

Axillary and internal mammary sentinel node biopsy in breast cancer : studies on technical aspects, clinical implications and outcome

Citation for published version (APA):

Heuts, E. M. (2009). *Axillary and internal mammary sentinel node biopsy in breast cancer : studies on technical aspects, clinical implications and outcome*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20090702eh>

Document status and date:

Published: 01/01/2009

DOI:

[10.26481/dis.20090702eh](https://doi.org/10.26481/dis.20090702eh)

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.

CHAPTER 10

Summary

SUMMARY

The aim of this thesis was to evaluate technical aspects, clinical implications and outcome several aspects of the sentinel node procedure and determine the clinical implications of axillary and internal mammary sentinel node biopsy in patients with breast cancer.

In **Chapter 1**, an introduction on sentinel node biopsy in breast cancer is provided as well as the outline of the thesis.

Several studies have shown that lymphoscintigraphy, in combination with the intra operative use of a gamma detection probe, blue dye and radioactive tracer will achieve the highest SN identification rates. However, sometimes lymphatic mapping fails to show a hotspot, because of insufficient or absent radioactive tracer uptake in the lymph nodes. In **Chapter 2** we evaluated the use of re-injections of 37 MBq tracer intracutaneously in cases of initial scan failure in order to increase the technical success rate of the sentinel node procedure. A total of 1208 patients with clinically node-negative breast cancer were included in this study. In 93 patients (7.7%) visualization of hotspots on initial lymphoscintigraphy was insufficient (41 patients) or absent (52 patients). The first 14 patients did not receive additional tracer injection. In 5 patients, additional tracer injection did not result in successful lymphoscintigraphy, which is correlated with massive nodal tumour infiltration. In 33 patients with negative initial lymphoscintigraphy, additional tracer injection resulted in secondary SN visualization. Almost half of these patients had a negative SN and could be spared an unnecessary axillary lymph node dissection (ALND). In 41 patients with faint hotspots on initial lymphoscintigraphy, additional tracer injection, by increasing nodal uptake, simplified an accurate SN biopsy. Decreased radiotracer uptake in this group was associated with older age and high BMI. In conclusion, we demonstrated that additional tracer injection is helpful to visualize hotspots in case of insufficient uptake of radioactive tracer in the sentinel node. However, if lymphatic mapping, even after additional tracer injection, fails to show axillary hotspots, axillary dissection should be performed because of the substantial risk of massive tumour infiltration.

Sentinel node (SN) biopsy has become the standard of care in the treatment of breast cancer, but several controversial issues remain. Scepticism persists about the accuracy of SN biopsy following previous excisional biopsy. It is assumed that the lymphatic drainage pattern is altered in these patients, resulting in less accurate lymphatic mapping and unreliable results of the SN

biopsy. If this hypothesis is correct, then a number of breast cancer patients will not experience of the advantages of the SN technique. In Chapter 3, we reviewed the results of SN biopsy in a total of 88 patients, who had previously undergone diagnostic excisional biopsy followed by complete axillary lymph node dissection. Lymphoscintigraphy visualized one or more axillary hot spots in 84 of the 88 patients. A successful SN biopsy was performed in 87 patients. Complete axillary lymph-node dissection showed no false-negative SN biopsy among the 87 SN procedures. Consequently, the sensitivity of SN biopsy following previous excisional biopsy in this study was 100%. Therefore, these results indicate that patients with previous excisional biopsy are eligible for the sentinel node procedure and can be spared an unnecessary axillary lymph node dissection, if found to be node-negative.

During the learning phase of the sentinel node procedure, false-negative results came to light by confirmatory axillary lymph node dissection. Nowadays, sentinel node negative patients do not receive elective ALND, with acceptance of a false negative rate of 5%. This implies that a number of patients will develop an axillary recurrence. It therefore remains important to evaluate long-term follow-up results, especially with respect to axillary relapse as an indicator of a false-negative SN procedure.

In Chapter 4 we evaluated the results of SLNB with respect to locoregional failures in the axilla in SN-negative patients. Published studies on this subject showed axillary relapse risks ranging from 0% to 1.5% after a median follow-up of 14 to 57 months. Our own results, with an axillary recurrence risk of 0.9% after a median follow up of 43 months, are in accordance with these studies. Our own data, as well as that of the published series, found axillary recurrence to be less than expected. Although longer follow-up is required, these midterm follow-up data support the current opinion that ALND can be safely abandoned in case of a negative SN biopsy.

In spite of the fact that the preferential lymphatic drainage pathway from the breast is into the axilla, there are other locations to which metastatic tumour cells migrate. The second most important draining route from the breast is towards the internal mammary lymph nodes (IMN). This regional nodal basin has been studied intensively in the 1950's and 1960's. These studies showed that, in addition to the axillary lymph node status, the IM lymph node status provides important prognostic information in breast cancer patients. If positive, prognosis is less favorable. However to date, when lymphatic mapping reveals IM drainage, staging of these nodes is not performed routinely.

In **Chapter 5** we evaluated the relevance of IMSN biopsy as a method to improve staging in a total of 1008 consecutive patients. In this study, both axillary and IMSNs were sampled, based on lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe detection and blue dye mapping. Lymphoscintigraphy showed axillary sentinel nodes in 98% (989/1008) and IMSNs in 20% of the patients (196/1008). Sampling of the IM basin, as based on the results of lymphoscintigraphy, was successful in 71% of the patients (139/196) and revealed metastases in 22% (31/139). In 29% percent of the patients with positive IMSNs (9/31) no axillary metastases were found. With respect to the clinical relevance of IMSN biopsy, adjuvant treatment strategies were changed in all patients with IM metastases, by receiving adjuvant radiotherapy of the IM lymph node basin. Besides adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapeutic regimes were changed in a small group of patients. Thus, IMSN biopsy improves nodal staging in breast cancer patients.

Although several studies have shown that IMSN biopsy enables identifying and selectively removing IMSNs with minimal morbidity, controversy remains regarding its clinical relevance and the expected benefit. We conducted a study to determine the usefulness of IMSN biopsy in terms of survival benefit. The results of this study are presented in **Chapter 6**. Data from 764 patients with a minimal follow up of one year were available. A total of 406 patients had no lymph node metastases (group 1), 330 patients had axillary metastases (group 2), 7 patients had IM metastases only (group 3) and 21 patients had both axillary and IM metastases (group 4). Mean follow-up was 46 months. Breast cancer specific survival was 95% for group 1, 84% for group 2, 82% for group 3 and 89% for group 4. Disease-free survival was 92%, 81%, 86% and 90%, respectively. The differences between group 2, 3 and 4 were not statistically significant. Our results suggest that high risk patients with IM metastases benefit from improved staging and tailored adjuvant treatment algorithms. However, long-term follow-up data, preferably in larger series, are needed to support our findings.

There is a wide range of reported success rates of internal mammary hotspot visualization. Results differ mainly, because the detection rate is influenced by several technical, anatomical and biological factors. The aim of the study presented in **Chapter 7** was to investigate whether different time intervals between injections of a radioactive tracer and performing lymphoscintigraphy affect the visualization rate of internal mammary hotspots. A total of 682 eligible breast cancer patients underwent sentinel lymph node mapping. The technique involved the injection of 370 MBq (10 mCi) Tc-99m

nanocolloid peritumorally. In 470 patients (group A) the time interval between injection of the radiocolloid and lymphoscintigraphy was 16 hours, compared to 2.5 hours in 212 patients (group B). Axillary hotspots were visualized in 97% in group A and 96% in group B. Lymphoscintigraphy showed internal mammary hotspots in 21% in group A, compared to 27% in group B, which is not statistically significant. Thus, in this study, we could not demonstrate a correlation between timing of the radiotracer injection and the lymphoscintigraphic detection of IM sentinel nodes.

Recently, SPECT/CT (Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography) came available as a new, non-invasive technique that combines the functional information of SPECT with the anatomical information provided by CT. **Chapter 8** focuses on the use of SPECT/CT as compared to conventional lymphoscintigraphy alone, in patients with breast cancer with IM hotspots on lymphoscintigraphy. Forty-two consecutive patients were included. In 16 patients (38%), the SPECT/CT provided no additional information compared to lymphoscintigraphy alone. In 5 patients (12%) SPECT/CT provided additional information, but without surgical consequences. In the remaining 21 patients (50%) the SPECT/CT results had a substantial impact on the surgical procedure. In 2 patients (4.8%), the SPECT/CT showed additional SNs. In 20 patients (47.6%) the SPECT/CT results gave substantial reason not to explore the SN as visualised on the lymphoscintigraphy. From our results, it can be concluded that SPECT/CT improves the localisation and increases the number of visualized SNs. But foremost, SPECT/CT reduces the number of unnecessary and potentially harmful explorations in patients with alleged IM hotspots on lymphoscintigraphy, which on SPECT/CT proved to be in aberrant positions

Sentinel node biopsy has played a significant role in the evolution of breast cancer treatment in the past decade. It has replaced ALND in case of a negative SN biopsy, as the preferred method to stage the axilla, thereby avoiding unnecessary morbidity associated with ALND. The SN procedure is a perfect example of the current trend for more minimally invasive diagnostic and therapeutic procedures.

CHAPTER 11

Samenvatting

SAMENVATTING

Het doel van dit proefschrift was om verschillende aspecten van de schildwachtklierprocedure te evalueren en om de klinische consequenties van zowel de axillaire als parasternale schildwachtklierbiopsie bij patiënten met borstkanker vast te stellen.

In **Hoofdstuk 1** wordt een introductie over de schildwachtklierbiopsie bij borstkanker gegeven en wordt de opzet van het proefschrift beschreven.

Verschillende studies hebben aangetoond, dat een lymfoscintigrafie in combinatie met een blauwe kleurstof, een radioactieve tracer en het intra-operatieve gebruik van een gamma detectie probe de meest betrouwbare methode is om de schildwachtklier te identificeren.

Soms is er echter geen hot spot zichtbaar op de lymfoscintigrafie, vanwege afwezige of onvoldoende opname van radioactief materiaal in de lymfeklieren.

In **Hoofdstuk 2** evalueren we of bijspuiten met een intracutane injectie van 37 MBq in geval van afwezige of onvoldoende visualisatie van hot spots op de lymfoscintigrafie het succespercentage van de schildwachtklierprocedure kan vergroten. In totaal werden 1208 klinisch okselklier negatieve borstkanker patiënten in deze studie geïnccludeerd. Bij 93 patiënten (7,7%) was de visualisatie van hotspots op de oorspronkelijke lymfoscintigrafie onvoldoende (41 patiënten) of afwezig (52 patiënten). De eerste 14 patiënten werden niet bijgespoten. Bij 5 patiënten leverde bijspuiten geen succesvolle lymfoscintigrafie op, hetgeen correleerde met de aanwezigheid van uitgebreide tumorgroei in de lymfeklier. Bij 33 patiënten met een aanvankelijk negatieve lymfoscintigrafie resulteerde bijspuiten alsnog in schildwachtkliervisualisatie. Bijna de helft van deze patiënten had een negatieve schildwachtklier waardoor hen een onnodig okselkliertoilet bespaard kon worden. Bij 41 patiënten met vage hot spots op de initiële lymfoscintigrafie, werd door verbeterde opname na additionele tracer injectie, een eenvoudige en betrouwbare schildwachtklierprocedure mogelijk gemaakt. Verminderde opname van de radioactieve tracer was in deze groep geassocieerd met hogere leeftijd en een hoge BMI. In deze studie is aangetoond, dat bijspuiten een zinvolle bijdrage levert bij het visualiseren van hotspots indien er sprake is van onvoldoende opname van tracer in de schildwachtklier. Evenwel, als lymfoscintigrafie, ook na bijspuiten geen axillaire hot spots laat zien, dan is een okselklierdissectie geïndiceerd, omdat er een substantieel risico is op uitgebreide tumorgroei in de oksel.

De schildwachtlierprocedure is de standaard behandeling geworden bij patiënten met borstkanker, maar er zijn nog verschillende controversiële onderwerpen. Nog steeds worden er vraagtekens geplaatst bij de betrouwbaarheid van de schildwachtlier-procedure na een voorafgaande diagnostische lumpectomie. Er wordt verondersteld, dat bij deze groep patiënten het lymfedrainagepatroon gewijzigd is en dat daardoor het resultaat van de schildwachtlierprocedure minder betrouwbaar zou zijn. Als deze hypothese juist is, zou een aantal borstkankerpatiënten niet kunnen profiteren van de voordelen van de schildwachtliertechniek.

In **Hoofdstuk 3**, bespreken we de resultaten van de schildwachtlierbiopsie in een groep van 88 patiënten, die eerder een diagnostische lumpectomie hebben ondergaan, gevolgd door een okselkliertoilet. De lymfoscintigrafie toonde een of meer axillaire hot spots bij 84/88 patiënten. Bij 87 patiënten vond een succesvolle schildwachtlierprocedure plaats. De okseldissectie toonde geen fout-negatieve procedure aan bij deze 87 patiënten. Dientengevolge was de sensitiviteit van de schildwachtlierprocedure na een voorafgaande diagnostische lumpectomie in deze studie 100%. Derhalve komen ook patiënten na een diagnostische lumpectomie in aanmerking voor de schildwachtlierprocedure en kan de klier-negatieve patiënten een onnodig okselkliertoilet bespaard worden.

Tijdens de leercurve van de schildwachtlierprocedure kwamen fout-negatieve resultaten aan het licht door het aanvullend verrichte okselkliertoilet. Tegenwoordig wordt het okselkliertoilet achterwege gelaten bij patiënten met een negatieve schildwachtlier, waarbij 5% fout-negatieve procedures als acceptabel worden beschouwd. Dit houdt in, dat bij een aantal patiënten zich een okselrecidief zal ontwikkelen. Het blijft daarom belangrijk de lange termijn follow-up te evalueren, vooral omdat een okselrecidief kan duiden op een fout-negatieve schildwachtlierprocedure.

In **Hoofdstuk 4** evalueren we de resultaten van de schildwachtlierprocedure met betrekking tot de locoregionale recidieven in de oksel bij patiënten met een negatieve schildwachtlierbiopsie. Gepubliceerde studies over dit onderwerp vermelden okselrecidieven met uiteenlopende percentages van 0% tot 1,5% na een mediane follow-up van 14 tot 57 maanden. Onze eigen resultaten, 0,9% okselrecidieven na een mediane follow-up van 43 maanden, stemmen overeen met deze studieresultaten. Onze eigen gegevens, evenals die van de voornoemde publicaties, laten minder locoregionale recidieven zien, dan men zou verwachten. Hoewel een langere follow-up periode noodzakelijk is, ondersteunen deze middellange follow-up gegevens

de heersende opvatting, dat een okselklierstoet veilig achterwege gelaten kan worden bij een negatieve schildwachtklierprocedure.

Ondanks het gegeven, dat de lymfedrainage van de borst bij voorkeur verloopt naar de oksel, zijn er andere locaties, waarnaar tumorcellen kunnen migreren. Lymfdrainage naar de parasternale lymfeklieren is, naast de axilla, de meest voorkomende drainageroute van de borst. Dit regionale klierstation is in de jaren '50 en '60 onderwerp van meerdere studies geweest. Deze studies tonen aan, dat -naast de status van de okselklieren- de lymfeklierstatus van het parasternale klierstation belangrijke prognostische informatie levert bij patiënten met borstkanker. Bij positieve parasternale lymfeklieren is de prognose ongunstig. Tot op heden is stagering van parasternale lymfeklieren evenwel geen routine.

In **Hoofdstuk 5** evalueren we de waarde van de parasternale lymfeklierbiopsie als methode ter verbetering van de stagering in een groep van 1008 achtereenvolgende patiënten. In deze studie, werden zowel axillaire als parasternale schildwachtklieren gebiopteerd op basis van lymfoscintigrafie, intra-operatieve detectie met een gamma probe en een blauwe tracer. Lymfoscintigrafie liet axillaire schildwachtklieren zien in 98% (989/1008) en parasternale klieren in 20% van de patiënten (196/1008). Het verrichten van een parasternale schildwachtklierbiopsie op basis van de resultaten van de lymfoscintigrafie, was succesvol in 71% van de patiënten (139/196) en toonde metastasen aan in 22% (31/139). In 29% van de patiënten met positieve parasternale schildwachtklieren (9/31) bleken de axillaire schildwachtklieren negatief. Gezien het belang van de parasternale klierstatus, werd de behandeling van alle patiënten met parasternale metastasen aangepast. Zij kregen aanvullende bestraling op de parasternale lymfeklieren. Behalve aanvullende bestraling, werd bij een kleine groep patiënten ook de chemotherapie aangepast. Derhalve wordt de stagering van borstkankerpatiënten verbeterd door parasternale schildwachtklierbiopsie.

Hoewel verschillende studies hebben aangetoond, dat het verrichten van een parasternale schildwachtklierbiopsie met geringe morbiditeit mogelijk is blijven er controversies bestaan wat betreft de klinische relevantie en het te verwachten voordeel. We onderzochten een groep patiënten om de betekenis van parasternale klierbiopsie met betrekking tot overleving vast te stellen. De resultaten van deze studie worden gepresenteerd in **Hoofdstuk 6**. Gegevens van 764 patiënten met een minimale follow-up van één jaar waren beschikbaar. Binnen deze groep hadden 406 patiënten geen lymfekliermetastasen (groep 1),

330 patiënten hadden axillaire metastasen (groep 2), 7 patiënten hadden alléén parasternale metastasen (groep 3) en 21 patiënten hadden zowel axillaire als parasternale metastasen (groep 4). De mean follow-up was 46 maanden. Borstkanker specifieke overleving was 95% voor groep 1, 84% voor groep 2, 82% voor groep 3 en 89% voor groep 4. Ziektevrije overleving was respectievelijk 92%, 81%, 86% en 90%. De verschillen tussen groep 2, 3 and 4 waren niet statistisch significant. Onze resultaten suggereren, dat patiënten met een hoog risico vanwege parasternale metastasen gebaat zijn bij verbeterde staging en op maat gesneden adjuvante therapieschema's. Lange termijn follow-up gegevens, bij voorkeur in grotere series, zijn noodzakelijk om onze bevindingen te ondersteunen.

Er is een scala aan publicaties over het succespercentage bij de visualisatie van parasternale hot spots. De resultaten verschillen voornamelijk, omdat de detectie ratio wordt beïnvloed door verschillende technische, anatomische en biologische factoren. Het doel van de studie, welke in **Hoofdstuk 7** wordt gepresenteerd, was te onderzoeken of een verschillende tijdsduur tussen het injecteren van de radioactieve tracer en het tijdstip van de lymfoscintigrafie van invloed zou zijn op mate van visualisatie van parasternale hot spots. Een groep van 682 borstkankerpatiënten onderging de schildwachtklieprocedure. De techniek omvatte het injecteren van 370 MBq (10 mCi) Tc-99m nanocolloid rond de tumor. Bij 470 patiënten (groep A) was de tijdsduur tussen injectie van het radiocolloid en de lymfoscintigrafie 16 uur, in vergelijking tot 2,5 uur bij 212 patiënten (groep B). Axillaire hot spots werden zichtbaar in 97% van groep A and in 96% van groep B. Lymfoscintigrafie liet parasternale hot spots zien bij 21% in groep A, vergeleken met 27% in groep B. Dit verschil is niet statistisch significant. In deze studie konden wij derhalve geen correlatie aantonen tussen het tijdstip van de tracerinjectie en de lymfografische detectie van parasternale hot spots.

Onlangs kwam de SPECT/CT (Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography) beschikbaar als een nieuwe, niet-invasieve techniek, die de functionele informatie van SPECT combineert met de anatomische informatie van de CT. **Hoofdstuk 8** richt zich op het gebruik van SPECT/CT in vergelijking met de conventionele lymfoscintigrafie, bij borstkankerpatiënten met parasternale hot spots op de lymfoscintigrafie. Tweeënveertig achtereenvolgende patiënten werden geïncludeerd. Bij 16 patiënten (38%), verschaftte de SPECT/CT geen aanvullende informatie in vergelijking met lymfoscintigrafie alleen. Bij 5 patiënten (12%) leverde de SPECT/CT additionele

Samenvatting

informatie op, maar dit leidde niet tot chirurgische consequenties. Bij de overige 21 patiënten (50%) maakten de SPECT/CT resultaten een substantieel verschil uit voor het chirurgisch handelen. In 2 patiënten (4,8%), liet de SPECT/CT extra schildwachtklieren zien. In 20 patiënten (47,6%) gaven de SPECT/CT resultaten doorslaggevende redenen om de schildwachtklieren, gevisualiseerd op de lymfoscintigrafie niet te bioteren. Op basis van onze resultaten, kan worden geconcludeerd, dat SPECT/CT de lokalisatie en het aantal gevisualiseerde schildwachtklieren verbetert. Maar meer nog, de SPECT/CT vermindert het aantal onnodige en mogelijke morbiditeit verhogende exploraties bij patiënten met zogenaamde parasternale hot spots op de lymfoscintigrafie, die in SPECT/CT zich op een aberrante positie blijken te bevinden.

In de afgelopen 10 jaar heeft de schildwachtklierbiopsie een belangrijke rol gespeeld in de ontwikkeling van de behandeling van borstkanker. De schildwachtklierbiopsie heeft het okselklier-toilet vervangen als de standaard techniek voor de staging van klier-negatieve patiënten, waardoor onnodige morbiditeit gerelateerd aan het okselklier-toilet kan worden vermeden. De schildwachtklierbiopsie is een goed voorbeeld van de trend richting minimaal invasieve diagnostische en therapeutische procedures.