

# Nodal isolated tumor cells and micrometastases in early stage breast cancer

Citation for published version (APA):

de Boer, M. (2012). *Nodal isolated tumor cells and micrometastases in early stage breast cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20120907mb>

## Document status and date:

Published: 01/01/2012

## DOI:

[10.26481/dis.20120907mb](https://doi.org/10.26481/dis.20120907mb)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

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

[Link to publication](#)

## General rights

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

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

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

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **Samenvatting**



## Samenvatting

Jaarlijks wordt in Nederland bij 12.000 vrouwen de diagnose borstkanker gesteld. De prognose van borstkanker wordt onder meer negatief beïnvloed door de aanwezigheid van uitzaaiingen in de lymfeklieren in de oksel. Tot ruim 10 jaar geleden werden de oksellymfeklieren bij elke patiënt met borstkanker operatief verwijderd, door middel van een zogeheten okselklierdissectie. Een complicatie van deze ingreep is het ontstaan van lymfoedeem in de arm, pijn, gevoelloosheid of een bewegingsbeperking van de arm en schouder.

Om de kans op bovengenoemde complicaties te verminderen werd de schildwachtklierprocedure eind jaren negentig van de vorige eeuw ingevoerd. Tijdens deze procedure wordt een blauwe en radioactieve vloeistof ingespoten rond de tumor in de borst. De lymfe vanuit de tumor verkleurt hierdoor blauw en wordt radioactief. Deze lymfe komt uit op één of meerdere klieren in de oksel, de zogenaamde schildwachtklieren. Vanuit daar verspreidt de lymfe zich verder naar andere klieren in de oksel. De schildwachtklieren worden door de chirurg geïdentificeerd door hun blauwe verkleuring en de aanwezigheid van radioactiviteit. Deze klier(en) worden verwijderd en door de patholoog intensief onderzocht op de aanwezigheid van uitzaaiingen. Als er geen uitzaaiingen worden gevonden in de schildwachtklieren is de kans op uitzaaiingen in de achtergebleven okselklieren heel klein. Daarom hoeven deze klieren niet meer verwijderd te worden en is de kans op een van de bovengenoemde complicaties veel kleiner.

De verwijderde schildwachtklieren worden veel intensiever onderzocht op de aanwezigheid van uitzaaiingen dan de oksellymfeklieren die tijdens een okselklierdissectie worden verwijderd. Er worden meerdere plakjes (coupes) gesneden van een lymfeklier en er wordt een speciale (immunohistochemische) kleuring toegepast waarmee heel kleine uitzaaiingen eenvoudiger herkend kunnen worden. Door het gebruik van deze technieken worden er vaker kleine uitzaaiingen in schildwachtklieren gevonden. Deze kleine uitzaaiingen worden geïsoleerde tumorcellen (kleiner of gelijk aan 0,2 mm) of micrometastasen (0,2 – 2 mm) genoemd. In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van onderzoek naar de invloed van deze kleine uitzaaiingen op de prognose van borstkanker.

In **hoofdstuk 1** wordt een inleiding gegeven op het proefschrift en wordt beschreven welke onderwerpen in de verschillende hoofdstukken aan bod komen.

In **hoofdstuk 2** geven we een overzicht van studies die eerder werden verricht naar de invloed van geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen op de prognose van borstkanker. In dit overzicht werden de studies verdeeld in drie categorieën. De eerste categorie bestond uit cohort studies, dat wil zeggen studies gebaseerd op

gegevens uit verschillende kankerregistraties. Wanneer de resultaten van deze studies bij elkaar werden genomen bleek dat de aanwezigheid van metastasen van 2 mm of kleiner in oksellymfeklieren leidde tot een kleinere kans op overleving dan wanneer er geen uitzaaiingen in de oksellymfeklieren aanwezig waren. Dit verschil bleef bestaan wanneer er werd gecorrigeerd voor verschillen in kenmerken van patiënten zoals leeftijd, tumortype en behandeling. De tweede categorie bestond uit studies naar occulte metastasen, dat wil zeggen metastasen die pas werden gevonden na uitgebreid aanvullend onderzoek van lymfklieren die in eerste instantie geen metastasen leken te bevatten. Uit analyse van de resultaten van deze studies bleek dat de aanwezigheid van occulte metastasen leidde tot een grotere kans op terugkeer van ziekte of overlijden. In deze studies konden we echter de invloed van occulte metastasen op de prognose onafhankelijk van de andere patiëntkenmerken niet bepalen. De derde categorie bestond uit studies naar de invloed van geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen in het huidige tijdperk waarin de schildwachtklierprocedure wordt uitgevoerd. Omdat deze techniek vrij recent werd ingevoerd, waren vrijwel alle studies klein en was de tijd dat patiënten na diagnose vervolgd werden kort. Daarom konden we geen uitspraak doen over de invloed van geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen in schildwachtklieren op de prognose van borstkanker. We concluderen dat de resultaten van grote studies in het schildwachtkliertijdperk moeten worden afgewacht om meer duidelijkheid te krijgen over de invloed van deze kleine uitzaaiingen op de prognose.

In het kader van de MIRROR (Micrometastases or Isolated tumor cells: Relevant and Robust Or Rubbish?)-studie die in hoofdstuk 4 wordt besproken, beoordeelden 2 ervaren pathologen de schildwachtklieren van meer dan 3000 patiënten opnieuw op de aanwezigheid van uitzaaiingen. In **hoofdstuk 3** beschrijven we de resultaten van onderzoek waarbij we 103 schildwachtklieren van patiënten in de MIRROR-studie door beide pathologen afzonderlijk lieten beoordelen op de aanwezigheid van uitzaaiingen. Het doel was de overeenstemming in beoordeling te onderzoeken. Deze overeenstemming bleek niet alleen goed wanneer de klieren werden geclassificeerd volgens de internationaal geldende criteria, maar ook wanneer de gemeten diameters of de gemeten oppervlakken van de uitzaaiingen werden vergeleken. Mogelijk was de overeenstemming in de beoordeling van de schildwachtklieren zo goed, omdat we voor aanvang van de MIRROR-studie een bijeenkomst met de pathologen hadden georganiseerd waarin de richtlijnen voor beoordeling van kleine lymfklieruitzaaiingen besproken werden. De resultaten van dit onderzoek zijn een bevestiging van de betrouwbaarheid van de resultaten van de MIRROR-studie.

In **hoofdstuk 4** worden de belangrijkste resultaten van de MIRROR-studie beschreven. In deze studie onderzochten we de invloed van geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen in lymfeklieren op de prognose van patiënten met borstkanker die een schildwachtklierprocedure hadden ondergaan. In de tijd dat de MIRROR-studie

werd opgezet was er discussie over de invloed van geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen op de prognose van borstkanker. De richtlijn voor behandeling van borstkanker die destijds gold, liet de keuze voor het al dan niet geven van adjuvante systeemtherapie (chemotherapie en/of hormoontherapie) om die reden over aan de individuele behandelaar. De helft van de Nederlandse borstkankerbehandelaars behandelden patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen met adjuvante systeemtherapie, omdat zij van mening waren dat de aanwezigheid van deze kleine uitzaaiingen de prognose ongunstig beïnvloedde. De andere helft van de Nederlandse borstkankerbehandelaars waren niet van mening dat deze kleine uitzaaiingen de prognose negatief beïnvloedde en adviseerden patiënten daarom geen adjuvante systeemtherapie. Van deze bijzondere situatie, waarbij een groep patiënten op twee verschillende manieren wordt behandeld, hebben wij in de MIRROR-studie gebruik gemaakt. Uit de gegevensbanken van alle integrale kankercentra in Nederland werden de anonieme gegevens verkregen van alle patiënten bij wie vóór 2006 de diagnose borstkanker was gesteld en bij wie een schildwachtklieprocedure was uitgevoerd. Alleen patiënten die borstkanker hadden in een vroeg stadium, waarbij er vanwege de tumor in de borst geen nabehandeling met adjuvante systeemtherapie noodzakelijk was, werden in de studie geïnccludeerd. Vervolgens werden er drie groepen samengesteld: één controle groep van patiënten zonder lymfklieruitzaaiingen bij wie de diagnose in 2000 of 2001 werd gesteld, één groep van patiënten bij wie geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen in de lymfeklieren waren gevonden en die geen behandeling met adjuvante systeemtherapie hadden ondergaan, en één groep van patiënten bij wie geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen in de lymfeklieren waren gevonden en die wel een behandeling met adjuvante systeemtherapie hadden ondergaan. Alle schildwachtklieren en positieve niet-schildwachtklieren van deze patiënten werden, zoals eerder beschreven, opnieuw beoordeeld. Het doel van deze studie was de overleving zonder dat de ziekte was teruggekomen te bepalen voor de drie patiëntengroepen. De patiënten in de studie werden gemiddeld vervolgd tot 5,1 jaar na de diagnose. Vergeleken met de controle groep zonder lymfklieruitzaaiingen hadden meer patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen die geen behandeling met adjuvante systeemtherapie hadden ondergaan de ziekte teruggekregen. De slechtere prognose werd veroorzaakt door de aanwezigheid van geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen. De negatieve invloed van geïsoleerde tumorcellen was net zo groot als die van micrometastasen. Vergeleken met de groep patiënten met kleine lymfklieruitzaaiingen die géén adjuvante systeemtherapie hadden ondergaan, hadden minder patiënten in de groep met kleine uitzaaiingen mét adjuvante systeemtherapie de ziekte teruggekregen. We concluderen dat geïsoleerde tumorcellen en/of micrometastasen in lymfklieren een vergelijkbaar, negatief effect hebben op de kans op terugkeer van ziekte. De kans op terugkeer van ziekte is kleiner bij patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen in lymfklieren die adjuvante systeemtherapie hadden ondergaan.

De invloed van de uitgebreidheid, de lokalisatie en de grootte van kleine uitzaaiingen in een lymfklier op de kans op terugkeer van ziekte werd verder onderzocht in de groep patiënten met geïsoleerde tumorcellen, die geen adjuvante systeemtherapie hadden ondergaan. In **hoofdstuk 5** beschrijven we hiervan de resultaten. De kans op terugkeer van ziekte in de groep van patiënten die één of meerdere losse tumorcellen in hun lymfklieren hadden was vergelijkbaar met de kans op terugkeer van ziekte in de groep patiënten die één of meerdere groepjes van tumorcellen in hun lymfklieren hadden. De kans op terugkeer van ziekte was vergelijkbaar bij uitzaaiingen in de lymfebaantjes van de lymfklier ten opzichte van uitzaaiingen in het lymfklierweefsel zelf. Het risico op terugkeer van ziekte nam toe als de grootte van de uitzaaiing in de lymfklier verdubbelde.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we een onderzoek waarbij we analyseren of het kosteneffectief is om adjuvante systeemtherapie te geven aan patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen in hun lymfklieren. Het doel van de studie was om te bepalen hoeveel extra kosten er moeten worden gemaakt in de groep patiënten die adjuvante systeemtherapie krijgt om terugkeer van ziekte te voorkomen. Een tweede doel was om te bepalen wanneer het geven van adjuvante systeemtherapie kostenbesparend zou kunnen worden. De gemiddelde kosten per patiënt vanaf diagnose tot 5 jaar na diagnose bedroegen €15119 in de groep patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen die geen adjuvante systeemtherapie ondergingen en €18059 in de groep patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen die wel adjuvante systeemtherapie ondergingen. Om bij één patiënt terugkeer van ziekte te voorkomen moet €36300 worden geïnvesteerd. Wanneer de kosten en de effecten op terugkeer van ziekte in de toekomst worden geschat, blijkt dat 18 jaar na de diagnose de kosten in de patiëntengroep zonder adjuvante systeemtherapie die van de patiëntengroep met adjuvante systeemtherapie overstijgen. Op dat moment wordt het geven van adjuvante systeemtherapie aan patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen dus zelfs kostenbesparend.

In **hoofdstuk 7** geven we een overzicht van de literatuur die is gepubliceerd over de kans op uitzaaiingen in de achtergebleven okselklieren (die kunnen worden verwijderd bij een okselklierdissectie) wanneer er geïsoleerde tumorcellen worden gevonden in de schildwachtklier. We beschrijven 29 studies, waarbij de gemiddelde kans op uitzaaiingen in achtergebleven okselklieren 12,3% was wanneer er geïsoleerde tumorcellen aanwezig waren in de schildwachtklier. In 64% van de gevallen werden er in deze klieren macrometastasen (uitzaaiingen groter dan 2 mm) gevonden. Omdat de kans op uitzaaiingen in de achtergebleven okselklieren bij geïsoleerde tumorcellen in de schildwachtklieren maar net iets groter was dan wanneer er geen uitzaaiingen in de schildwachtklieren zouden zijn gevonden,

concluderen we dat – net als wanneer er geen uitzaaiingen in de schildwachtklieren worden gevonden – er bij geïsoleerde tumorcellen in de schildwachtklier geen okselklierdissectie hoeft te worden uitgevoerd. Een uitzondering kan worden gemaakt voor patiënten die geen adjuvante systeemtherapie krijgen vanwege de gunstige kenmerken van de tumor in de borst en waarbij het vinden van uitzaaiingen in achtergebleven okselklieren aanleiding zou zijn om een patiënt toch adjuvante systeemtherapie te geven.

Een deel van de patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen in de MIRROR-studie onderging na de schildwachtklierprocedure geen aanvullende okselklierdissectie. In **hoofdstuk 8** beschrijven we het effect hiervan op de kans op het optreden van een regionaal recidief, dat wil zeggen terugkeer van ziekte in de oksel. De kans op een regionaal recidief bij patiënten met een negatieve schildwachtklier die geen okselklierdissectie ondergingen was net zo groot als bij patiënten met een negatieve schildwachtklier die wel een okselklierdissectie ondergingen. Dit gold ook voor patiënten met geïsoleerde tumorcellen in de schildwachtklier. Voor patiënten met micrometastasen in de schildwachtklier die geen okselklierdissectie ondergingen was er echter wel een grotere kans op regionaal recidief. Een regionaal recidief trad binnen 5 jaar op bij 5.6% van de patiënten met micrometastasen die geen okselklierdissectie ondergingen en bij 1% van de patiënten met micrometastasen die wel een okselklierdissectie ondergingen. Patiënten met een grotere of agressievere tumor in de borst of een tumor die niet hormoongevoelig was bleken een grotere kans te hebben op een regionaal recidief.

In **hoofdstuk 9** worden de resultaten samengevat, worden conclusies getrokken en wordt vooruitblik op de toekomst. We hebben in dit proefschrift laten zien dat geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen prognostisch van belang zijn. In de huidige praktijk zal hun aanwezigheid het besluit om wel of geen adjuvante systeemtherapie te adviseren niet vaak beïnvloeden, omdat tegenwoordig al bij kleinere borsttumoren dan in de tijd van de MIRROR-studie adjuvante systeemtherapie wordt geadviseerd. Recent werd een onderzoek gepubliceerd waarin patiënten met (micro)metastasen in maximaal 2 schildwachtklieren waren geloot tussen het uitvoeren of het achterwege laten van een okselklierdissectie. Deze patiënten hadden allemaal een borstsparende operatie en aanvullende borstbestraling ondergaan en bijna allemaal een behandeling met adjuvante systeemtherapie ondergaan. De kans op een regionaal recidief en terugkeer van ziekte was vergelijkbaar in beide groepen. Deze resultaten staan in contrast met ons onderzoek, waarin we vonden dat de kans op regionaal recidief veel groter is bij patiënten met micrometastasen in de schildwachtklier die geen okselklierdissectie hadden ondergaan. Het verschil wordt mogelijk verklaard doordat een deel van de patiënten in ons onderzoek een borstamputatie ondergingen zonder aanvullende bestraling en dat een deel van de patiënten geen adjuvante systeemtherapie



ondergingen. We vinden dan ook dat bij patiënten die geen borstsparende operatie ondergaan en bij wie micrometastasen worden gevonden in de schildwachtklieren een okselklierdissectie niet achterwege gelaten mag worden. Nieuw onderzoek is nodig om te bepalen of een okselklierdissectie ook veilig achterwege gelaten kan worden als er een borstamputatie wordt uitgevoerd. Omdat de aanwezigheid van micrometastasen invloed kan hebben op beleidsbeslissingen, met name omtrent het uitvoeren van een okselklierdissectie, moet de bewerking van een schildwachtklier gericht zijn op het kunnen vinden van micrometastasen. Dit kan worden bewerkstelligd met een protocol waarbij de schildwachtklier op 5 niveaus wordt aangesneden met een tussenruimte van 250  $\mu\text{m}$  en het toepassen van een immunohistochemische kleuring als het eerste niveau met een normale kleuring geen metastasen laat zien. Tegenwoordig wordt veel onderzoek gedaan naar het gebruik van genexpressieprofielen om een betere inschatting te kunnen maken van het risico op terugkeer van ziekte en het effect van adjuvante systeemtherapie voor een individuele patiënt. Wanneer deze profielen in de dagelijkse praktijk gebruikt gaan worden, zullen we de rol van de okselklier status en de rol van chirurgie van de oksel opnieuw moeten onderzoeken. Het uiteindelijke doel is om te komen tot zorg op maat, waarbij chirurgie in de oksel zo beperkt mogelijk verricht wordt zonder in te boeten op de veiligheid voor een patiënt. Tot die tijd blijft het evalueren van de aanwezigheid van uitzaaiingen in de okselklieren door middel van een schildwachtklierprocedure een hoeksteen van de diagnose en behandeling van patiënten met vroeg stadium borstkanker.