

# Kleine kans op uitgebreide lymfekliermetastasering na een negatieve echografie van de axilla bij mammacarcinoompatiënten in Nederland

## Minor risk of extensive lymph node metastases after a negative axillary ultrasound in breast cancer patients in the Netherlands

drs. G.H.N.M. Duijsens<sup>1</sup>, drs. L.M. van Roozendaal<sup>2,7</sup>, drs. R.-J. Schipper<sup>2,7</sup>, E.H.M. Paiman<sup>1</sup>, dr. S. Siesling<sup>3</sup>, dr. R.M. Pijnappel<sup>4</sup>, dr. M.B.I. Lobbes<sup>5</sup> en dr. M.L. Smidt<sup>6,7</sup>

### Samenvatting

**Achtergrond:** Meerdere gerandomiseerde studies, waaronder de Nederlandse BOOG 2013-08-studie, zijn opgezet om te onderzoeken of de schildwachtklierprocedure veilig achterwege kan worden gelaten bij klinisch T1-2N0-mammacarcinoompatiënten behandeld met borstsparende therapie. In Nederland bestaat preoperatieve lymfeklierstadiëring uit lichamelijk onderzoek en echografie van de axilla. Het doel van deze studie is te onderzoeken of de axillaire echografie uitgevoerd in Nederland accuraat is in het uitsluiten van uitgebreide lymfekliermetastasering bij mammacarcinoompatiënten die voldoen aan de BOOG 2013-08-criteria.

**Methode:** Vrouwen gediagnosticeerd tussen 2011 en 2012 met een klinisch T1-2N0-mammacarcinoom en primair behandeld met borstsparende therapie in een Nederlands centrum werden geselecteerd uit de Nederlandse Kankerregistratie. Gegevens en centra werden geanonimiseerd. De negatief voorspellende waarde voor het echografisch uitsluiten van uitgebreide lymfeklier-

metastasering (pN2-3) werd berekend voor ieder centrum afzonderlijk en voor alle centra samen.

**Resultaten:** In totaal werden 12.113 patiënten geïncludeerd uit 90 Nederlandse centra, met gemiddeld 135 patiënten per centrum. In totaal hadden 208 patiënten (1,7%) als definitieve uitslag een pN2-3-status. Voor de totale groep resulteerde dit in een negatief voorspellende waarde van 98,3% voor het uitsluiten van pN2-3 na negatieve axillaire echografie.

**Conclusie:** Deze Nederlandse cohortstudie laat zien dat met een negatieve axillaire echografie uitgebreide lymfekliermetastasering betrouwbaar kan worden uitgesloten bij borstsparend behandelde patiënten. Met de huidige lymfeklierstadiëring in Nederland kunnen patiënten daarom accuraat worden geselecteerd voor de BOOG 2013-08-studie die onderzoekt of de schildwachtklierprocedure veilig achterwege kan worden gelaten bij patiënten behandeld met borstsparende therapie.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2014;11:268-73)

### Summary

**Background:** Randomized trials, including the Dutch BOOG 2013-08 trial, are conducted to investigate whether the sentinel lymph node procedure can be safely omitted in clinically T1-2N0 breast cancer patients,

treated with breast conserving therapy. Preoperative lymph node staging in the Netherlands consists of physical examination and an ultrasound of the axilla. The aim of our study was to investigate whether the axillary

<sup>1</sup>student-onderzoeker, afdeling Heelkunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, <sup>2</sup>arts-onderzoeker, afdeling Heelkunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, <sup>3</sup>senior-onderzoeker, Integraal Kankercentrum Nederland, en universitair hoofddocent, Universiteit Twente, <sup>4</sup>radioloog, afdeling Radiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, <sup>5</sup>radioloog, afdeling Radiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, <sup>6</sup>chirurg-oncoloog, afdeling Heelkunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, <sup>7</sup>GROW - School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. L.M. van Roozendaal, arts-onderzoeker, afdeling Heelkunde, Maastricht UMC, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel.: 043 387 74 77, e-mailadres: lori.van.roozendaal@mumc.nl en lorivanroozendaal@gmail.com

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld

**Trefwoorden:** lymfekliermetastasen, lymfeklierstadiëring, mammacarcinoom, schildwachtklier

**Keywords:** breast cancer, lymph node metastases, lymph node staging, sentinel lymph node

ultrasound performed in the Netherlands accurately excludes extensive lymph node disease in breast cancer patients who meet the criteria of the BOOG 2013-08 trial.

**Methods:** Women diagnosed between 2011 and 2012 with clinically T1-2N0 invasive breast cancer and primary treated with breast conserving therapy in any Dutch centre were selected from the Dutch Cancer Registry. Data and centres were provided anonymised. The negative predictive value for axillary ultrasound to exclude extensive lymph node disease (pN2-3) was calculated per centre and for all centres together.

**Results:** A total of 12,113 patients were included from 90 Dutch centres, with an average of 135 patients per

centre. Of these, 208 (1.7%) had a pN2-3 status as final diagnosis. This resulted in a negative predictive value of 98.3% for a negative axillary ultrasound to exclude pN2-3 disease.

**Conclusion:** This Dutch cohort study shows that a negative axillary ultrasound accurately excludes advanced nodal disease in patients treated with breast conserving therapy. With the current axillary lymph node staging in the Netherlands, patients can be accurately selected for the BOOG 2013-08 trial that aims to investigate whether the sentinel lymph node procedure can be safely omitted in patients treated with breast conserving therapy.

### Inleiding

Het mammacarcinoom is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen, met wereldwijd 1,7 miljoen nieuw gediagnosticeerde mammacarcinoompatiënten in 2012.<sup>1</sup> Ongeveer 30% van de mammacarcinoompatiënten heeft lymfekliermetastasen ten tijde van de diagnose.<sup>2</sup> Preoperatieve lymfeklierstadiëring bestaat in Nederland uit lichamelijk onderzoek en een echografie van de axilla. Dit in tegenstelling tot de Verenigde Staten, waar een axillaire echografie alleen wordt verricht als het lichamelijk onderzoek van de axilla hier aanleiding toe geeft.

Bij 1 of meerdere echografisch verdachte lymfeklieren wordt er een punctie van de meest verdachte klier verricht. Bij een preoperatief pathologisch bewezen lymfekliermetastase bestaat er een indicatie voor een okselklierdissectie (OKD).<sup>3</sup> Indien er op echografie geen verdachte lymfeklieren worden gedetecteerd, volgt de schildwachtklier (SWK)-procedure voor verdere stadiëring. Patiënten met een metastase in de SWK ondergingen voorheen standaard een completerende OKD.

In de ACOSOG Z0011-studie en de IBCSG 23-01-studie werd onderzocht of een completerende OKD veilig achterwege kan worden gelaten bij mammacarcinoompatiënten met een klinische T1-2N0-status en beperkte schildwachtkliermetastasen.<sup>4,5</sup> Patiënten in de studies werden gerandomiseerd voor een completerende OKD dan wel 'watchful waiting'. In de ACOSOG Z0011-studie werden alle patiënten behandeld met borstsparende therapie, gevolgd door adjuvante systemische therapie bij 96-97% en in de IBCSG 23-01-studie onderging 91% borstsparende therapie, 9% een ablatie en 95-97% adjuvante systemische therapie, zonder significante verschillen tussen de behandelgroepen. De inclusie in beide studies werd vroegtijdig gestaakt, mede gezien het zeer lage aantal gebeurtenissen dat optrad tijdens follow-up. Het regionaal recidiefpercentage en de algehele overleving verschilden na 5 jaar follow-up voor beide studies niet significant

tussen de controle- en de studiegroep (in de ACOSOG Z0011 0,5% vs. 0,9% en 91,8% vs. 92,5% en in de IBCSG 23-01 0,2% vs. 1,0% en 97,6% vs. 97,5%). Deze vergelijkbare uitkomsten werden gevonden ondanks dat lymfekliermetastasen niet chirurgisch werden verwijderd bij 11% (IBCSG 23-01) en 27% (ACOSOG Z0011) van de patiënten, zo bleek uit de OKD-groep. Dat een dergelijke tumorload in de axilla kon worden achtergelaten zonder invloed op het regionaal recidiefpercentage en algehele overleving, resulteerde vervolgens in twijfel omtrent de waarde van de SWK-procedure in het algemeen.

De achtergebleven tumorload bij het niet verwijderen van de SWK is waarschijnlijk minder dan de achtergebleven tumorload bij een afwachtend beleid na detectie van een macrometastase in de SWK, zoals in de 'watchful waiting'-groep van de ACOSOG Z0011-studie. Onderzoek laat zien dat de kans op axillaire lymfekliermetastasen ongeveer 20% is na negatieve preoperatieve lymfeklierstadiëring met lichamelijk onderzoek en echografie, met een groot aandeel hierin van micrometastasen (31%). De veiligheid van het niet uitvoeren van de SWK-procedure bij mammacarcinoompatiënten met een klinische T1-2N0-status die borstsparende therapie ondergaan, wordt momenteel wereldwijd onderzocht in 4 gerandomiseerde studies. Eén van deze studies is de Nederlandse BOOG 2013-08-studie.<sup>6</sup>

Regionale en systemische onderbehandeling is een mogelijk risico bij het niet verwijderen van de SWK. De indicatie voor adjuvante systemische therapie blijkt echter nauwelijks te worden beïnvloed door de pathologische lymfeklierstatus, maar wordt op basis van patiënt- en tumorkenmerken in de overgrote meerderheid (97-99%) gesteld conform de meest recente Nederlandse richtlijn, dan wel Adjuvant! Online.<sup>7</sup> De invloed op de indicatie voor adjuvante chemotherapie is niet bekend, maar zou bij bestaan mogelijk kunnen worden ondervangen door het, in dit geval, inzetten van de MammaPrint<sup>®</sup>, als uit de

**Tabel 1.** Definitieve pathologische lymfeklierstatus van de 12.113 patiënten.

	pN0	pN1mi	pN1	pN2	pN3	Totaal
Aantal patiënten	9.660	889	1.356	143	65	12.113
Percentage	79,8	7,3	11,2	1,2	0,5	100

pN0=pathologisch negatieve lymfeklierstatus, pN1mi=micrometastase(n), pN1=1-3 macrometastasen, pN2=4-9 macrometastasen, pN3=>9 macrometastasen of periclavculaire lymfekliermetastasen.

MINDACT-studie blijkt dat dit genexpressieprofiel gevalideerd is voor de toepassing bij patiënten met zowel een (pathologisch) negatieve als positieve lymfeklierstatus (1-3 lymfekliermetastasen).<sup>8</sup> Het exacte risico op systemische onderbehandeling door het niet uitvoeren van de SWK-procedure is nog onbekend. Het risico op regionale onderbehandeling bij beperkte lymfekliermetastasering wordt geminimaliseerd door de electieve dosis radiotherapie op de locatie van de SWK bij gehele mammapostraling na lumpectomie, ook bij de huidige 3D-radiotherapietechnieken (ongepubliceerde resultaten). Er bestaat echter ook een kans op regionale onderbehandeling in het geval van niet-gediagnosticeerde uitgebreide lymfekliermetastasering, waardoor de indicatie voor bijvoorbeeld axillaire en periclavculaire radiotherapie wordt gemist. Derhalve werd in een recente studie onderzocht of een negatieve echografie van de axilla accuraat uitgebreide lymfekliermetastasering (pN2-3) bij het mammacarcinoom kan uitsluiten, ongeacht het klinische T-stadium en type borstoperatie.<sup>9</sup> De axillaire echografie van 577 geïncludeerde axillae (17 patiënten bilateraal mammacarcinoom) was negatief in 522 axillae (90,5%). Een SWK-procedure werd uitgevoerd gevolgd door een completerende OKD na de detectie van een micro- of macrometastase in de SWK. In 347 van de 522 axillae (66,5%) waren de lymfeklieren werkelijk negatief, in 55 (10,0%) werden geïsoleerde tumorcellen gedetecteerd, in 37 (7,1%) micrometastasen, in 60 (11,5%) 1-3 macrometastasen en in 23 (4,4%)  $\geq 4$  macrometastasen. Een negatieve echografie van de axilla resulteerde in deze studie in een negatief voorspellende waarde van 95,5% voor het uitsluiten van uitgebreide lymfekliermetastasering.

De bovengenoemde studie includeerde gegevens uit slechts 1 centrum (Maastricht UMC). In de Nederlandse BOOG 2013-08 multicentrumstudie worden klinisch T1-2N0-mammacarcinoompatiënten die borstsparende therapie ondergaan, gerandomiseerd voor wel of geen SWK-procedure. In het kader van deze studie is het belangrijk te onderzoeken of de goede resultaten van Maastricht UMC reproduceerbaar zijn voor de overige

centra in Nederland. Het doel van deze studie is daarom te onderzoeken of op basis van de gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie de axillaire echografie uitgevoerd in Nederland accuraat is in het uitsluiten van uitgebreide lymfekliermetastasering bij klinisch T1-2N0-mammacarcinoompatiënten behandeld met borstsparende therapie.

## Methode

### Studiepopulatie en datacollectie

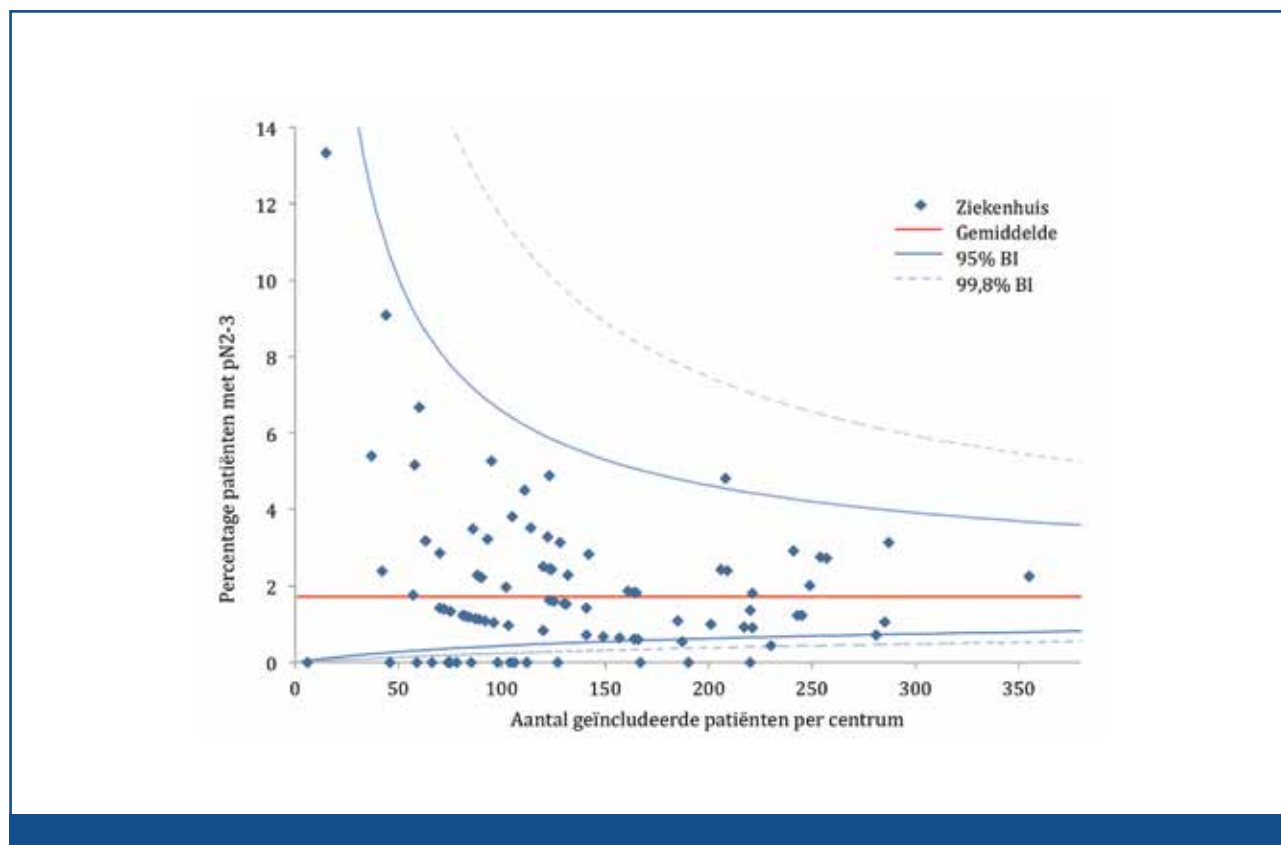
Vrouwen met een leeftijd van 18 jaar of ouder die in 2011 of 2012 in een Nederlands centrum werden gediagnosticeerd met een primair invasief mammacarcinoom, met een klinische T1-2N0-status, behandeld met borstsparende therapie, werden geselecteerd uit de Nederlandse Kankerregistratie. Patiënten met een bilateraal mammacarcinoom of primair systemisch behandelde patiënten werden niet in de selectie opgenomen. De medewerkers van de Nederlandse Kankerregistratie verzamelden gegevens direct uit de patiëntendossiers op basis van notificatie van PALGA over alle primaire maligniteiten. Gegevens voor de analyse (pN-status) waren volledig geanonimiseerd, zowel op patiënt- als op centrumniveau.

### Definitie klinisch negatieve lymfeklierstatus

Een klinisch negatieve lymfeklierstatus wordt volgens de Nederlandse richtlijn 'Mammacarcinoom' gedefinieerd als een negatief lichamenlijk onderzoek en axillaire echografie of negatieve cyto- of histologie.

### Statistische analyse

Voor de statistische analyse van de gegevens werd gebruik gemaakt van 'Statistical Package for the Social Sciences' (SPSS) versie 20. De negatief voorspellende waarde voor het echografisch uitsluiten van uitgebreide lymfekliermetastasering werd berekend voor alle centra tezamen en voor ieder centrum afzonderlijk en gepresenteerd in een funnelplot met betrouwbaarheidsintervallen. Uitgebreide lymfekliermetastasering werd gedefinieerd als een pN2-3-status, met het bestaan van 4 of meer macro-



**Figuur 1.** Percentage geïnccludeerde patiënten met uitgebreide lymfekliermetastasen ten opzichte van het totaal aantal geïnccludeerde patiënten per centrum. BI=betrouwbaarheidsinterval.

metastasen en/of periclavculaire lymfekliermetastasen bij de definitieve pathologieuitslag. Geïsoleerde tumorcellen werden beschouwd als een pathologisch negatieve lymfeklierstatus.

### Resultaten

In totaal werden 12.113 patiënten geïnccludeerd uit 90 Nederlandse centra. Het gemiddelde aantal geïnccludeerde patiënten per deelnemend centrum bedroeg 135, met een spreidingsbreedte van 6 tot 355 patiënten. Na een negatieve axillaire echografie toonde de SWK en, indien uitgevoerd, de combinatie met de completerende OKD geen metastasen bij 9.660 patiënten (79,8%), een micrometastase bij 889 patiënten (7,3%), 1-3 macrometastasen bij 1.356 patiënten (11,2%) en 4 of meer macrometastasen bij 208 patiënten (1,7%) (zie Tabel 1, pagina 270). *Figuur 1* toont het percentage patiënten met pN2-3 na een negatieve axillaire echografie per centrum ten opzichte van het gemiddelde.

De negatief voorspellende waarde van een negatieve echografie van de axilla voor het uitsluiten van pN2-3 was voor alle centra samen 98,3%. De mediane negatief voorspellende waarde bedroeg 98,6%, met een spreidingsbreedte van 86,7% en 100%, en een interkwartielafstand van 97,5% en 99,4%.

### Beschouwing

Deze cohortstudie toont dat in Nederland de kans op uitgebreide lymfekliermetastasering bij klinisch T1-2N0-mammacarcinoompatiënten na een negatief lichamenlijk onderzoek en echografie uitermate gering is. De gegevens van deze studie werden verkregen uit de Nederlandse Kankerregistratie. De preoperatieve lymfeklierstatus op basis van klinisch onderzoek wordt hierin geregistreerd als positief of negatief. Hoewel echografisch onderzoek van de axilla volgens de Nederlandse richtlijn ‘Mammacarcinoom’ geïndiceerd is bij alle mammacarcinoompatiënten, is op basis van de gegevens niet met zekerheid te zeggen of deze bij alle geïnccludeerde patiënten is uitgevoerd. Men kan er echter door het zeer lage percentage patiënten met een pN2-3-status vanuit gaan dat de echografie bij de meerderheid van de patiënten is toegepast. Het lichamenlijk onderzoek van de axilla kent een lage sensitiviteit van 25-32,3% voor lymfeklierstadiëring, tegenover 50-55% voor axillaire echografie gecombineerd met een punctie op indicatie.<sup>10,11</sup>

De studie van Maastricht UMC liet een negatief voorspellende waarde zien van 95,5% voor de negatieve echografie van de axilla in een algemene mammacarcinoompopulatie die primair operatief werd behandeld.<sup>9</sup> Deze waarde komt overeen met eerdere vergelijkbare

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De huidige preoperatieve lymfeklierstadiëring van mammacarcinoompatiënten bestaat in Nederland uit lichamelijk onderzoek en echografie van de axilla.
2. De kans op uitgebreide lymfekliermetastasering is zeer klein bij borstsparend behandelde patiënten met een klinisch negatieve axillaire lymfeklierstatus.
3. De inclusie van patiënten voor de BOOG 2013-08-studie start naar verwachting in het najaar van 2014. Alle Nederlandse centra zijn welkom om deel te nemen aan deze studie.

studies waarbij een negatief voorspellende waarde van 93,0-96,3% werd gerapporteerd.<sup>12,13</sup> Wanneer men in de Maastrichtse studie specifiek kijkt naar de subpopulatie patiënten met een klinische T1-2N0-status die borstsparende therapie ondergingen, worden iets betere, maar vergelijkbare getallen gevonden; bij 6 van de 266 patiënten (2,3%) werden alsnog meer dan 4 lymfekliermetastasen gedetecteerd, met een bijbehorende negatief voorspellende waarde voor de negatieve echografie van 97,7%.<sup>9</sup> Deze waarde komt goed overeen met het gemiddelde voor alle centra in Nederland in de huidige studie.

Uit *Figuur 1* is op te maken dat het percentage geïncludeerde patiënten met uitgebreide lymfekliermetastasen voor de overgrote meerderheid van de centra rondom het gemiddelde ligt. De uitschieters naar boven zijn vooral te vinden bij een laag aantal geïncludeerde patiënten. Opgemerkt moet worden dat het 2 inclusiejaren betreft, maar wel een selecte patiëntenpopulatie met allen een unilateraal mammacarcinoom, een klinische T1-2N0-status en primaire behandeling met borstsparende therapie. Het zeer lage aantal geïncludeerde patiënten bij enkele centra kan het gevolg zijn van het op detachingsbasis opereren van enkele mammacarcinoompatiënten in een ander centrum. Als gevolg van normeringen bestaan er geen centra meer die minder dan 75 mammacarcinoompatiënten op jaarbasis behandelen. De interkwartielafstand laat zien dat 75% van de centra een negatief voorspellende waarde heeft van ten minste 97%. De variatie tussen centra is daarmee klein. De studie is anoniem uitgevoerd, waardoor de getallen niet kunnen worden herleid per centrum. Wel kan desgewenst een centrum zijn eigen aantallen opvragen via de Nederlandse Kankerregistratie.

### Conclusie

In Nederland worden bij borstsparend behandelde klinische T1-2-mammacarcinoompatiënten na een negatieve echografie van de axilla slechts bij 1,7% van de patiënten alsnog uitgebreide lymfekliermetastasen ge-

detecteerd. Dit percentage kent weinig variatie tussen centra. Deze cohortstudie laat zien dat de axillaire echografie in Nederland een betrouwbaar instrument is voor het uitsluiten van uitgebreide lymfekliermetastasen. Met de huidige lymfeklierstadiëring in Nederland kunnen patiënten daarom accuraat worden geselecteerd voor de BOOG 2013-08-studie die onderzoekt of de SWK-procedure veilig achterwege kan worden gelaten bij patiënten behandeld met borstsparende therapie.

### Referenties

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 13 september 2014 [E-pub ahead of print].
2. Siesling S, Van Dijck JA, Visser O, et al. Trends in incidence of and mortality from cancer in The Netherlands in the period 1989-1998. *Eur J Cancer* 2003;39(17):2521-30.
3. NABON. Dutch Breast Cancer Guideline, Oncoline. 2012 04 June 2014. Te raadplegen via [www.oncoline.nl/breastcancer](http://www.oncoline.nl/breastcancer).
4. 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(6):569-75.
5. 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(4):297-305.
6. Van Roozendaal LM, De Wilt JH, Smidt ML. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy: follow-up versus sentinel lymph node biopsy. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2012, Cancer Research* 72(24):567s.
7. Van Roozendaal LM, Schipper RJ, Van de Vijver KK, et al. The impact of the pathological lymph node status on adjuvant systemic treatment recommendations in clinically node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(3):469-76.
8. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, et al. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol* 2007; 1(3):246-51.
9. Schipper RJ, Van Roozendaal LM, De Vries B, et al. Axillary ultrasound for preoperative nodal staging in breast cancer patients: Is it of added value? *Breast* 2013;22(6):1108-13.

10. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011;254(2):243-51.

11. Diepstraten SC, Sever AR, Buckens CF, et al. Value of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for preventing completion axillary lymph node dissection in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1):51-9.

12. Neal CH, Daly CP, Nees AV, et al. Can preoperative axillary US help exclude N2 and N3 metastatic breast cancer? *Radiology* 2010;257(2):335-41.

13. Choi JS, Kim MJ, Moon HJ, et al. False negative results of preoperative axillary ultrasound in patients with invasive breast cancer: correlations with clinicopathologic findings. *Ultrasound Med Biol* 2012;38(11):1881-6.

*Ontvangen 4 juli 2014, geaccepteerd 6 oktober 2014.*