

Clinical dilemmas in sentinel node biopsy for breast cancer

Citation for published version (APA):

Maaskant, A. J. G. (2014). *Clinical dilemmas in sentinel node biopsy for breast cancer*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2014

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, discussion and recommendations



Summary, discussion and recommendations

Over 13000 women are diagnosed with invasive breast cancer each year in The Netherlands and the lifetime risk of being diagnosed with breast cancer is 12-13%¹. The combination of an increased breast cancer incidence² and improved survival rates^{3,4} implies that the number of prevalent breast cancer cases will continue to rise along with a subsequent burden on health care. Over time, the surgical treatment of breast cancer has evolved from radical mastectomy and super-radical mastectomy to eventually less radical operations such as the modified radical mastectomy, quadrantectomy and lumpectomy. Ever since the 18th century axillary nodal involvement in breast cancer has been recognized as indicative for a worse prognosis and from that moment on surgery of the axillary nodal basin has been a routine component of breast cancer surgery. In analogy with the trend to use a more conservative approach with regard to surgery of the breast, the search for a less invasive alternative to axillary lymph node dissection (ALND) as regional staging method led to the introduction of the sentinel node procedure in the early 1990's. According to the sentinel node hypothesis the sentinel node is the first (axillary) lymph node draining the tumour and it is thus most likely to contain regional breast cancer metastases.

Prognostic impact of minimal nodal disease and the role of axillary lymph node dissection after introduction of the sentinel node procedure

The first study (**chapter 2**) confirmed the assumption that the introduction of the sentinel node biopsy (SNB) led to an increase in the proportion of patients with positive axillary lymph nodes due to easier identification of malignant cells, resulting in stage migration. Data were analysed on 17100 women diagnosed with invasive breast cancer in the Southeast Netherlands in the period 1994-2005. The percentage of patients with micrometastases increased from 1.0% in 1994 to 4.3% in 2005 ($P < 0.0001$), whereas no significant increase was observed of the proportion of patients with positive axillary lymph nodes. After adjustment for tumour size, age at diagnosis and histology however, the probability of having a positive axillary lymph node status was 10% higher in period 2003-2005, as compared to period 1994-1996. Tvedskov et al. recently reported an increase in the proportion of patients with positive lymph nodes after the introduction of SNB in Denmark of 3.9% due to the increased detection of micrometastases⁵. In that study, the proportion of patients that were offered adjuvant systemic treatment because of a positive nodal status however only increased from 7.8% to 8.8%, indicating that nodal status nowadays is less important in risk-allocation. Nevertheless, the debate on the prognostic impact of these micrometastases and isolated tumour cells (ITC's) is reflected by the large variation between hospitals in the South of The Netherlands in the use of completion ALND and administration of systemic therapy in these patients, as

described in **chapter 3**. In a population-based study of 9038 women who underwent SNB for invasive breast cancer from 1996-2008, 45% of 172 patients with ITC's and 76% of 605 patients with micrometastases received adjuvant systemic treatment. Administration of adjuvant systemic therapy was probably based solely on the presence of minimal nodal involvement in 21% of patients with ITC's and 40% of patients with micrometastases. Multivariate analyses showed a significantly higher chance of receiving systemic treatment when ITC's (OR 1.5 (95% CI, 1.05-2.15)) or micrometastases (OR 10.7 (95% CI, 8.56-13.27)) were present, compared to a negative lymph node status. A completion ALND was performed in 37% of the patients with ITC's compared to 75% of the patients when micrometastases were present.

If adjuvant systemic therapy should be advised based solely on the presence of sentinel node ITC's and micrometastases is dependent on their impact on survival. From the study described in **chapter 4** we learned that detection of ITC's and micrometastases in women who underwent SNB for invasive breast cancer (n=6803) did not confer any significant survival difference compared with node-negative disease. In this cohort of women treated in the Southeast region of The Netherlands from 1996-2006, 451 patients (6.6%) had sentinel node micrometastases and in 126 patients (1.9%) ITC's were detected. Even after adjustment for a potentially confounding effect of patient- and tumour characteristics and administration of adjuvant systemic therapy, we found no impact of minimal sentinel nodal involvement on breast cancer overall survival during the first years after diagnosis. This lack of prognostic impact of micrometastases was confirmed by several retrospective studies that showed no impact of micrometastases on disease-free or overall survival⁶⁻⁸ as well as by the results of the prospective ACOSOG Z0010 trial in which immunohistochemical detection of sentinel node metastases was not associated with a worse overall survival⁹. On the other hand, several other studies suggest a small but significant impact of sentinel node micrometastases on disease-free and overall survival^{10,11}. Remarkably, in the MIRROR study (Micrometastases and Isolated tumour cells: Relevant and Robust or Rubbish?), a worse 5-year disease-free survival was observed for patients with ITC's and micrometastases¹². This study contained data from patients that were also included in our study on prognostic significance of micrometastases as well as in the studies conducted by Gobardhan^{6,7}, all of which showed no significant impact of micrometastatic sentinel lymph node involvement on breast cancer overall survival. In the MIRROR study, three breast cancer pathologists reviewed pathology of removed axillary lymph nodes, which seems to have led to the identification of more patients with ITC's (30.3%) and micrometastases (38.1%). We chose not to perform central pathology review and to base our analyses on the information that was retrieved from the pathology reports and thus to present results based on usual care in The Netherlands. Furthermore, the MIRROR study only reports on disease-free survival, a composite endpoint of distant metastasis, local recurrence, contralateral breast cancer

and death from other causes. Given the large contribution of local recurrence and contralateral breast cancer to disease-free survival in breast cancer, this decrease in disease-free survival might not translate into a significant difference in the overall survival rate.

In several reviews attempts have been made to formulate definitive conclusions regarding the prognostic impact of minimal sentinel nodal disease¹³⁻¹⁵, but small groups and short follow-up in the SNB-groups limit the results of these contradicting reviews. It is conceivable however, that micrometastases may be a heterogeneous entity and that biologic behaviour of the tumour is a more powerful predictor of development of distant metastasis. If this is the case, the use of gene-expression profiling (e.g. microarray) might, after further validation, become a useful means in guiding adjuvant therapy in lymph node positive breast cancer patients^{16,17}.

The use of completion ALND as a treatment modality for patients with sentinel node (micro)metastases has been a subject of debate as well. In spite of an estimated 20-50% risk of finding additional metastases in the ALND specimen¹⁸⁻²⁰, only a small percentage of these metastases become clinically overt^{21,22}. Omission of ALND in these patients did not result in worse survival or local axillary control^{21,22}. Especially in women with small and low to intermediate grade tumours ALND for minimal sentinel nodal involvement can safely be avoided²³. The International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23.01 trial in which patients with sentinel node micrometastases were randomized between completion ALND and no further treatment indeed shows that ALND could be avoided in patients with early breast cancer and sentinel node micrometastases with no adverse effect on survival²⁴. It is important to realize, however, that administration of adjuvant systemic therapy is known for its potential to diminish locoregional recurrence in breast cancer patients²⁵ and approximately 25% of patients with positive lymph nodes who are treated with neo-adjuvant chemotherapy have a complete eradication of nodal disease²⁶. Also, whole-breast irradiation with tangential fields includes the majority of level I and II axillary lymph nodes. It is estimated that more than 50% of level I and 20-30% of level II nodes receive 95% of the prescribed radiation dose, depending on patient anatomy and the upper tangential field border^{27,28}. As mentioned earlier, knowledge of tumour biology might assist clinicians in identifying those node-positive patients who could be spared chemotherapy in the future without compromising long-term outcomes. This must be considered when deciding whether to carry out an ALND in the management of these patients²⁹.

An alternative to ALND for sentinel node-positive breast cancer is axillary radiotherapy (AxRT). Our study (**chapter 5**) provided data suggesting that AxRT is an effective and safe alternative to ALND for sentinel node-positive breast cancer. Between 1998 and 2001, 35 patients with sentinel node-positive primary breast cancer underwent AxRT as an alternative to ALND. After a median follow-up of 131 months (range 114-149) no regional

axillary recurrences were observed and on prospective analysis morbidity was comparable to ALND. A point of discussion regarding this treatment strategy is the lack of knowledge of extent of nodal involvement. In the AMAROS trial, in which patients with sentinel node-positive breast cancer were randomized between ALND and AxRT, the influence of ALND on the administration of adjuvant treatment was assessed in the first 566 patients. The authors concluded that the lack of knowledge of extent of nodal involvement in the AxRT arm had no impact on the administration of adjuvant systemic treatment³⁰.

In conclusion, the impact of micrometastases on prognosis and regional tumour control seems to be overestimated and the most recent studies increasingly support the thesis that remaining axillary metastases neither increase the axillary recurrence rate nor decrease overall survival. Based on these studies, presence of micrometastases in itself should probably not be an indication for administration of adjuvant systemic therapy. Also, axillary metastases are sensitive to systemic treatment and are targeted by postoperative tangential breast irradiation, so patients with (micro)metastases who receive these treatment modalities should not necessarily be subjected to the extra morbidity of an ALND. In patients who do not receive adjuvant systemic therapy or tangential breast irradiation, AxRT could be a less invasive alternative to ALND.

Repeat sentinel node biopsy for locally recurrent breast cancer

Approximately 5 to 10% of breast cancer patients develop a local recurrence in the breast or chest wall^{31,32}. In accordance with primary breast cancer, axillary staging in case of locally recurrent breast cancer could be of benefit to improve locoregional control and may play a role in making recommendations for adjuvant systemic treatment administration^{33,34}. For these reasons it seems sensible to perform axillary staging in case of locally recurrent breast cancer, despite the absence of guidelines on this topic. So far, in patients with locally recurrent breast cancer and a previous negative SNB an ALND would be suggested and in patients with a previous ALND no additional axillary staging would be proposed. In both cases a repeat SNB could be considered for regional staging and identification of aberrant lymph drainage pathways as well.

The absence of guidelines on axillary staging in patients with locally recurrent breast cancer is reflected by the diverse treatment strategies of the axilla observed in the Southeast Netherlands as described in **chapter 6**. We analysed axillary staging and management in 70 patients with locally recurrent breast cancer after a previous negative SNB from 1996-2006. Staging strategies of the axilla were diverse and included ALND (52.9%), SNB alone (7.1%), SNB and ALND (11.4%), axillary radiotherapy (1.4%) and no treatment at all (27.1%). Remarkably, positive axillary lymph nodes were detected in 13 of

the 50 patients who underwent axillary staging (26.0%), warranting repeat surgical staging in these patients.

First, a systematic review was conducted to identify all available knowledge on repeat SNB for locally recurrent breast cancer (**chapter 7**). Weighed analyses of the pooled data of 692 patients showed repeat SNB to be both technically feasible and safe, with a successful identification in two out of three patients, no additional metastases on confirmation ALND and a very low axillary recurrence rate. Aberrant drainage pathways were visualized in 43.2% of the patients and in one out of five patients the sentinel node was tumour-positive. Additional morbidity could be prevented in nearly 70% of the patients by leaving out an ALND and in 17.9% of the patients the information derived from the repeat SNB led to a change in the decisions for adjuvant treatment.

In the prospective single centre trial described in **chapter 8** the concept of repeat SNB was researched as a “proof of principle” in patients after previous breast-conserving therapy (BCT) with SNB and/or ALND. We included 44 patients, 22 after a previous SNB and 22 after a previous ALND, and we recorded both identification rate and aberrant drainage patterns. The lymphoscintigraphy success rate was 39% and in 18% of all cases a drainage pathway was visualized outside the ipsilateral axilla. An aberrant drainage pattern tended to be more frequent after a previous ALND than after a previous SNB (27% versus 9%, $P=0.122$).

The feasibility and safety of the repeat SNB were confirmed in the Dutch nationwide “Sentinel Node And Recurrent Breast cancer (SNARB)” registration study (**chapter 9**), the largest study published on the subject so far. Hundred and fifty patients treated in 22 hospitals were included after previous BCT or mastectomy with SNB or ALND. Sentinel node identification rate was 63.3% and in 52.7% of the patients the sentinel node was successfully surgically removed. Aberrant drainage pathways were visualized in 58.9% of the patients, significantly more frequent after a previous ALND (79.3%) than after a previous SNB (25.0%) ($P<0.0001$). In one out of five patients undergoing repeat SNB one or more sentinel nodes were tumour positive and in 16.5% of the patients the information derived from the repeat SNB led to a change in treatment plans. More importantly, ALND could possibly be omitted in more than 50% of the patients as a result of a successful repeat SNB, with a negligible false-negative rate. The cohort is currently being expanded and we hope to report on the results of 300 included patients, including first follow-up results, in the near future. Also, we will analyse possible factors that could be of influence on the repeat sentinel node identification rate, such as location of injection of the radioactive tracer and time between injection and lymphoscintigraphy.

In conclusion, after conducting a systematic review of the literature and a proof of principle-study on repeat SNB after previous breast- and axillary treatment, the nationwide Sentinel Node And Recurrent Breast cancer (SNARB) study confirmed the

feasibility and validity of the concept of repeat SNB in case of locally recurrent breast cancer. Also, by identifying aberrant drainage pathways, additional information was acquired based on which treatment plans were altered. These results were largely consistent with the results of the review and, in our opinion, warrant a change in national guideline recommendations to include repeat SNB as an axillary staging procedure in locally recurrent breast cancer.

References

1. Dutch Cancer Registry, Comprehensive Cancer Centre the Netherlands (CCCNL). Available from URL: <http://cijfersoverkanker.nl> [accessed 2 march, 2012]
2. Louwman WJ, Voogd AC, Van Dijck JAAM et. al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control* 2008;19:97-106
3. Vervoort MM, Draisma G, Fracheboud J, van de Poll-Franse LV, de Koning HJ. Trends in the usage of adjuvant systemic therapy for breast cancer in the Netherlands and its effect on mortality. *Br J Cancer* 2004;91:242-247
4. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, Verbeek AL, de Koning HJ. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-1417
5. Tsvetkov TF, Jensen M, Balslev E, et al. Stage migration after introduction of sentinel lymph node dissection in breast cancer treatment in Denmark: A nationwide study. *Eur J Cancer* 2011;47:872-878
6. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a multicenter cohort study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1657-1664
7. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EVE et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol* 2009;20:41-48
8. Hansen NM, Grube B, Ye X et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4679-4684
9. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011;306:385-393
10. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: Clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005;23:1379-1389
11. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364:412-421
12. de Boer M, van Deurzen CHM, van Dijck JAAM et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:653-663
13. Gerber B, Heintze K, Stubert J, et al. Axillary lymph node dissection in early-stage invasive breast cancer: is it still standard today? *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:613-624
14. Salhab M, Patani N, Mokbel K. Sentinel lymph node micrometastasis in human breast cancer: An update. *Surg Oncol* 2011;doi:10.1016/j.suronc.2011.06.006
15. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:410-425
16. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer* 2011;47:2742-2749
17. Van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009
18. Van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, et al. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 2006;107:467-471
19. Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:1245-1252

20. Fan Y, Tan Y, Wu C, et al. The effect of sentinel node tumor burden on non-sentinel node status and recurrence rates in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:705-711
21. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg* 2010;252:426-433
22. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-575
23. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:819-825
24. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305
25. Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J, et al. Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. *J ClinOncol* 2001;19:2240-2246
26. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J ClinOncol* 2008;26:814-819
27. Schlembach PJ, Buchholz TA, Ross MI, et al. Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:671-678
28. Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, et al. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:163-168
29. Oliveira M, Cortes J, Bellet M, et al. Management of the axilla in early breast cancer patients in the genomic era. *Ann Oncol* 2013;24:1163-1170
30. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;doi:10.1200/JCO.2008.21.7554
31. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232
32. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;15:1688-1697
33. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949-955
34. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:109-116



Samenvatting, discussie en aanbevelingen

Samenvatting, discussie en aanbevelingen

In Nederland worden ieder jaar meer dan 13000 vrouwen gediagnosticeerd met borstkanker en het risico om tijdens het leven de diagnose borstkanker te krijgen is 12-13%¹. De combinatie van een verhoogde borstkanker incidentie² en een verbeterde overlevingskans^{3,4} betekent dat het aantal patiënten met borstkanker de komende jaren verder zal stijgen samen met een dientengevolge druk op het zorgstelsel. De chirurgische behandeling van borstkanker heeft zich door de jaren heen ontwikkeld van radicale en super-radical mastectomie tot uiteindelijk minder radicale operaties zoals de gemodificeerde radicale mastectomie, quadrantectomie en lumpectomie.

Reeds sinds het moment dat in de 18^e eeuw betrokkenheid van de axillaire lymfeklieren werd erkend als indicatief voor een slechtere prognose, is chirurgie van de axillaire lymfeklieren een standaard onderdeel van de behandeling van borstkanker geworden. In navolging van de trend om chirurgie van de borst conservatiever te benaderen, heeft de zoektocht naar een minder invasief alternatief voor de okselklierdissectie (OKD) als een regionale stageringsmethode geleid tot de introductie van de schildwachtklier (SWK) procedure in de vroege jaren 1990. Volgens de schildwachtklier hypothese is de schildwachtklier de eerste (axillaire) lymfeklier waarop de tumor draineert en deze klier heeft dus de grootste kans om regionale borstkanker metastasen te bevatten.

Prognostische betekenis van geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen en de rol van de okselklierdissectie na introductie van de schildwachtklierprocedure

In het eerste onderzoek (**hoofdstuk 2**) wordt de aanname bevestigd dat de introductie van de SWK procedure heeft geleid tot een toename in het aantal patiënten met positieve okselklieren door een gemakkelijker identificatie van maligne cellen. Hierdoor is stadiummigratie ontstaan. We analyseerden data van 17100 vrouwen die van 1994-2005 met borstkanker gediagnosticeerd werden in het Zuidoosten van Nederland. Het percentage patiënten met micrometastasen steeg van 1.0% in 1994 tot 4.3% in 2005 ($P < 0.0001$), terwijl geen significante stijging werd gezien in het deel van de patiënten dat positieve axillaire lymfeklieren had. Na correctie voor tumor grootte, leeftijd ten tijde van de diagnose en histologie werd echter wel een 10% hogere kans gezien op positieve axillaire lymfeklieren in de periode 2003-2005 ten opzichte van 1994-1996. Tvedskov et al. rapporteerden recent een toename van 3.9% van het aantal patiënten met positieve okselklieren na introductie van de SWK biopsie in Denemarken⁵. In dat onderzoek nam het deel van de patiënten dat adjuvante systemische behandeling kreeg aangeboden vanwege een positieve okselklierstatus echter slechts toe van 7.8% naar 8.8%. Hieruit kan worden afgeleid dat de lymfeklierstatus tegenwoordig minder belangrijk is geworden in de risico inschatting. Desalniettemin wordt het debat over de prognostische betekenis van deze micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen weergegeven door de grote

variatie in het uitvoeren van een completerende okselklierdissectie of toedienen van adjuvante systemische therapie bij deze patiënten in het Zuiden van Nederland, zoals beschreven in **hoofdstuk 3**. In dit population-based onderzoek van 9038 vrouwen die de SWK biopsie ondergingen voor borstkanker van 1996-2008, ontvingen 45% van 172 patiënten met geïsoleerde tumorcellen en 76% van 605 patiënten met micrometastasen adjuvante systemische behandeling. Toediening van deze systemische behandeling was waarschijnlijk alleen gebaseerd op de aanwezigheid van deze minimale betrokkenheid van de lymfeklieren in 21% van de patiënten met geïsoleerde tumorcellen en 40% van de patiënten met micrometastasen. Multivariate analyses tonen een significant hogere kans op het ontvangen van systemische behandeling in de aanwezigheid van geïsoleerde tumorcellen (OR 1.5 (95% BI, 1.05-2.15)) of micrometastasen (OR 10.7 (95% CI, 8.56-13.27)), vergeleken met een negatieve lymfeklierstatus. Een completerende OKD werd uitgevoerd in 37% van de patiënten met geïsoleerde tumorcellen en in 75% van de patiënten met micrometastasen.

De vraag of adjuvante systemische therapie geadviseerd dient te worden gebaseerd op slechts de aanwezigheid van minimale betrokkenheid van de lymfeklieren hangt af van de invloed van deze geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen op de overleving. Het onderzoek dat in **hoofdstuk 4** beschreven wordt toont aan dat detectie van geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen in vrouwen die een SWK biopsie voor borstkanker hebben ondergaan (n=6803) geen significant overlevingsverschil oplevert ten opzichte van vrouwen met een negatieve lymfeklierstatus. In dit cohort van vrouwen dat behandeld werd in Zuidoost Nederland van 1996-2006, hadden 451 patiënten (6.6%) SWK-micrometastasen en bij 126 patiënten (1.9%) werden geïsoleerde tumorcellen gedetecteerd. Zelfs na correctie voor de potentieel storende effecten van zowel patiënt- en tumorkarakteristieken als toediening van adjuvante systemische therapie werd geen invloed gevonden van de aanwezigheid van deze SWK-micrometastasen op borstkanker overleving gedurende de eerste jaren na de diagnose. Dit gebrek aan prognostische invloed van micrometastasen werd bevestigd door verschillende retrospectieve studies die geen invloed op de ziektevrije of algehele overleving konden aantonen⁶⁻⁸, net als de resultaten van de prospectieve ACOSOG Z0010 studie waarin immunohistochemische detectie van SWK-metastasen niet geassocieerd werd met een slechtere overleving⁹. Aan de andere kant suggereren enkele andere studies de aanwezigheid van een kleine maar significante invloed van micrometastasen op ziektevrije en algehele overleving¹⁰⁻¹¹. Opvallend is dat in de MIRROR studie (Micrometastases and Isolated tumor cells: Relevant and Robust or Rubbish?) wel een slechtere 5-jaars ziektevrije overleving wordt aangetoond voor patiënten met geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen¹². Deze studie bevat data van patiënten die ook geïnccludeerd werden in onze studie en in de studies van Gobardhan^{6,7}, die allen geen significante invloed van minimale betrokkenheid van de SWK op de algehele borstkanker overleving konden aantonen. In de MIRROR

studie werden de pathologie uitslagen gereviseerd door drie borstkanker pathologen, waardoor naar het schijnt een hoger percentage patiënten met geïsoleerde tumorcellen (30.3%) en micrometastasen (38.1%) geïdentificeerd werd. In onze studie is ervoor gekozen om geen centrale pathologie revisie uit te voeren, maar de analyses te baseren op de reeds aanwezige pathologie uitslagen zodat de resultaten dus gebaseerd zijn op de standaardbehandeling van borstkanker in Nederland. Verder rapporteert de MIRROR studie slechts over ziektevrije overleving, een samengesteld eindpunt bestaande uit metastasen op afstand, lokaal recidief, contralaterale borstkanker en overlijden door andere redenen. Door de grote bijdrage van het lokaal recidief en contralaterale borstkanker aan het eindpunt ziektevrije overleving, is het geenszins zeker dat een verschil in ziektevrije overleving zich ook zal uiten in een uiteindelijk significant verschil in algehele overleving.

In meerdere overzichtsartikelen wordt een poging gedaan om definitieve conclusies te formuleren ten aanzien van de prognostische invloed van beperkte betrokkenheid van de SWK¹³⁻¹⁵, maar deze elkaar tegensprekende resultaten worden beïnvloed door kleine groepen en korte follow-up van de SWK-patiënten. Het is echter aannemelijk dat de micrometastasen een heterogene entiteit zijn en dat het biologisch gedrag van de tumor een sterkere voorspeller is van de ontwikkeling van metastasen op afstand. Als dat daadwerkelijk het geval is kan de rol van het in kaart brengen van genexpressie, na verdere validatie, een nuttige rol spelen in het adviseren van toedienen van adjuvante systemische therapie bij lymfeklier-positieve borstkankerpatienten^{16,17}.

Het toepassen van een completerende OKD als behandeling bij patiënten met SWK-(micro)metastasen is tevens onderwerp van debat. Ondanks een geschat risico van 20-50% dat additionele metastasen in het OKD preparaat gevonden zullen worden¹⁸⁻²⁰, komt slechts een klein deel van deze metastasen klinisch aan het licht^{21,22}. Het nalaten van een OKD bij deze patiënten resulteerde niet in een slechtere overleving of lokale axillaire controle^{21,22}. Bij vrouwen met kleine en laaggradige tumoren in het bijzonder, kan een OKD voor beperkte SWK betrokkenheid veilig achterwege gelaten worden²³. De International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23.01 studie, waarin patiënten met SWK-micrometastasen gerandomiseerd werden tussen wel of geen completerende OKD, toont inderdaad dat een OKD vermeden kan worden in patiënten met vroeg stadium borstkanker en SWK-micrometastasen, zonder een negatief effect op overleving²⁴. Het is echter belangrijk om te realiseren dat de toediening van adjuvante systemische therapie het risico op het ontstaan van een locoregionaal recidief mammacarcinoom doet afnemen²⁵ en dat ongeveer 25% van de patiënten met positieve axillaire klieren die behandeld worden met neo-adjuvante chemotherapie een complete respons in de klieren hebben²⁶. Ook ligt bij de bestraling van de gehele borst met gebruik van schampvelden de meerderheid van de level I en II okselklieren in het bestralingsgebied. Er wordt geschat dat meer dan 50% van de level I okselklieren en 20-30% van de level II okselklieren 95%

van de voorgeschreven stralingsdosis ontvangen, afhankelijk van de anatomie van de patiënt en de bovengrens van het bestralingsveld^{27,28}. Zoals reeds eerder aangegeven zou kennis van de tumorbiologie de behandelaar in de toekomst kunnen helpen bij het identificeren van die lymfeklierpositieve patiënten die chemotherapie bespaard kan blijven, zonder concessies te doen aan de lange termijn uitkomst. Met het al dan niet toedienen van chemotherapie moet rekening gehouden worden bij het besluiten om wel of niet een OKD uit te voeren bij deze patiënten²⁹.

Een alternatief voor de OKD bij SWK-positieve borstkankerpatiënten is axillaire radiotherapie (AxRT). Onze studie (**hoofdstuk 5**) laat data zien die suggereren dat AxRT een veilig en effectief alternatief is voor de OKD in SWK-positieve borstkanker patiënten. Tussen 1998 en 2001 ondergingen 35 patiënten met SWK-positieve borstkanker AxRT als alternatief voor een OKD. Na een mediane follow-up van 131 maanden (range 114-149) werden geen regionale axillaire recidieven geobserveerd en bij prospectieve analyse was de morbiditeit vergelijkbaar met die van de OKD. Een discussiepunt bij deze behandelingsstrategie is het gebrek aan kennis van het aantal positieve axillaire lymfeklieren. In de AMAROS studie, waarin patiënten met SWK-positieve borstkanker werden gerandomiseerd tussen OKD en AxRT, werd de invloed van de OKD op de toediening van adjuvante behandeling beoordeeld in de eerste 566 patiënten. De auteurs concludeerden dat het gebrek aan kennis over de uitgebreidheid van de axillaire lymfekliermetastasering in de AxRT arm geen invloed had op het al dan niet toedienen van adjuvante systemische therapie³⁰.

Concluderend lijkt de invloed van micrometastasen op de prognose en regionale tumorcontrole overschat te worden en de meest recente studies onderschrijven in toenemende mate de veronderstelling dat achterblijvende axillaire metastasen zowel de axillaire recidiefkans als de algehele overleving niet beïnvloeden. Gebaseerd op deze studies zou de aanwezigheid van micrometastasen op zichzelf geen indicatie moeten zijn voor het toedienen van adjuvante systemische therapie. Axillaire metastasen zijn gevoelig voor adjuvante systemische therapie en worden bereikt door postoperatieve bestraling van de borst, waardoor patiënten met (micro)metastasen die deze behandelingsmodaliteiten ondergaan niet per se hoeven worden blootgesteld aan de extra morbiditeit van een OKD. Bij patiënten die geen adjuvante systeemtherapie of bestraling van de borst ondergaan zou AxRT een minder invasief alternatief voor een OKD kunnen zijn.

Herhaalde SWK procedure voor het lokaal recidief mammacarcinoom

Ongeveer 5 tot 10% van de borstkanker patiënten ontwikkelt een lokaal recidief in de borst of thoraxwand^{33,32}. Analooq aan het primaire mammacarcinoom kan axillaire stagering in geval van een recidief meerwaarde hebben voor de locoregionale controle en het kan een rol spelen in het geven van adviezen aangaande adjuvante systemische behandeling^{33,34}. Om deze redenen lijkt het logisch om axillaire stagering uit te voeren in geval van een lokaal recidief mammacarcinoom, ondanks het feit dat er geen richtlijn bestaat over dit onderwerp. Tot voor kort zou bij patiënten met een lokaal recidief mammacarcinoom en een eerdere negatieve SWK procedure een OKD uitgevoerd worden en bij patiënten na een eerdere OKD zou geen additionele axillaire stagering uitgevoerd worden. In beide gevallen kan overwogen worden om een herhaalde SWK procedure uit te voeren voor regionale stagering en voor identificatie van aberrante lymfedrainage wegen.

De afwezigheid van richtlijnen met betrekking tot axillaire stagering bij het lokaal recidief mammacarcinoom is terug te zien in de diverse behandelingsstrategieën van de axilla in het Zuidoosten van Nederland, zoals beschreven in **hoofdstuk 6**. De axillaire stagering en behandeling werden geanalyseerd bij 70 patiënten die van 1996-2006 gediagnosticeerd werden met een lokaal recidief mammacarcinoom na een eerdere negatieve SWK procedure. Stagerings-strategieën van de axilla waren uiteenlopend en omvatten de OKD (52.9%), de SWK procedure alleen (7.1%), de SWK procedure en OKD (11.4%), axillaire radiotherapie (1.4%) en geen enkele stagering of behandeling (27.1%). Opvallend was dat bij 13 van de 50 patiënten die axillaire stagering ondergingen (26%) axillaire lymfekliermetastasen aangetroffen werden, waarbij het nut van axillaire stagering bij deze patiënten benadrukt wordt.

Allereerst is een systematische review van de literatuur uitgevoerd om de reeds aanwezige kennis over de herhaalde SWK procedure voor het lokaal recidief mammacarcinoom te analyseren (**hoofdstuk 7**). We voerden een gewogen analyse uit van de gepoolde gegevens van 692 patiënten waarbij we tot de conclusie kwamen dat de herhaalde SWK procedure zowel technisch mogelijk als valide is, met een succesvolle identificatie in 2/3 van de patiënten, geen additionele metastasen bij completerende OKD en een zeer lage axillaire recidiefkans. Aberrante lymfedrainagewegen werden gezien bij 43.2% van de patiënten en bij 1 op de 5 patiënten was de SWK tumor-positief. Additionele morbiditeit kon voorkomen worden bij bijna 70% van de patiënten door het achterwege laten van een OKD en in 17.9% van de patiënten leidde de informatie van de herhaalde SWK procedure tot een verandering in het adjuvante behandelplan.

In de prospectieve studie die in **hoofdstuk 8** beschreven wordt, werd het concept van de herhaalde SWK procedure onderzocht bij patiënten na eerdere borstsparende behandeling met SWK procedure en/of OKD. In het onderzoek werden 44 patiënten geïncludeerd, 22 na een eerdere SWK procedure en 22 na een eerdere OKD en zijn

identificatie percentage en aberrante drainagepatronen geobserveerd. Het lymfoscintigrafie succespercentage was 39% en in 18% van alle gevallen werd een drainagepatroon gevisualiseerd buiten de ipsilaterale axilla. Een aberrant drainagepatroon leek vaker voor te komen na een eerdere OKD dan na een eerdere SWK procedure (27% versus 9%, $P=0.122$).

De toepasbaarheid en veiligheid van de herhaalde SWK procedure werden bevestigd in de Nederlandse nationale "Sentinel Node And Recurrent Breast cancer (SNARB)" registratie studie (**hoofdstuk 9**), de grootste studie die tot dusver over dit onderwerp gepubliceerd is. Er werden 150 patiënten uit 22 ziekenhuizen geïnccludeerd met een lokaal recidief mamma carcinoom na eerdere borstsparende chirurgie of ablatio mammae met SWK procedure of OKD. Het SWK identificatie percentage was 63.3% en in 52.7% van de patiënten werd de SWK succesvol operatief verwijderd. Aberrante drainagepatronen werden gezien in 58.9% van de patiënten en kwamen significant vaker voor na een eerdere OKD (79.3%) dan na een eerdere SWK procedure (25%) ($P<0.0001$). In 1 op de 5 patiënten die een herhaalde SWK procedure ondergingen waren 1 of meer klieren tumorpositief en in 16.5% van de patiënten leidde de informatie verkregen van de SWK procedure tot een verandering van de behandelstrategie. Nog belangrijker is het gegeven dat meer dan 50% van de patiënten een OKD bespaard kan blijven ten gevolge van een succesvolle en negatieve herhaalde SWK procedure en dit alles met een verwaarloosbaar vals-negatief risico. Dit cohort wordt momenteel verder uitgebreid en de resultaten van 300 patiënten evenals de eerste follow-up resultaten worden op korte termijn verwacht. Daarnaast zullen de factoren die mogelijk van invloed zijn op het identificatie percentage van de herhaalde SWK procedure geanalyseerd worden, zoals de locatie van de injectie van de radioactieve tracer en de tijd tussen injectie en het vervaardigen van het lymfoscintigram.

Na het uitvoeren van een systematische review van de bestaande literatuur en een "proof of principle" studie over de herhaalde SWK procedure na eerdere borst- en okselbehandeling, bevestigd de Sentinel Node And Recurrent Breast cancer (SNARB) studie de toepasbaarheid en validiteit van het concept van de herhaalde SWK procedure bij het lokaal recidief mamma carcinoom. Door het identificeren van aberrante drainagepatronen wordt additionele informatie verkregen op basis waarvan behandelplannen worden aangepast. Deze resultaten zijn grotendeels in overeenstemming met de resultaten van het overzichtartikel en rechtvaardigen een aanpassing van de huidige richtlijn waarbij de herhaalde SWK procedure toegevoegd wordt als axillaire stageringsmethode bij het lokaal recidief mamma carcinoom.

Referenties

1. Dutch Cancer Registry, Comprehensive Cancer Centre the Netherlands (CCCNL). Available from URL: <http://cijfersoverkanker.nl> [accessed 2 march, 2012]
2. Louwman WJ, Voogd AC, Van Dijck JAAM et. al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control* 2008;19:97-106
3. Vervoort MM, Draisma G, Fracheboud J, van de Poll-Franse LV, de Koning HJ. Trends in the usage of adjuvant systemic therapy for breast cancer in the Netherlands and its effect on mortality. *Br J Cancer* 2004;91:242-247
4. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, Verbeek AL, de Koning HJ. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-1417
5. Tsvetkov TF, Jensen M, Balslev E, et al. Stage migration after introduction of sentinel lymph node dissection in breast cancer treatment in Denmark: A nationwide study. *Eur J Cancer* 2011;47:872-878
6. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a multicenter cohort study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1657-1664
7. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EVE et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol* 2009;20:41-48
8. Hansen NM, Grube B, Ye X et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4679-4684
9. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011;306:385-393
10. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: Clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005;23:1379-1389
11. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364:412-421
12. de Boer M, van Deurzen CHM, van Dijck JAAM et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:653-663
13. Gerber B, Heintze K, Stubert J, et al. Axillary lymph node dissection in early-stage invasive breast cancer: is it still standard today? *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:613-624
14. Salhab M, Patani N, Mokbel K. Sentinel lymph node micrometastasis in human breast cancer: An update. *Surg Oncol* 2011;doi:10.1016/j.suronc.2011.06.006
15. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:410-425
16. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer* 2011;47:2742-2749
17. Van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009
18. Van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, et al. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 2006;107:467-471
19. Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:1245-1252

20. Fan Y, Tan Y, Wu C, et al. The effect of sentinel node tumor burden on non-sentinel node status and recurrence rates in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:705-711
21. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg* 2010;252:426-433
22. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-575
23. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:819-825
24. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305
25. Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J, et al. Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. *J ClinOncol* 2001;19:2240-2246
26. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J ClinOncol* 2008;26:814-819
27. Schlembach PJ, Buchholz TA, Ross MI, et al. Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:671-678
28. Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, et al. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:163-168
29. Oliveira M, Cortes J, Bellet M, et al. Management of the axilla in early breast cancer patients in the genomic era. *Ann Oncol* 2013;24:1163-1170
30. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;doi:10.1200/JCO.2008.21.7554
31. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232
32. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;15:1688-1697
33. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949-955
34. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:109-116