

Optimizing the axillary management in breast cancer

Citation for published version (APA):

Samiei, S. (2021). *Optimizing the axillary management in breast cancer: from imaging to surgery*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210408ss>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210408ss](https://doi.org/10.26481/dis.20210408ss)

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 11

Summary

This thesis has addressed three different aspects of the axillary management of breast cancer patients: optimizing the diagnostic axillary lymph node staging, prediction of axillary pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant systemic therapy for de-escalation or escalation of treatment, and improving the treatment sequence and outcome of breast reconstruction in the case of postmastectomy radiation therapy based on the axillary response after neoadjuvant systemic therapy.

Part I Non-invasive axillary lymph node staging

Chapter 2 compared the diagnostic performance of breast MRI to dedicated axillary MRI for assessing node-negative and node-positive axillary disease in 47 breast cancer patients who had undergone both MRI examinations. The T2-weighted and diffusion-weighted (DW) images of both MRI examinations were independently assessed by two breast radiologists. There was no difference between the diagnostic performance of T2-weighted breast MRI with a complete field of view of the axillary region compared to dedicated axillary MRI. Optimization of the standard breast MRI protocol with a complete field of view of the axillary region can be recommended in clinical practice for assessing axillary lymph nodes. For both MRI examinations, additional DW images (including apparent diffusion coefficient measurements) were found to have no added value for the assessment of axillary lymph nodes.

In **chapter 3**, the diagnostic performance of preoperative axillary ultrasound and breast MRI was investigated for the differentiation between limited (pN1) and advanced (pN2-3) axillary lymph node disease in 49 clinically node-positive breast cancer patients. The total number of suspicious axillary lymph nodes on ultrasound was retrospectively collected. The T2-weighted MR images were independently assessed by two breast radiologists. The results showed that the diagnostic performance of axillary ultrasound and breast MRI was comparable and limited for the preoperative differentiation between pN1 and pN2-3. In the case of 1-3 suspicious axillary lymph nodes on ultrasound, an additional breast MRI correctly diagnosed pN2-3 in only 50-54.5% patients. Based on these findings, there is no added value in clinics for a breast MRI in patients with a positive axillary ultrasound for differentiating between pN1 and pN2-3.

Chapter 4 investigated whether radiomics features based on T2-weighted dedicated axillary MRI can contribute to an increased diagnostic performance of MRI for the prediction of axillary lymph node metastases. Seventy-five patients were included, of whom 511 axillary lymph nodes were manually delineated and matched with pathology. A total of 105 original radiomics features were extracted from the MR images. Each cohort split resulted in a different number of lymph nodes in the training cohorts and a different set of selected features. The performance of the clinical and radiomics models

showed a wide range of AUC values between 0.41-0.74 and 0.48-0.89 in the training cohorts, respectively, and between 0.30-0.98 and 0.37-0.99 in the validation cohorts, respectively. With these results, it was not possible to obtain a final prediction model. In conclusion, dedicated axillary MRI-based radiomics analysis did not contribute to the prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer.

In **chapter 5**, a systematic review and meta-analysis was conducted to determine the diagnostic performance of current noninvasive imaging modalities for the assessment of axillary lymph node response after neoadjuvant systemic therapy in initially clinically node-positive breast cancer patients. A total of 13 articles were included in which 1322 patients had undergone an axillary ultrasound, 849 patients a breast MRI, and 209 patients a whole-body PET-CT scan. The pooled sensitivity and specificity for ultrasound were 65% and 69%, for MRI 60% and 76%, and for PET-CT 38% and 86%, respectively. The pooled positive predictive value and negative predictive value for ultrasound were 77% and 50%, for MRI 78% and 58%, and for PET-CT 78% and 49%, respectively. These results showed that the diagnostic performance of these imaging modalities after neoadjuvant systemic therapy is limited to accurately assess axillary lymph node response, and therefore cannot contribute to or replace the axillary surgical procedures.

Part II Prediction of axillary pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy

Chapter 6 described whether there is a correlation between pCR of the breast and the absence of axillary lymph node metastases (ypN0) in 4084 patients from the Netherlands Cancer Registry treated with neoadjuvant systemic therapy. In clinically node-negative patients (particularly HER2-positive and triple-negative), this correlation was strong, as 97.7% of the patients with breast pCR had ypN0. In clinically node-positive patients, this correlation was less strong, as only 45% of the patients with breast pCR had ypN0. Future studies with image-guided biopsy demonstrating breast pCR should indicate if axillary surgery can be safely omitted in selected clinically node-negative patients.

In **chapter 7**, a systematic review and meta-analysis was performed to obtain an overview of pooled axillary pCR rates for different breast cancer subtypes, divided into patients with and without pathologically proven clinically node-positive disease. A total of 33 articles were included, consisting of 57,531 patients for the meta-analysis. The pooled axillary pCR rates for each of the 7 identified subtypes were in decreasing order: 60% for HR-negative/HER2-positive, 59% for HER2-positive, 48% for triple-negative, 45% for HR-positive/HER2-positive, 35% for luminal B, 18% for HR-positive/HER2-negative, and 13% for luminal A breast cancer. No major differences were found in the axillary pCR rates per

subtype for patients with and without pathologically proven clinically node-positive disease. These results can help predict axillary treatment response in the neoadjuvant setting and thus select patients for more or less invasive axillary procedures.

Part III Implications of residual axillary lymph node disease after neoadjuvant systemic therapy

In **chapter 8**, the risk of axillary lymph node metastasis after neoadjuvant systemic therapy was investigated in clinically node-negative patients and expanded with clinically node-positive patients in **chapter 9** using the Netherlands Cancer Registry to determine the likelihood of postmastectomy radiation therapy preoperatively in patients who wish to undergo immediate breast reconstruction. The results of these chapters showed that in cT1-3N0 HER2-positive and cT1-2N0 triple-negative patients treated with neoadjuvant systemic therapy, immediate breast reconstruction can be considered an acceptable option as there is a relatively low risk of axillary lymph node metastasis, and therefore a decreased likelihood of postmastectomy radiation therapy. All clinically node-positive patients regardless of subtype, cT1-3N0 HR-positive/HER2-negative, and cT3N0 triple-negative patients treated with neoadjuvant systemic therapy had a relatively high risk of axillary lymph node metastasis, and therefore an increased likelihood of postmastectomy radiation therapy. In chapter 8, a brief commentary described that these results on low and high risk postmastectomy radiation therapy can contribute to a multidisciplinary and individualized decision-making process when immediate breast reconstruction is desired.

SAMENVATTING

Dit proefschrift heeft drie verschillende aspecten behandeld met betrekking tot de axillaire lymfeklieren in borstkankerpatiënten: optimalisatie van de diagnostische axillaire lymfeklierstadiëring, predictie van axillaire pathologisch complete respons (pCR) na neoadjuvante systemische therapie voor de-escalatie of escalatie van de behandeling, en verbetering van de behandelvolgorde en uitkomst van borstreconstructie indien er een indicatie is voor postmastectomie radiotherapie gebaseerd op de axillaire respons na neoadjuvante systemische therapie.

Deel I Niet-invasieve axillaire lymfeklierstadiëring

Hoofdstuk 2 vergeleek de diagnostische accuratesse van de MRI mammae met de axillaire MRI voor het beoordelen van kliernegatieve en klierpositieve axillaire ziekte in 47 borstkankerpatiënten die beide MRI onderzoeken hadden ondergaan. De T2-gewogen en diffusie gewogen opnames van beide MRI onderzoeken werden onafhankelijk beoordeeld door twee mammradiologen. Er werd geen verschil gezien tussen de diagnostische accuratesse van de T2-gewogen opname van de MRI mammae waarbij de axilla volledig in beeld was gebracht vergeleken met de axillaire MRI. Optimalisatie van het MRI mammae protocol waarbij de axilla volledig in beeld wordt gebracht, kan worden aanbevolen in de klinische praktijk voor het beoordelen van axillaire lymfeklieren. Voor beide MRI onderzoeken bleken aanvullende diffusie gewogen opnames (inclusief de apparent diffusion coefficient metingen) geen toegevoegde waarde te hebben voor de beoordeling van axillaire lymfeklieren.

In **hoofdstuk 3** werd de diagnostische accuratesse van preoperatieve axillaire echografie en MRI mammae onderzocht voor de differentiatie tussen beperkte (pN1) en gevorderde (pN2-3) axillaire lymfeklieruitzaaiingen in 49 klinisch klierpositieve borstkankerpatiënten. Het totale aantal verdachte axillaire lymfeklieren op echografie werd retrospectief verzameld. De T2-gewogen MRI opnames werden onafhankelijk beoordeeld door twee mammradiologen. De diagnostische accuratesse van axillaire echografie en MRI mammae waren vergelijkbaar en beperkt voor de preoperatieve differentiatie tussen pN1 en pN2-3. In geval van 1-3 verdachte axillaire lymfeklieren op echografie, toonde een aanvullende MRI mammae bij slechts 50-54,5% van de patiënten pN2-3 aan. Op basis van deze bevindingen is er geen klinische meerwaarde voor een preoperatieve MRI mammae in patiënten met een positieve axillaire echografie voor het differentiëren tussen pN1 en pN2-3.

Hoofdstuk 4 onderzocht of radiomics-beeldeigenschappen gebaseerd op T2-gewogen opnames van axillaire MRI kunnen bijdragen aan een betere diagnostische accuratesse

van MRI voor de predictie van axillaire lymfekliermetastasen. Van de 75 geïncludeerde patiënten werden 511 axillaire lymfeklieren handmatig gesegmenteerd en gematcht met pathologie. In totaal werden 105 originele radiomics-beeldeigenschappen uit de MRI beelden gehaald. Elke cohort-splitsing resulteerde in een ander aantal lymfeklieren in de trainingscohorten en een andere reeks geselecteerde kwantitatieve beeldeigenschappen. De klinische en radiomics modellen resulteerden in brede AUC waarden van respectievelijk 0,41-0,74 en 0,48-0,89 in de trainingscohorten en respectievelijk 0,30-0,98 en 0,37-0,99 in de validatiecohorten. Met deze resultaten was het niet mogelijk om een definitief predictiemodel te verkrijgen. Concluderend heeft axillaire MRI-gebaseerde radiomics analyse niet bijgedragen aan de predictie van axillaire lymfekliermetastasen bij borstkanker.

In **hoofdstuk 5** werd een systematische review en meta-analyse uitgevoerd om de diagnostische accuratesse van de huidige niet-invasieve beeldvormingsmodaliteiten te bepalen voor de beoordeling van axillaire lymfeklierrespons na neoadjuvante systemische therapie in klinisch klierpositieve borstkankerpatiënten. In totaal werden 13 artikelen geïncludeerd waarin 1322 patiënten een axillaire echografie hadden ondergaan, 849 patiënten een MRI mammae en 209 patiënten een PET-CT scan. De gepoolde sensitiviteit en specificiteit voor echografie waren respectievelijk 65% en 69%, voor MRI 60% en 76%, en voor PET-CT 38% en 86%. De gepoolde positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor echografie waren respectievelijk 77% en 50%, voor MRI 78% en 58%, en voor PET-CT 78% en 49%. Deze resultaten toonden aan dat de diagnostische accuratesse van deze beeldvormingsmodaliteiten na neoadjuvante systemische therapie beperkt is om de axillaire respons nauwkeurig te beoordelen, en daardoor niet kan bijdragen aan of de axillaire chirurgische behandeling vervangen.

Deel II Predictie van axillaire pathologisch complete respons na neoadjuvante systemische therapie

In **hoofdstuk 6** werd onderzocht of er een correlatie is tussen pCR van de borst en de afwezigheid van axillaire lymfekliermetastasen (ypN0) bij 4084 patiënten behandeld met neoadjuvante systemische therapie verkregen uit de Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) database. In klinisch kliernegatieve patiënten (vooral bij HER2-positief en triple-negatief) was deze correlatie sterk, aangezien er bij 97,7% van de patiënten met een pCR van de borst er sprake was van ypN0. In klinisch klierpositieve patiënten was deze correlatie minder sterk, aangezien er bij 45% van de patiënten met een pCR van de borst er sprake was van ypN0. Toekomstige onderzoeken met beeldgeleide

biopsie om een pCR van de borst aan te tonen, moeten uitwijzen of in geselecteerde klinisch kliernegatieve patiënten de axillaire operatie veilig achterwege gelaten kan worden.

In **hoofdstuk 7** werd een systematische review en meta-analyse uitgevoerd om een overzicht te verkrijgen van gepoolde axillaire pCR percentages voor verschillende subtypes van borstkanker, onderverdeeld in patiënten met en zonder pathologisch bewezen klinisch klierpositieve ziekte. In totaal werden 33 artikelen geïnccludeerd, bestaande uit 57.531 patiënten voor de meta-analyse. De gepoolde axillaire pCR percentages voor elk van de 7 geïdentificeerde subtypes waren in afnemende volgorde: 60% voor HR-negatief/HER2-positief, 59% voor HER2-positief, 48% voor triple-negatief, 45% voor HR-positief/HER2-positief, 35% voor lumaal B, 18% voor HR-positief/HER2-negatief en 13% voor lumaal A borstkanker. Er werden geen grote verschillen gevonden in de axillaire pCR percentages per subtype voor patiënten met en zonder pathologisch bewezen klinisch klierpositieve ziekte. Deze resultaten kunnen helpen bij het voorspellen van de axillaire respons in de neoadjuvante setting en zodoende patiënten selecteren voor meer of minder invasieve axillaire chirurgie.

Deel III Gevolgen van residuele axillaire lymfekliermetastase na neoadjuvante systemische therapie

In **hoofdstuk 8** werd het risico op axillaire lymfekliermetastase na neoadjuvante systemische therapie onderzocht in klinisch kliernegatieve patiënten en uitgebreid met klinisch klierpositieve patiënten in **hoofdstuk 9** verkregen uit de IKNL database om de kans op postmastectomie radiotherapie preoperatief te bepalen in patiënten die een directe borstreconstructie willen ondergaan. De resultaten van deze hoofdstukken toonden aan dat in cT1-3N0 HER2-positief en cT1-2N0 triple-negatieve patiënten behandeld met neoadjuvante systemische therapie, directe borstreconstructie als een aanvaardbare optie kan worden beschouwd aangezien er een relatief lage risico is op axillaire lymfekliermetastase en daardoor een lage kans op postmastectomie radiotherapie. Alle klinisch klierpositieve patiënten ongeacht het subtype, cT1-3N0 HR-positief/HER2-negatief en cT3N0 triple-negatieve patiënten die behandeld zijn met neoadjuvante systemische therapie hebben een relatief hoge risico op axillaire lymfekliermetastase en daardoor een hoge kans op postmastectomie radiotherapie. In **hoofdstuk 8** werd in het kort toegelicht dat deze resultaten over laag en hoog risico postmastectomie radiotherapie kunnen bijdragen aan een multidisciplinaire en geïndividualiseerde besluitvormingsproces indien een patiënt een directe borstreconstructie wenst.