

The paradigm shift in axillary management of invasive breast cancer

Citation for published version (APA):

Verheuve, N. C. (2017). *The paradigm shift in axillary management of invasive breast cancer: from “treat all, except...” to “treat none, unless...”*. Proefschriftmaken.nl || Uitgeverij BOXPress.
<https://doi.org/10.26481/dis.20170621nv>

Document status and date:

Published: 01/01/2017

DOI:

[10.26481/dis.20170621nv](https://doi.org/10.26481/dis.20170621nv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

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

[Link to publication](#)

General rights

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

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

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

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Treatment of invasive breast cancer has evolved in the last decades from a complete breast ablation to breast conserving therapy. Also, the diagnostic work-up of the axilla has evolved from a complete axillary lymph node dissection (ALND) to a less invasive approach with the implementation of the sentinel lymph node biopsy (SLNB) procedure and the ultrasound-guided lymph node biopsy (UGLNB). In the last decades, these axillary staging methods were introduced to select patients in whom the ALND could be omitted. However, there are still some questions regarding the selection of patients who can be spared an ALND without compromising (disease-free) survival. **Chapter 1** provides a general introduction on the changes in axillary management over time and describes the paradigm shift from “treat all, except...” to “treat none, unless...” in the axillary management of patients with invasive breast cancer.

The introduction of the SLNB into clinical practice has initiated a tendency to select patients in whom the ALND might be redundant. In **Chapter 2** data from a regional cancer registry on 34,037 patients, diagnosed between 1993 and 2014, were used to gain insight into these changes in the clinical practice. In this study, the proportion of patients who underwent an ALND after a SLNB significantly decreased since the introduction of the SLNB; in 1993-1994 nearly 100% of patients with pN0 underwent an ALND compared to 6.1% in 2013-2014. This significant reduction of ALNDs can also be seen in patients with pN1 disease, in whom, between 1999-2001, in 5% the ALND was omitted after a SLNB compared to 37.6% in 2013-2014. Hence, this study showed that the SLNB has become an important element of the axillary work-up resulting in less patients who underwent an ALND.

To be able to select patients in whom the ALND could be omitted without affecting (disease-free) survival, various predictive tools have been developed. However, for some patients the ALND may remain important for locoregional disease control, such as patients with extensive nodal involvement (having three or more positive lymph nodes). Therefore, in the study presented in **Chapter 3** we have developed a new tool predicting the extent of nodal involvement in patients with node-positive breast cancer using data of 911 patients from 10 different hospitals. This model, presented in a score chart, predicts the risk of having 1-2, ≥ 3 or ≥ 4 positive lymph nodes based on three predictors; tumor size (in mm), the presence of a negative sentinel lymph node (SLN) and the size of the SLN metastases (in mm). Even after external validation on an independent patient population of 180 patients, the model showed a good discriminative ability with an Area Under the Curve (AUC) of 0.80 and a good calibration. Therefore, we concluded that this model could be used for more patient centered care in the recommendations regarding the necessity and/or modality of axillary treatment.

In the evolving climate of axillary management, the ACOSOG Z0011 trial has played a crucial role in stating that in selected SLNB positive patients with a minimal disease burden the ALND could be omitted without affecting (disease-free) survival. However, the ACOSOG Z0011 trial has only included patients with a positive SLNB, thereby disregarding patients with a positive UGLNB. In **Chapter 4** we examined whether patients with a positive UGLNB significantly differed from patients with a positive SLNB with respect to clinical and pathological characteristics and (disease-free) survival. This single-center study, including 302 patients with a positive lymph node biopsy and a subsequent ALND, showed that patients with a positive UGLNB had worse disease characteristics, such as palpable lymph nodes, larger tumors, higher tumor grade,

lymphovascular invasion, a positive HER2 and a negative hormone receptor status and more often had macrometastases compared to patients with a positive SLNB. Moreover, the chance of recurrence and mortality was nearly three times greater. However, since this was a single-center study with a limited number of patients, in **Chapter 5** we performed an additional nationwide study using data from the national cancer registry, including 11,820 patients with invasive breast cancer, to evaluate whether these differences remained present. This study showed, that even after correcting for possible confounding factors in multivariate analyses, patients with a positive UGLNB had worse disease characteristics. Furthermore, adjusted multivariate survival analyses confirmed a worse overall survival of patients with a positive UGLNB. Since patients with a positive UGLNB have worse disease characteristics, we examined in **Chapter 6** whether an axillary staging method and other clinicopathological factors could predict extensive nodal involvement using data from the single-center study described in chapter 4. In this study, we showed that patients with a positive UGLNB were five times more likely to have extensive nodal involvement. Moreover, having lymphovascular invasion and a larger tumor was also predictive for extensive nodal involvement. These studies show that axillary staging by UGLNB plays an important role in the axillary work-up of patients with invasive breast cancer, since patients with a positive UGLNB have worse disease characteristics and a worse prognosis compared to patients with a positive SLNB.

When analyzing the results of the Z0011 trial, it is important to realize that international guidelines differ in their recommendation regarding the axillary work-up. The American guidelines state to perform the UGLNB only in case of palpable axillary lymph nodes, as opposed to the European and Dutch guidelines, which recommend performing a sonographic evaluation of the ipsilateral axilla in all breast cancer patients. In order to gain insight into the clinical effect of implementing the Z0011 criteria in a Dutch clinical setting, in **Chapter 7** we have applied Z0011-derived criteria to a regional database of Dutch breast cancer patients diagnosed between 2007 and 2012. Of the 11,031 patients diagnosed with invasive breast cancer, 3,051 patients had pT1-2N0-1M0 invasive carcinoma and received breast conserving therapy with adjuvant systemic therapy. Of these patients, 916 underwent an ALND following a positive UGLNB (291 patients), a non-visualized SLN (non-vSLN) or a positive SLNB (43 and 582 patients, respectively). Of these latter patients, 558 fulfilled the Z0011 derived criteria due to one or two positive nodes, accounting for 5.1% of the total breast cancer population and 60.1% of all presumed node-positive patients who underwent an ALND, which is a significant practice changing effect.

Another patient group which was not included in the Z0011 trial were patients with a non-vSLN. Due to a lack of literature, differences in axillary treatment recommendations exist between international guidelines. However, when performing the analyses for chapter 7, we encountered several patients with non-vSLNs in whom additional positive lymph nodes were resected (approximately 50%). Therefore, in **Chapter 8** we determined the prevalence of non-vSLNs and examined predictive factors and prognosis for non-vSLNs in a nationwide population-based study using data from the national cancer registry. Of the 76,472 patients who underwent a sentinel node procedure between 2005 and 2013, 2.5% had a non-vSLN, of whom 80.7% underwent an ALND. The results of this study showed that older patients, patients diagnosed in the earlier years between 2005-2009, patients with larger tumors and patients with extensive nodal involvement were more likely to have a non-vSLN. Moreover, patients with a non-vSLN had a worse overall survival than patients in whom the SLN could be retrieved. Data also showed that, among patients with a non-vSLN, patients diagnosed between 2005-2009,

patients with a larger tumor and patients with multifocal tumors were more likely to undergo an ALND, although this was not significantly associated with a better survival.

However, since international guidelines differ in their treatment recommendations and the Dutch guidelines predates the recent shift in axillary treatment, in **Chapter 9** we developed and distributed a survey among 510 Dutch oncological (breast) surgeons to determine the routine practice and opinion regarding the axillary treatment in patients with non-vSLNs, in which we distinguished between before and after the publication of the Z0011 trial. This survey was completed by 122 (24%) surgeons of whom 116 (95%) were registered as specialized breast surgeons. These surgeons had on average 13 years of experience. The responses to the survey showed that 65% of the surgeons are currently less inclined to perform an ALND in case of a non-vSLN than prior to the publication of the Z0011 trial. Moreover, 60% base their decision to perform an ALND on clinicopathological characteristics and 20% opted for an alternative axillary treatment. These studies thus indicate that more scientific studies are necessary to reach international consensus and formulate a recommendation on the necessity of axillary treatment or on the best treatment modality for patients with a non-vSLN.

A pastel drawing of a woman's torso, showing her chest and upper abdomen. Two vibrant red roses are positioned on her chest, one larger than the other. The drawing uses soft, blended colors and visible brushstrokes, giving it a delicate and artistic appearance. The background is a mix of light purple and pinkish tones.

Chapter 11

Summary

Samenvatting

Valorisation

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of publications

Samenvatting

In de afgelopen decennia heeft de chirurgische behandeling van borstkanker een aantal grote veranderingen ondergaan. Tot in de jaren tachtig van de vorige eeuw ondergingen vrijwel alle patiënten een volledige mastectomie, terwijl tegenwoordig de meerderheid van de patiënten borstsparend wordt behandeld. Daarnaast is in de diagnostiek van de oksel vanaf halverwege de jaren negentig een verschuiving opgetreden van een complete okselklierdissectie (OKD) naar een minder invasieve methode in de vorm van de schildwachtklierbiopsie (SWKB) en de echogeleide okselklierbiopsie. Deze technieken zijn geïntroduceerd om patiënten te selecteren bij wie de kans op uitzaaiingen in de oksel zo klein is dat een OKD niet meer verricht hoeft te worden. Er zijn echter nog wel een aantal onduidelijkheden over de selectie van dergelijke patiënten bij wie een OKD niet meer nodig is. **Hoofdstuk 1** bevat een algemene introductie over de veranderingen in de afgelopen jaren wat betreft de diagnostiek en behandeling van de okselklieren en beschrijft de paradigmaverschuiving die heeft plaatsgevonden in de okselklierbehandeling bij patiënten met invasief borstkanker. Deze paradigmaverschuiving laat zich het best omschrijven door het statement: "Treat all, except..." naar "treat none, unless..."

De invoering van de SWKB heeft een trend veroorzaakt waarbij patiënten worden geselecteerd bij wie een OKD niet meer verricht hoeft te worden. **Hoofdstuk 2** beschrijft de veranderingen in de axillaire diagnostiek met behulp van de nationale kankerregistratie van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) dat gegevens bevat van 34.037 patiënten die gediagnosticeerd zijn tussen 1993 en 2014. Uit deze studie blijkt dat het aantal patiënten dat een OKD heeft ondergaan, na de invoering van de SWKB, significant is afgenomen; in 1993-1994 onderging bijna 100% van de patiënten met pN0 een OKD vergeleken met 6,1% in 2013-2014. Deze significante afname van het percentage OKDs wordt ook gezien bij patiënten met een pN1-status, bij wie tussen 1999-2011 in 5% van een OKD werd afgezien na een SWKB vergeleken met 37,6% in 2013-2014. De studie in dit hoofdstuk toont dus aan dat de SWKB een belangrijk element is geworden in de axillaire diagnostiek en dat de invoering ervan heeft geleid tot een grote afname van het aantal patiënten dat een OKD heeft ondergaan, wat geleid zal hebben tot een vermindering van het aantal patiënten met klachten ten gevolge van een OKD.

Verskillende predictiemodellen zijn ontwikkeld om patiënten te kunnen selecteren bij wie van een OKD kan worden afgezien, zonder dat dit nadelige gevolgen heeft voor de (ziektevrije) overleving. Echter, voor sommige patiënten is een OKD nog steeds een noodzakelijk onderdeel van de behandeling van regionale ziekte, zoals bij patiënten met uitgebreide okselkliermetastasering (drie of meer gemetastaseerde okselklieren). Daarom hebben wij in **Hoofdstuk 3** een nieuw predictiemodel ontwikkeld, dat de uitgebreidheid van okselkliermetastasering bij patiënten met positieve lymfeklieren kan voorspellen, gebaseerd op gegevens van 911 klier-positieve patiënten uit 10 ziekenhuizen. Dit predictiemodel, dat wordt weergegeven als een scoringsmodel, voorspelt de kans op het hebben van 1-2, ≥ 3 of ≥ 4 positieve lymfeklieren in de oksel op basis van drie voorspellende factoren: tumorgrootte (in mm), de aanwezigheid van een negatieve schildwachtklier (SWK) en de grootte van de metastase in de SWK (in mm). Ook na externe validatie, waarbij gebruik werd gemaakt van een onafhankelijke patiëntenpopulatie van 180 Nederlandse patiënten, blijkt het model een goed discriminerend vermogen te hebben met een 'Area Under the Curve' (AUC) van 0.80 en een goede kalibratie. Daarom concluderen wij dat dit model gebruikt zou kunnen worden bij de besluitvorming over de noodzaak en de

wijze van axillaire behandeling.

In de paradigmaverschuiving in de axillaire behandeling heeft de ACOSOG Z0011 studie een cruciale rol gespeeld. Deze studie concludeerde dat in een selecte groep van SWKB positieve patiënten met een zeer beperkte uitbreiding van de ziekte in de oksel, van een OKD kan worden afgezien zonder dat dit de (ziektevrije) overleving negatief beïnvloedt. Echter, de ACOSOG Z0011 studie heeft alleen patiënten geïncludeerd met een positieve SWKB, waardoor patiënten met een positieve echogelegeide okselklierbiopsie niet worden betrokken. Daarom hebben wij in **Hoofdstuk 4** onderzocht of patiënten met een positieve echogelegeide okselklierbiopsie significant verschillen van patiënten met een positieve SWKB wat betreft klinische en pathologische karakteristieken en (ziektevrije) overleving. Deze studie bevatte 302 patiënten afkomstig uit één ziekenhuis met een positieve echogelegeide okselklierbiopsie of SWKB en aansluitend een OKD. Hieruit bleek dat patiënten met een positieve echogelegeide okselklierbiopsie ongunstigere klinische en pathologische karakteristieken hadden dan patiënten met een positieve SWKB, zoals vaker palpabele lymfeklieren, grotere tumoren, hoge tumorgraad, lymfovasculaire invasie, een positieve HER2, een negatieve hormoonreceptor en vaker macrometastasen in de SWK. Daarnaast hadden ze ook bijna drie keer meer kans op terugkeer van de ziekte en op overlijden. Echter, omdat dit onderzoek gebaseerd was op patiënten uit één ziekenhuis, hebben wij in **Hoofdstuk 5** een studie verricht om te evalueren of deze verschillen ook op nationaal niveau aanwezig zijn met behulp van data van de nationale kankerregistratie van het IKNL van 11.820 patiënten met borstkanker. De resultaten tonen aan dat patiënten met een positieve echogelegeide okselklierbiopsie slechtere ziekte-gerelateerde karakteristieken hebben. Ook werd met multivariate analyse bevestigd dat patiënten met een positieve echogelegeide okselklierbiopsie een slechtere overleving hebben. Omdat patiënten met een positieve echogelegeide okselklierbiopsie zulke ongunstige karakteristieken bezitten, hebben wij in **Hoofdstuk 6** gekeken of de methode van axillaire diagnostiek en andere factoren de aanwezigheid van uitgebreide okselkliermetastasering kunnen voorspellen met behulp van de data beschreven in hoofdstuk 4. Deze studie toonde aan dat patiënten met een positieve echogelegeide okselklierbiopsie vijf keer meer kans hebben op uitgebreide okselkliermetastasering vergeleken met patiënten met een positieve SWKB. Daarnaast blijkt dat lymfovasculaire invasie en een grotere tumor ook voorspellende factoren zijn voor uitgebreide okselkliermetastasering. Deze studies tonen dus aan dat axillaire stadiëring door middel van een echogelegeide okselklierbiopsie een belangrijke rol speelt in de axillaire diagnostiek van invasief borstkanker, vanwege het feit dat patiënten met een positieve echogelegeide okselklierbiopsie ongunstigere ziekte-gerelateerde karakteristieken en een slechtere overleving hebben vergeleken met patiënten met een positieve SWKB.

Bij het interpreteren van de resultaten van de ACOSOG Z0011 studie dient men zich te realiseren dat internationale richtlijnen van elkaar verschillen wat betreft de axillaire diagnostiek. De Amerikaanse richtlijn beveelt namelijk aan om alleen een echogelegeide okselklierbiopsie te verrichten indien de okselklieren palpabel zijn, in tegenstelling tot de Europese en Nederlandse richtlijnen die aanbevelen om bij alle patiënten met invasief borstkanker een echografisch onderzoek te verrichten, ongeacht of de okselklieren palpabel zijn. Om goed inzicht te krijgen in de toepasbaarheid van de resultaten van de ACOSOG Z0011 studie op Nederlandse patiënten hebben wij in **Hoofdstuk 7** met behulp van een regionale, Nederlandse database nagegaan welk deel van de patiënten met borstkanker, gediagnosticeerd tussen 2007 en 2012, voldoet aan de inclusiecriteria van de ACOSOG Z0011 studie. Van de 11.031 patiënten hadden 3.051 patiënten pT1-2N0-1M0 invasief borstkanker en ondergingen borstsparende therapie, inclusief

adjuvante radiotherapie. Van deze patiënten ondergingen 916 een OKD naar aanleiding van een positieve echogeleide okselklierbiopsie (291 patiënten), een niet-gevonden SWK of een positieve SWKB (respectievelijk 43 en 582 patiënten). Van deze patiënten voldeden er 558 met één of twee positieve klieren aan de inclusiecriteria van de ACOSOG Z0011 trial. Dit aantal beslaat ruim 5% van de totale populatie patiënten met borstkanker en betreft 60% van alle klier-positieve patiënten die een OKD hebben ondergaan, hetgeen een klinisch zeer relevant gegeven is.

Een andere categorie patiënten die niet geïnccludeerd is in de ACOSOG Z0011 studie bestaat uit patiënten bij wie tijdens de SWK-procedure de SWK niet gevisualiseerd kon worden en ook niet verwijderd, de zogenaamde niet-gevonden SWK. Door de schaarste in wetenschappelijke studies naar deze patiënten bestaan er verschillen tussen internationale richtlijnen wat betreft aanbevelingen voor de behandeling van de oksel in het geval SWK niet gevisualiseerd kan worden. Het analyseren van de data in hoofdstuk 7 toonde echter wel aan dat bij een groot deel van de patiënten met een niet-gevonden SWK bij de aanvullende OKD wel meer positieve okselklieren gevonden werden (ongeveer in 50%). Daarom hebben wij in **Hoofdstuk 8** een studie verricht naar de prevalentie van niet-gevonden SWKs en hebben wij voorspellende factoren en de overleving onderzocht bij patiënten met een niet-gevonden SWK. Hierbij is gebruik gemaakt van de nationale database van het IKNL bestaande uit 76.472 patiënten die een SWK-procedure hebben ondergaan tussen 2005 en 2013. Hieruit bleek dat 2,5% van de patiënten een niet-gevonden SWK had, waarvan 80,7% een OKD heeft ondergaan. Verder toonden de resultaten aan dat oudere patiënten, patiënten gediagnosticeerd in de vroegste periode van 2005-2009, patiënten met een grotere tumor en patiënten met uitgebreide okselkliermetastasen meer kans hadden op een niet-gevonden SWK. Ook hadden patiënten met een niet-gevonden SWK een slechtere overleving dan patiënten bij wie de SWK wel gevonden werd. Tot slot bleek dat bij patiënten gediagnosticeerd tussen 2005-2009, patiënten met een grotere tumor en bij patiënten met multifocale tumoren vaker een OKD werd verricht, hoewel dit niet geassocieerd was met een significant betere overleving dan wanneer er geen OKD werd verricht.

Vanwege de verschillende aanbevelingen tussen internationale richtlijnen wat betreft de axillaire behandeling van patiënten met een niet-gevonden SWK en omdat de Nederlandse richtlijn door de recente paradigmaverschuiving inmiddels verouderd is, hebben wij in **Hoofdstuk 9** een enquête ontwikkeld en verspreid onder 510 oncologisch chirurgen in Nederland om te inventariseren welke behandeling zij toepassen en wat hun standpunt is ten aanzien van de axillaire behandeling van patiënten in geval van een niet-gevonden SWK. Hierin werd een onderscheid gemaakt tussen de periode voorafgaand aan en na de publicatie van de ACOSOG Z0011 studie. De enquête werd ingevuld door 122 (24%) oncologisch chirurgen, van wie 116 (95%) geregistreerd staan als gespecialiseerde mammachirurgen. Deze chirurgen hadden gemiddeld 13 jaar ervaring. De antwoorden op de enquête tonen aan dat de meeste chirurgen op dit moment terughoudender zijn met het verrichten van een OKD bij patiënten met een niet-gevonden SWK dan voorafgaand aan de publicatie van de Z0011 studie (15% versus 80%, respectievelijk). Daarnaast geeft 60% aan de indicatie voor een OKD te baseren op klinische en pathologische karakteristieken, waarbij 20% aangeeft om te kiezen voor een alternatieve axillaire behandeling. Deze studies tonen dus aan dat meer onderzoek nodig is om (internationale) consensus binnen de richtlijnen te bereiken en om aanbevelingen te formuleren over de noodzaak van een OKD en over de beste behandeling bij patiënten met een niet-gevonden SWK.