 'clinical trail')):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 (trial OR trail)):ti,ab) OR ((random* NEAR/4 ('cross over*' OR crossover*)):ti,ab) OR ((phase NEAR/5 ('clinical trial' OR 'clinical trail')):ti) OR ((random* NEAR/3 phase NEAR/3 (trial OR trail OR study)):ti,ab) OR randomi*:ti,ab OR rct:ti,ab OR 'random* control*':ti,ab OR placebo*:ti,ab OR randomly*:ti,ab	4653106
#5	#2 AND #3	109
#6	#2 AND #4	419
#7	#5 OR #6	496

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	exp Inflammatory Breast Neoplasms/ or ((ibc or inflammatory breast) adj4 (tumor* or tumour* or cancer or malignan* or carcinom* or neoplasm*)):ti,ab,kf. or inflammatory cancer of the breast.ti,ab,kf. or inflammatory carcinoma of the breast.ti,ab,kf.	2575
2	1 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	2463
3	exp Meta-Analysis/ or exp Systematic Review/ or exp Scoping Review/ or networkmeta analy*.ti,ab,kf. or networkmetaanaly*.ti,ab,kf. or metaanaly*.ti,ab,kf. or meta analy*.ti,ab,kf. or metanaly*.ti,ab,kf. or metaanali*.ti,ab,kf. or meta anali*.ti,ab,kf. or metanali*.ti,ab,kf. or prisma.ab. or prospero.ab. or ((systemati* or scoping or umbrella or structured literature) adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or ((structured or systemic*) adj3 (review* or overview* or synth*) adj3 literature).ti,ab,kf. or systemic* review*.ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or databases or data bases) adj6 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 (review* or overview*)) and (search* or databases or data bases)).ti,ab,kf. or medline*.ab. or pubmed*.ab. or pub med*.ab. or embase.ab. or cochrane*.ab,jw. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or ((critical* or rapid*) adj2 (review* or overview* or synth*)):ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synth*)) and (search* or databases or data bases)).ab. or metasynt*.ti,ab,kf. or meta synth*.ti,ab,kf. or 'review of reviews'.ti.	904241
4	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (random* adj2 (trial or study)).ti,ab. or (random* adj10 (trial or trail or clinical trial or clinical trail or clinical study	2182097

	or multicenter study or crossover or cross over)).ti,ab,kf. or ((single blind* or double blind* or triple blind* or quadruple blind*) adj4 (study or trial or trail or design)).ti,ab. or (random* adj3 distribut* adj7 group*).ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj1 (clinical trial or clinical trail)).ti,ab. or ((non inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 (trial or trail)).ti,ab. or (random* adj4 (cross over* or crossover*).ti,ab. or (phase adj5 (clinical trial or clinical trail)).ti. or (random* adj3 phase adj3 (trial or trail or study)).ti,ab. or randomi*.ti,ab. or rct.ti,ab. or random* control* clinical trial.ti,ab. or random* control* clinical trail.ti,ab. or random* control*.ti,ab. or placebo*.ti,ab. or randomly*.ti,ab.	
5	2 and 3	73
6	(2 and 4) not 5	253
7	5 or 6	326

Bijlagen bij module 7.3 Systemische behandeling bij inflammatoire borstkanker

Niet van toepassing

Bijlagen bij module 7.4 Radiotherapie behandeling bij inflammatoire borstkanker

Literatuur

- 5 Brown L, Harmsen W, Blanchard M, Goetz M, Jakub J, Mutter R, Petersen I, Rooney J, Stauder M, Yan E, Laack N. Once-daily radiation therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1;89(5):997-1003. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.054. Epub 2014 Apr 7. PMID: 24721591.
- 10 Choi HS, Jang HS, Kang KM, Choi BO. Symptom palliation of hypofractionated radiotherapy for patients with incurable inflammatory breast cancer. *Radiat Oncol*. 2019 Jun 20;14(1):110. doi: 10.1186/s13014-019-1320-2. PMID: 31221161; PMCID: PMC6585064.
- Corrigan KL, Woodward WA, Stauder MC. How should radiation be done for inflammatory breast cancer patients?-a narrative review of modern literature. *Chin Clin Oncol*. 2021 Dec;10(6):60. doi: 10.21037/cco-21-153. PMID: 35016514.
- 15 Damast S, Ho AY, Montgomery L, Fornier MN, Ishill N, Elkin E, Beal K, McCormick B. Locoregional outcomes of inflammatory breast cancer patients treated with standard fractionation radiation and daily skin bolus in the taxane era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 15;77(4):1105-12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.042. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19879068.
- 20 Rogé M, Kirova Y, Lévêque E, Guigo M, Johnson A, Nebbache R, Rivin Del Campo E, Lazarescu I, Servagi S, Mervoyer A, Cailleteau A, Thureau S, Thariat J. Impact of Radiation Therapy Modalities on Loco-regional Control in Inflammatory Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024 Oct 1;120(2):496-507. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.04.010. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38621608.
- 25 Scotti V, Desideri I, Meattini I, Di Cataldo V, Cecchini S, Petrucci A, Franzese C, Greto D, Livi L, Bonomo P, Biti G. Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with an evidence-based approach. *Cancer Treat Rev*. 2013 Apr;39(2):119-24. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.04.001. Epub 2012 May 6. PMID: 22564719.
- 30 Stecklein SR, Rosso KJ, Nuanjing J, Tadros AB, Weiss A, DeSnyder SM, Kuerer HM, Teshome M, Buchholz TA, Stauder MC, Ueno NT, Lucci A, Woodward WA. Excellent Locoregional Control in Inflammatory Breast Cancer With a Personalized Radiation Therapy Approach. *Pract Radiat Oncol*. 2019 Nov;9(6):402-409. doi: 10.1016/j.prro.2019.05.011. Epub 2019 May 24. PMID: 31132433.
- 35 Wright JL, Takita C, Reis IM, Zhao W, Saigal K, Wolfson A, Markoe A, Moller M, Hurley J. Predictors of locoregional outcome in patients receiving neoadjuvant therapy and postmastectomy radiation. *Cancer*. 2013 Jan 1;119(1):16-25. doi: 10.1002/cncr.27717. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22736498.

Background

- 5 Inflammatory breast cancer is a special subtype of breast cancer. Those patients are in general not or very limited represented in clinical radiotherapy trials. Therefore it is important to define indications for radiotherapy in those patients and determine several aspects, like dose and target volume.

Search and select

- 10 A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Databases were searched from inception to 10-2-2026 for systematic reviews and RCTs. Searches were completed using a combination of controlled vocabulary and natural language keywords. The search strategy was derived from the search concept: inflammatory breast cancer. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 567 records were screened. The expert group concluded that there were no high quality systematic reviews and RCTs available. The recommendations were developed by the expert group, based on consensus and clinical experience, supplemented with relevant literature provided by the cluster members. Where possible, reference is made to other up-to-date guidelines (ESMO, NCCN); the literature from those guidelines was not reassessed systematically for this module.

Kennisvragen

- 25 Tijdens de ontwikkeling van de module *Radiotherapie bij inflammatoir mammacarcinoom* is gebleken dat er binnen deze module geen kennisvragen zijn. De aanbevelingen zijn gebaseerd op retrospectieve studies, internationale consensus en praktijkervaring. Nieuwe grootschalige of gerandomiseerde studies zijn in dit zeldzame en agressieve ziektebeeld niet goed uitvoerbaar, waardoor de huidige onderbouwing naar verwachting ook in de toekomst de basis zal blijven voor het radiotherapeutisch beleid.

Implementatietabel

- 30 De implementatietabel brengt in kaart welke factoren de uitvoering van een aanbeveling bevorderen of belemmeren, en welke aanvullende acties nodig zijn voor succesvolle invoering. De adviseur en (cluster)werkgroep vullen de tabel in op basis van gerichte vragen over het onderliggende probleem, relevante randvoorwaarden en mogelijke knelpunten. Op basis hiervan wordt geconcludeerd of een extra implementatie-impuls wenselijk is.

Implementatietabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>	Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	x Ontbreken van module in eerdere versie van richtlijn, mogelijk leidend tot praktijkvariatie	Variatie in doelgebieden (inclusief parasternaal), fractionering en gebruik van boost.
	Nieuwe evidentie	
	Anders	
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de	x < 1000	
	< 5000	

aanbeveling betrekking op heeft?		5000-40.000	
		> 40.000	
I3. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	x	Ja	De aanbevelingen vormen onderdeel van een bredere, trimodale behandeling (systemische therapie, chirurgie en radiotherapie). Implementatie moet afgestemd worden met deze onderdelen.
		Nee	
I4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:		Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	x	Lage bewijskracht (retrospectief); terughoudendheid bij implementatie.	Consistente internationale consensus (ESMO/NCCN) ondersteunt implementatie.
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	x	Variatie in indicatie voor boost en doelgebieden.	Duidelijke criteria (subgroepen/voorwaarden) en gebruik van intekenrichtlijnen verhogen uniformiteit.
Patiënt/ cliënt (naasten)			
Sociale context			
Organisatorische context			
Financiële en juridische context			
I5. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de		A	B
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	x	Professional	toepassen van uniforme indicaties voor doelgebieden, boost/hyperfractionering; gebruik moderne

aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? <i>Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.</i>			technieken waar beschikbaar.
	x	Beroepsvereniging, nl NVRO (LPRM)	Bekendheid met de richtlijn, nascholing
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?		< 1 jaar	
	x	binnen 1 jaar	Zorg die in alle radiotherapie-instituten geleverd wordt en up-to-date is (geborgd door LPRM en NBCA-R)
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	
	x	Nee	
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.		Ja *	
	x	Nee	

**Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed*

onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

Risk of Bias tables

Niet van toepassing.

Table of excluded studies

Niet van toepassing.

Literature search strategy

Embase.com

No.	Query	Results
#1	'inflammatory breast cancer'/exp OR (((ibc OR 'inflammatory breast') NEAR/4 (tumor* OR tumour* OR cancer OR malignan* OR carcinom* OR neoplasm*)):ti,ab,kw) OR 'inflammatory cancer of the breast':ti,ab,kw OR 'inflammatory carcinoma of the breast':ti,ab,kw	5065
#2	#1 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'clinical trial':dtype) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2962
#3	'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'scoping review'/exp OR 'rapid review'/exp OR 'umbrella review'/exp OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR 'network meta-analysis'/exp OR 'networkmeta analy*':ti,ab,kw OR 'networkmetaanaly*':ti,ab,kw OR metaanaly*':ti,ab,kw OR 'meta analy*':ti,ab,kw OR metanaly*':ti,ab,kw OR metaanali*':ti,ab,kw OR 'meta anali*':ti,ab,kw OR metanali*':ti,ab,kw OR prisma:ti,ab OR prospero:ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR (((structured OR systemic*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synth*) NEAR/3 literature):ti,ab,kw) OR 'systemic* review*':ti,ab,kw OR (((systemati* OR literature OR databases OR 'data bases') NEAR/6 search*):ti,ab,kw) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab,kw) OR (((literature NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) AND (search*':ti,ab,kw OR databases:ti,ab,kw OR 'data bases':ti,ab,kw)) OR medline*:ab OR pubmed*:ab OR 'pub med*':ab OR embase:ab OR cochrane*:ab,jt OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR (((critical* OR rapid*) NEAR/2 (review* OR overview* OR synth*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synth*)):ab) AND (search*':ab OR databases:ab OR 'data bases':ab)) OR metasynt*:ti,ab,kw OR 'meta synth*':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw	1193744
#4	'randomized controlled trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'triple blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR ((random* NEAR/2 (trial OR study)):ti,ab) OR ((random* NEAR/10 (trial OR trail OR 'clinical trial' OR 'clinical trail' OR 'clinical study' OR	4653106

	'multicenter study' OR crossover OR 'cross over')):ti) OR (((('single blind*' OR 'double blind*' OR 'triple blind*' OR 'quadruple blind*') NEAR/4 (study OR trial OR trail OR design)):ti,ab) OR ((random* NEAR/3 distribut* NEAR/7 group*):ti,ab) OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 ('clinical trial' OR 'clinical trail')):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 (trial OR trail)):ti,ab) OR ((random* NEAR/4 ('cross over*' OR crossover*)):ti,ab) OR ((phase NEAR/5 ('clinical trial' OR 'clinical trail')):ti) OR ((random* NEAR/3 phase NEAR/3 (trial OR trail OR study)):ti,ab) OR randomi*:ti,ab OR rct:ti,ab OR 'random* control*':ti,ab OR placebo*:ti,ab OR randomly*:ti,ab	
#5	#2 AND #3	109
#6	#2 AND #4	419
#7	#5 OR #6	496

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	exp Inflammatory Breast Neoplasms/ or ((ibc or inflammatory breast) adj4 (tumor* or tumour* or cancer or malignan* or carcinom* or neoplasm*)):ti,ab,kf. or inflammatory cancer of the breast.ti,ab,kf. or inflammatory carcinoma of the breast.ti,ab,kf.	2575
2	1 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	2463
3	exp Meta-Analysis/ or exp Systematic Review/ or exp Scoping Review/ or networkmeta analy*.ti,ab,kf. or networkmetaanaly*.ti,ab,kf. or metaanaly*.ti,ab,kf. or meta analy*.ti,ab,kf. or metanaly*.ti,ab,kf. or metaanali*.ti,ab,kf. or meta anali*.ti,ab,kf. or metanali*.ti,ab,kf. or prisma.ab. or prospero.ab. or ((systemati* or scoping or umbrella or structured literature) adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or ((structured or systemic*) adj3 (review* or overview* or synth*) adj3 literature).ti,ab,kf. or systemic* review*.ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or databases or data bases) adj6 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 (review* or overview*)) and (search* or databases or data bases)).ti,ab,kf. or medline*.ab. or pubmed*.ab. or pub med*.ab. or embase.ab. or cochrane*.ab,jw. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or ((critical* or rapid*) adj2 (review* or overview* or synth*)):ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synth*)) and (search* or databases or data bases)).ab. or metasynth*.ti,ab,kf. or meta synth*.ti,ab,kf. or 'review of reviews'.ti.	904241
4	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (random* adj2 (trial or study)).ti,ab. or (random* adj10 (trial or trail or clinical trial or clinical trail or clinical study or multicenter study or crossover or cross over)).ti,ab,kf. or ((single blind* or double blind* or triple blind* or quadruple blind*) adj4 (study or trial or trail or design)).ti,ab. or (random* adj3 distribut* adj7 group*).ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj1 (clinical trial or clinical trail)).ti,ab. or ((non inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 (trial or trail)).ti,ab. or (random* adj4 (cross over* or crossover*)):ti,ab. or (phase adj5 (clinical trial	2182097

	or clinical trail)).ti. or (random* adj3 phase adj3 (trial or trail or study)).ti,ab. or randomi*.ti,ab. or rct.ti,ab. or random* control* clinical trial.ti,ab. or random* control* clinical trail.ti,ab. or random* control*.ti,ab. or placebo*.ti,ab. or randomly*.ti,ab.	
5	2 and 3	73
6	(2 and 4) not 5	253
7	5 or 6	326

Bijlagen bij module 9.2.4 Neoadjuvante systemische behandeling locoregionaal recidief

Literatuur

5 Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):156–163.

10 Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. *J Clin Oncol.* 1994;12(10):2071–2077.

15 Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, Goldhirsch A, Greiner R, Lüthi J, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: A phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 23/82). *Ann Oncol.* 2003;14(8):1215–1221.

Background

20 Locoregional recurrence of breast cancer after initial curative treatment remains a significant clinical challenge. Although many patients can be treated with curative intent, the risk of developing distant metastases after a regional recurrence is considerable, and optimal management requires close coordination between local and systemic treatment strategies.

25 In current practice, decisions regarding the use of systemic therapy for patients with locoregional recurrence vary widely. There is uncertainty about which subgroups benefit most from chemotherapy, endocrine therapy, or HER2-targeted treatment, and about the optimal timing and combination with surgery and radiotherapy. This variation in approach reflects both the limited availability of high-quality evidence and differences in interpretation of existing studies.

30 A clear strategy for the systemic treatment of locoregional recurrence is needed to support consistent clinical decision-making. Updated recommendations that define when and how systemic therapy should be applied in relation to tumour subtype, prior treatment, and curative intent are expected to reduce practice variation, improve multidisciplinary coordination, and contribute to better long-term disease control and survival outcomes for patients with breast cancer.

Search and select

40 For this research question, no updated systematic literature review with GRADE assessment was conducted. The module was updated in 2025 because the previous version no longer reflected current clinical practice and international guideline recommendations. The recommendations were developed by the expert group based on consensus and clinical experience, supplemented with relevant literature identified by the cluster members. Where possible, reference is made to other up-to-date international guidelines; the evidence cited in those guidelines was not reassessed systematically for this module.

Kennisvragen

45 Tijdens de ontwikkeling van de module Neoadjuvante systemische behandeling locoregionaal recidief is gebleken dat er binnen deze module geen kennisvragen zijn.

Literature search strategy

50 Niet van toepassing