

# The enigma of lymph node staging in breast cancer

## Citation for published version (APA):

van Nijnatten, TJA. (2017). *The enigma of lymph node staging in breast cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20171221tvn>

## Document status and date:

Published: 01/01/2017

## DOI:

[10.26481/dis.20171221tvn](https://doi.org/10.26481/dis.20171221tvn)

## 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.

## Summary



## Summary

The aim of this thesis was to investigate the enigma of lymph node staging in breast cancer patients, by improving the diagnostic accuracy of nodal staging in order to achieve a more patient-tailored treatment with minimal invasive therapy and reduced morbidity.

### Part I – Invasive lymph node staging

Currently, there is ongoing research exploring less invasive techniques as opposed to axillary lymph node dissection (ALND) to accurately identify axillary pathologic complete response (pCR) in clinically node positive patients treated with neoadjuvant systemic therapy, in order to prevent patients of ALND related morbidity. *Chapter 2* described a systematic review and meta-analysis of a total of eight studies investigating sentinel lymph node biopsy (SLNB) as less invasive technique as opposed to ALND. According to our results, SLNB is not able to accurately identify axillary pCR, with a pooled identification rate of 92.3%, pooled false-negative rate of 15.1% and negative predictive values ranging from 61.5% - 86.3%.

*Chapter 3* reported the rationale and design of a Dutch prospective multicenter validation study: RISAS (Radioactive Iodine Seed localization in the Axilla with the Sentinel node procedure). For the next two years, this study will investigate the diagnostic accuracy of the RISAS-procedure in 225 clinically node positive patients treated with neoadjuvant systemic therapy.

### Part II – Non-invasive lymph node staging

In *chapter 4*, standard breast MRI for axillary lymph node staging was compared to dedicated axillary ultrasound. Two independent breast radiologists reassessed breast MRI exams of 377 patients. The probability of pN<sub>2-3</sub> given cNo for breast MRI and axillary ultrasound was 0.7-0.9% versus 1.5%. In case of cN<sub>1</sub>, probability of pN<sub>2-3</sub> on breast MRI was 11.6-15.4% versus 29.0% on axillary ultrasound. It was concluded that evaluation of axillary nodal status on standard breast MRI is comparable to dedicated axillary ultrasound.

A validation study on gadofosveset-enhanced axillary MRI for nodal (re)staging was described in *chapter 5*. Ninety patients underwent T<sub>2</sub> weighted- and gadofosveset-enhanced axillary MRI. Two independent readers assessed these

---

axillary MRI exams. After reading 176 nodes, sensitivity, specificity, PPV, NPV and AUC for reader 1 improved from 38%, 89%, 56%, 79% and 0.71 to 60%, 93%, 64%, 92% and 0.95. AUC of reader 2 improved from 0.69 to 0.79. Based on these results, gadofosveset-enhanced axillary MRI was considered to be a potential non-invasive imaging tool for nodal (re)staging in breast cancer.

A feasibility study investigating dedicated axillary <sup>18</sup>F-FDG hybrid PET/MRI was reported in *chapter 6*. Twelve clinically node positive patients underwent axillary ultrasound and dedicated axillary PET/MRI. Nine of these twelve patients also underwent whole-body PET/CT. Regarding the number of suspicious axillary lymph nodes, dedicated axillary hybrid PET/MRI changed nodal status when compared to standard imaging modalities: 40% compared to axillary ultrasound, 75% compared to T2 weighted MRI, 40% compared to contrast-enhanced MRI and 22% compared to PET/CT. Therefore, dedicated axillary <sup>18</sup>F-FDG hybrid PET/MRI was considered feasible and might improve diagnostic performance of axillary nodal staging in clinically node positive patients.

### Part III – Classification of lymph node staging

In *chapter 7*, patients with a pN3a nodal status (i.e. at least one infraclavicular lymph node metastasis or  $\geq$  ten axillary lymph node metastases) were investigated, using data from the Netherlands Cancer Registry. According to the results from a cohort of 1,788 patients with pN3a, patients with  $\geq$  ten axillary lymph node metastases had a significantly worse prognosis compared to patients with at least one infraclavicular lymph node metastasis and nine or less lymph node metastases in total (disease-free survival (DFS): 48.8% versus 63.8%,  $P=0.036$ ; overall survival (OS): 46.6% versus 63.9%,  $P=0.042$ ). In addition, prognosis of patients with pN3a based on at least one infraclavicular lymph node metastasis was comparable to patients with pN2a (four to nine axillary lymph node metastases) (DFS: 63.8% versus 67.3%,  $P=0.491$ ; OS: 63.9% versus 65.5%,  $P=0.233$ ). Therefore, reclassification of infraclavicular lymph node metastases in the next TNM classification was suggested.

*Chapter 8* compared prognosis of clinically node positive patients treated with neoadjuvant systemic therapy, subdivided by ypN status: axillary pCR (ypNo), residual axillary isolated tumour cells or micrometastases (ypN1c/mi) and residual axillary macrometastases (ypN1-3). In a cohort of 1,347 patients, obtained from data of the Netherlands Cancer Registry, similar prognosis was demonstrated between ypNo and ypN1c/mi (DFS: Hazard Ratio (HR) 1.38 (0.40-4.79),  $P=0.613$ ; OS: HR 0.92 (0.27-3.09),  $P=0.889$ ). Prognosis between ypNo and

ypN1-3 was statistically significant different (DFS: HR 1.78 (1.06-3.00),  $P=0.031$ ; OS: HR 1.70 (1.07-2.71),  $P=0.026$ ). In conclusion, future studies should consider ypNo and ypN1c/mi as one entity.

Besides axillary lymph node metastases, internal mammary lymph node metastases can reduce prognosis as well. Solitary internal mammary lymph node metastases, in the absence of axillary lymph node metastases, are divided in the current TNM classification according to method of detection: at SLNB (pN1b) or at clinical examination (pN2b). However, in *chapter 9* no prognostic difference was observed between both subgroups in a cohort consisting of 101 patients with solitary internal mammary lymph node metastases, obtained from data of the Netherlands Cancer Registry, after multivariable cox regression analyses (DFS: HR 0.29 (0.04-2.33),  $P=0.244$ ; OS: HR 1.04 (0.37-2.89),  $P=0.947$ ). Therefore, both subgroups may be regarded as a single category.



## Samenvatting





## Samenvatting

Het doel van dit proefschrift was het onderzoeken van lymfeklierstadiëring bij patiënten met borstkanker, door het verbeteren van diagnostische accuratesse op het gebied van lymfeklierstadiëring. Zodoende kan een meer patiëntgerichte behandeling uitgevoerd worden met minimaal invasieve therapie en verminderde kans op morbiditeit.

## Deel I – Invasieve lymfeklierstadiëring

Momenteel zijn er verschillende studies die minder invasieve technieken in vergelijking tot een okselklierdissectie onderzoeken in klinisch klier-positieve patiënten behandeld met neoadjuvante systemische therapie. Deze techniek dient axillaire pathologisch complete respons (pCR) accuraat te kunnen identificeren. Indien een accurate techniek is vastgesteld, kan morbiditeit van een okselklierdissectie bij patiënten met axillaire pCR worden vermeden. *Hoofdstuk 2* onderzocht de schildwachtklierprocedure als minder invasieve techniek in vergelijking tot een okselklierdissectie bij klinisch klier-positieve patiënten behandeld met neoadjuvante systemische therapie, door middel van een systematisch review en meta-analyse van in totaal acht studies. Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat de schildwachtklierprocedure geen accurate techniek is voor het identificeren van axillaire pCR, met een gepoolde identificatiewaarde van 92.3%, gepoolde fout-negatieve ratio van 15.1% en een negatief voorspellende waarde van 61.5% - 86.3%.

In *hoofdstuk 3* werd de achtergrond en methode van een Nederlandse prospectieve multicenter validatiestudie toegelicht: RISAS (lokalisatie van een axillair geplaatst radioactief jodiumzaadje in combinatie met de schildwachtklierprocedure). De komende twee jaar onderzoekt deze studie de diagnostische accuratesse van de RISAS-procedure in 225 klinisch klier-positieve patiënten behandeld met neoadjuvante systemische therapie.

## Deel II – Non-invasieve lymfeklierstadiëring

*Hoofdstuk 4* onderzocht de waarde van standaard MRI van de mammae voor axillaire lymfeklierstadiëring in vergelijking tot axillaire echografie. Twee onafhankelijke mamma-radiologen herbeoordeelden elk afzonderlijk 377 MRI-scans. De kans op pN<sub>2-3</sub> in geval van cNo volgens MRI mammae en axillaire echografie was 0.7-0.9% versus 1.5%. In geval van cN<sub>1</sub>, was de kans op pN<sub>2-3</sub>

---

volgens MRI mammae was 11.6-15.4% versus 29.0% volgens axillaire echografie. Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat evaluatie van axillaire lymfeklieren op MRI mammae vergelijkbaar is met echografie.

In *hoofdstuk 5* werd de waarde van gadofosveset-versterkte axillaire MRI voor (her)stadiëring van lymfeklieren onderzocht. Negentig patiënten ondergingen T2 gewogen en gadofosveset-versterkte axillaire MRI-scans. Twee onafhankelijke radiologen beoordeelden al deze MRI-scans. Na beoordeling van 176 lymfeklieren door de eerste beoordelaar, verbeterden sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en AUC van 38%, 89%, 56%, 79% en 0.71 naar 60%, 93%, 64%, 92% en 0.95. De AUC van de tweede beoordelaar verbeterde van 0.69 naar 0.79. Derhalve werd gadofosveset-versterkte axillaire MRI beschouwd als veelbelovend non-invasieve methode voor (her)stadiëring van lymfeklieren.

Een feasibility studie met <sup>18</sup>F-FDG hybride PET/MRI specifiek gericht op de axilla werd beschreven in *hoofdstuk 6*. Twaalf klinisch klier positieve patiënten ondergingen axillaire echografie en axillaire hybride PET/MRI. Negen van de twaalf patiënten ondergingen tevens een PET/CT van het gehele lichaam. Axillaire hybride PET/MRI veranderde de klierstatus in vergelijking tot standaard beeldvormende technieken: 40% ten opzichte van axillaire echografie, 75% ten opzichte van T2 gewogen MRI, 40% ten opzichte van contrast-versterkte MRI en 22% ten opzichte van PET/CT. Concluderend, hybride PET/MRI specifiek gericht op de axilla is goed uitvoerbaar en zou de diagnostische performance van axillaire lymfeklierstadiëring kunnen verbeteren in klinisch klier-positieve patiënten.

## Deel III – Classificatie van lymfeklierstadiëring

*Hoofdstuk 7* onderzocht patiënten met een pN3a klierstatus (ten minste één infraclaviculaire lymfekliermetastase of  $\geq$  tien axillaire lymfekliermetastasen). Er werd gebruik gemaakt van data van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). In een onderzoekspopulatie van 1788 patiënten met pN3a werd aangetoond dat de prognose van patiënten met  $\geq$  tien axillaire lymfekliermetastasen significant slechter was in vergelijking tot patiënten met ten minste één infraclaviculaire lymfekliermetastase met in totaal  $\leq$  negen lymfekliermetastasen (ziektevrije overleving: 48.8% versus 63.8%,  $P=0.036$ ; totale overleving: 46.6% versus 63.0%,  $P=0.042$ ). Bovendien werd aangetoond dat de prognose van patiënten met ten minste één infraclaviculaire lymfekliermetastase vergelijkbaar is met patiënten met een pN2a klierstatus (vier tot negen axillaire lymfekliermetastasen) (ziektevrije overleving: 63.8% versus 67.3%,  $P=0.491$ ; 63.9%

versus 65.5%,  $P=0.233$ ). Revisie van de huidige classificatie van infraclaviculaire lymfkliermetastasen werd derhalve aanbevolen.

In *hoofdstuk 8* werd de prognose van klinisch klier-positieve patiënten behandeld met neoadjuvante systemische therapie onderzocht, waarbij er een onderverdeling werd gemaakt op basis van ypN status: axillaire pCR (ypNo), residuale axillaire geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen (ypN<sub>itc/mi</sub>) en residuale macrometastasen (ypN<sub>1-3</sub>). In een cohort van 1347 patiënten, verkregen via het IKNL, werd een vergelijkbare prognose aangetoond tussen ypNo en ypN<sub>itc/mi</sub> (ziektevrije overleving: Hazard Ratio (HR) 1.38 (0.40-4.79),  $P=0.613$ ; totale overleving: HR 0.92 (0.27-3.09),  $P=0.889$ ). Prognose tussen ypNo en ypN<sub>1-3</sub> was statisch significant verschillend (ziektevrije overleving: HR 1.78 (1.06-3.00),  $P=0.031$ ; totale overleving: HR 1.70 (1.07-2.71),  $P=0.026$ ). In conclusie, ypNo en ypN<sub>itc/mi</sub> zouden in toekomstige studies als één entiteit kunnen worden beschouwd.

Naast axillaire lymfekliermetastasen zijn parasternale lymfekliermetastasen prognostisch ongunstig. Geïsoleerde parasternale lymfekliermetastasen, dus in de afwezigheid van axillaire lymfekliermetastasen, zijn volgende de huidige TNM classificatie onderverdeeld op basis van methode van detectie: tijdens de schildwachtklierprocedure (pN<sub>1b</sub>) of tijdens klinisch onderzoek (pN<sub>2b</sub>). In *hoofdstuk 9* wordt echter geen prognostisch verschil gevonden tussen beide subgroepen, waarbij de onderzoekspopulatie bestaat uit 101 patiënten met geïsoleerde parasternale lymfekliermetastasen, verkregen via het IKNL. Na multivariabele cox regressieanalyses betreft ziektevrije overleving: HR 0.29 (0.04-2.33),  $P=0.244$  en totale overleving: HR 1.04 (0.37-2.89),  $P=0.947$ . Derhalve zouden beide subgroepen wellicht als één categorie kunnen worden beschouwd.