



De radiotherapeut en de marges

L.J. Boersma, radiotherapeut-oncoloog
MUMC+, MAASTRO clinic
Maastricht

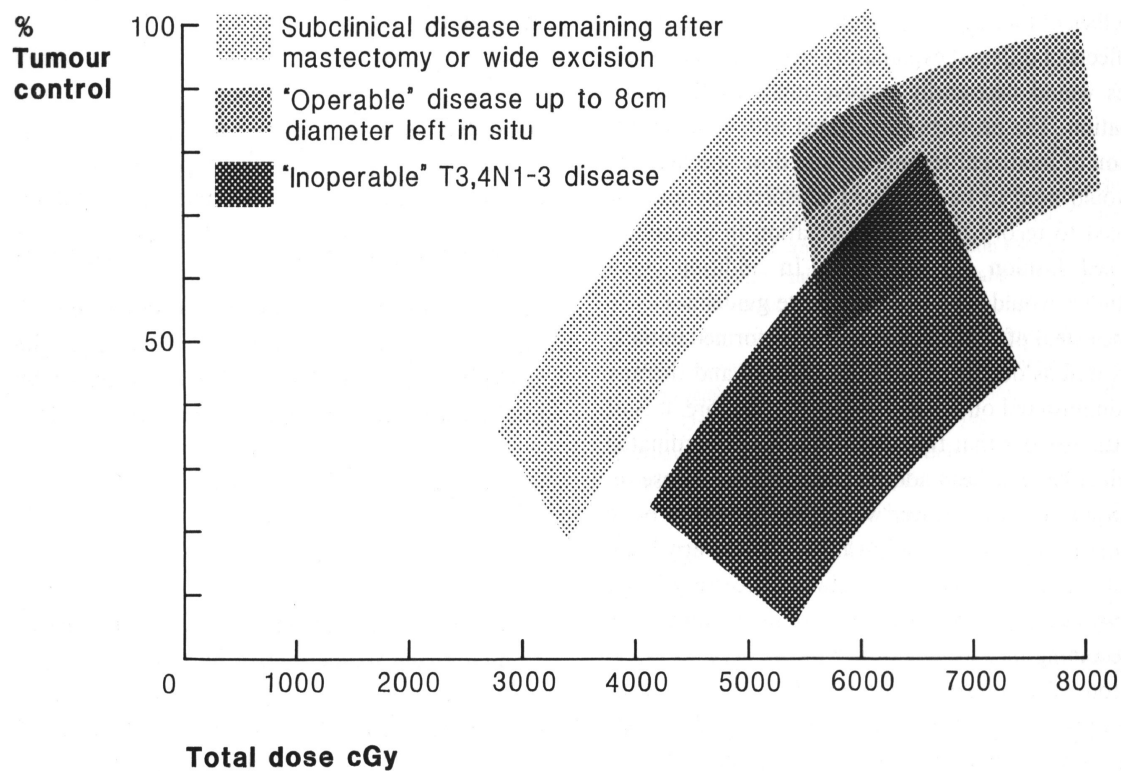


Inhoud

- Borstsparende behandeling bij invasief carcinoom:
 - Chirurgische marges:
 - Wanneer re-excisie en wanneer RT ?
 - Radiotherapeutische marges:
 - Effect van een boostdosis bij MST ?
 - Intekenen van het te bestralen boost gebied
 - RT-marges afhankelijk van chirurgische marges ?

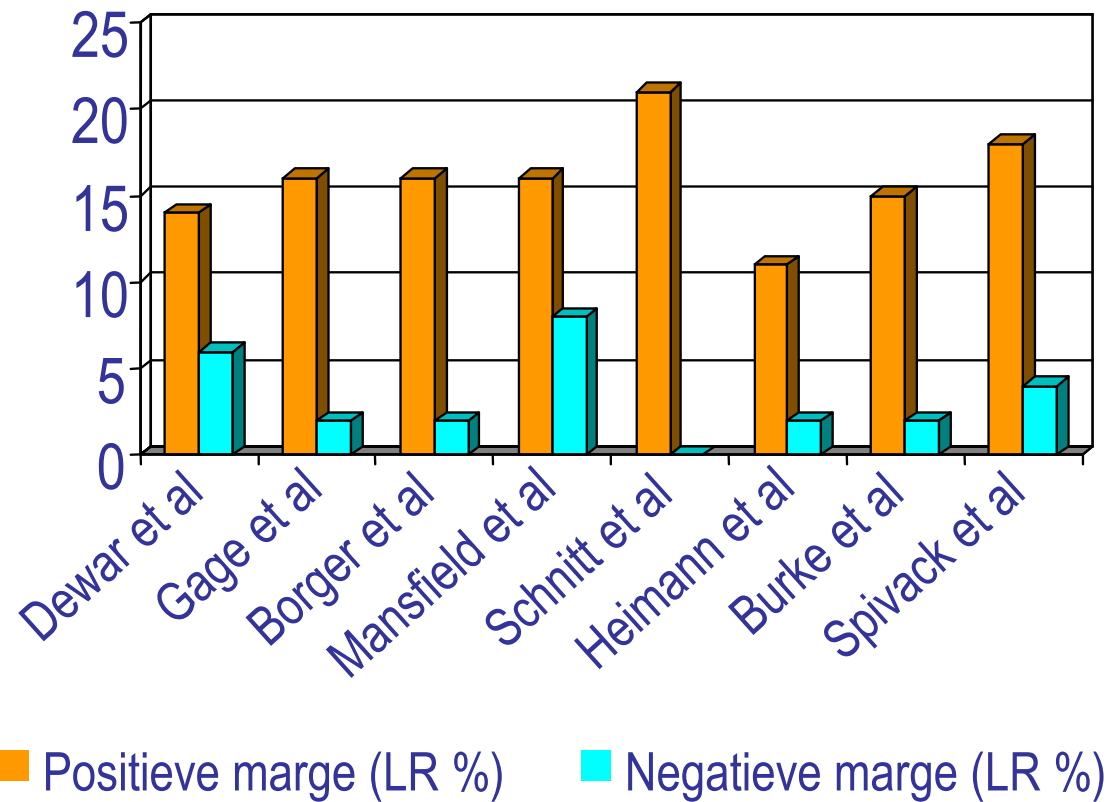
Chirurgische marges

- Wanneer re-excisie & wanneer alleen bestralen ?



Hoe groter de tumorload – hoe meer dosis nodig voor tumor controle

Microscopische marge status van invasieve tumor and risico op lokale recidieven (%)





Geen effect van marges ?

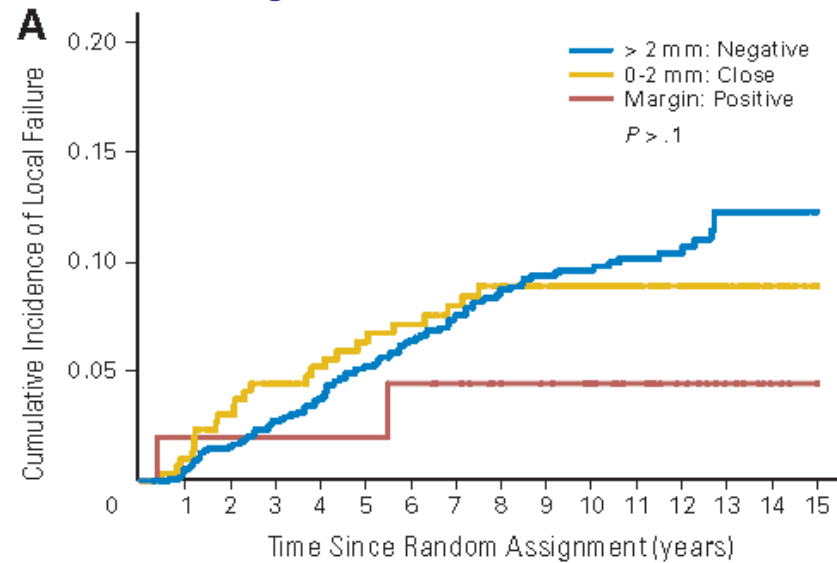
- EORTC boost- no boost trial
- Subset analyse van 1616 patienten met PA review:
 - 51 pts met positieve marges
 - 306 met “close (≤ 2 mm) marges”
 - 1137 met negatieve marges

Conclusion

Young age and high-grade invasive ductal cancer were the most important risk factors for local relapse, while margin status had no significant influence. A boost dose of 16 Gy significantly reduced the negative effects of both young age and high-grade invasive cancer.

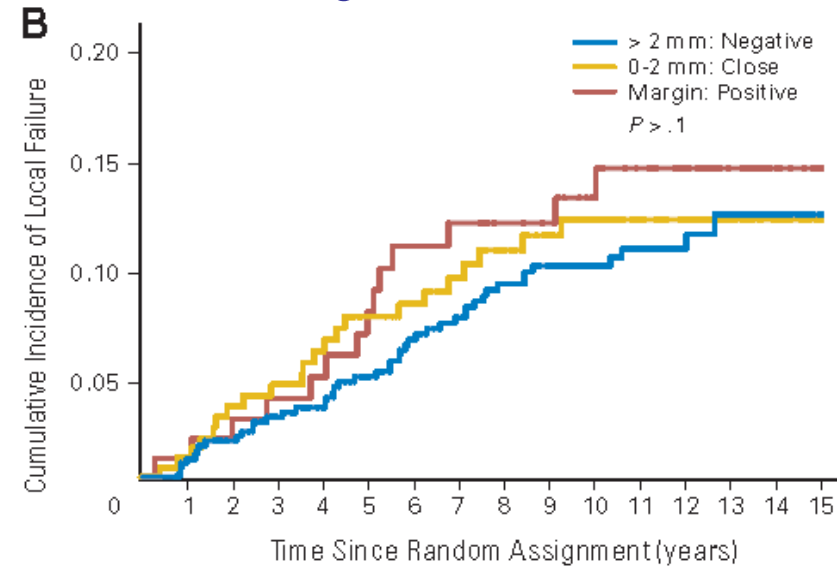
Of toch een beetje effect van marges ?

Marges mbt invasief ca



Negative	1,137	1,097	1,037	982	932	880	839	803	757	699	590	433	305	179	91	22
Close	306	297	278	265	251	237	227	211	198	188	157	101	77	28	12	4
Positive	51	50	47	45	44	41	39	37	32	31	27	21	15	9	4	2

Marges mbt DCIS



Negative	478	460	441	421	399	381	364	348	327	303	259	188	131	74	36	13
Close	216	210	191	185	173	158	153	139	130	121	98	63	45	22	13	2
Positive	111	107	104	96	93	89	82	79	75	73	64	54	47	26	12	5



Relatieve waarde van marges...

- Review of Morrow in Breast J 2010:
- “There is still little consensus on what constitutes an adequate margin for breast-conserving surgery, and it is not clear that margins more widely clear than tumor not touching ink decrease LR further.”
- “It is important to recognize that clear margins do not indicate the absence of microscopic tumor in the breast and that differences in margin width of a few millimeters do not alter the rates of LR.”
- “The molecular subtype of cancer is a powerful predictor of both distant and local relapse risk. Effective systemic therapy, targeted therapy in particular, significantly decreases LR. **It is extremely unlikely that there is one margin width that is appropriate for all patients with breast cancer.** Further progress in the individualization of local therapy requires a move beyond the fixation on disease burden and the recognition that extent of local therapy should be tailored to tumor biology.”



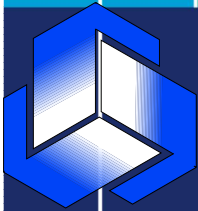
Landelijke richtlijn in NL

- Bij invasief mammae +/- DCIS:
 - De belangrijkste risicofactor voor het optreden van een lokaal recidief is een meer dan focaal tumorpositief resectievlak (van de invasieve en/of DCIS component); dit is een indicatie voor re-operatie.
 - (\geq focaal positieve marges bij EDCIS: re-excisie).
- Bij alleen DCIS:
 - De behandeling van DCIS is ablatio mammae of MST, bestaande uit microscopisch complete tumorexcisie en radiotherapie.



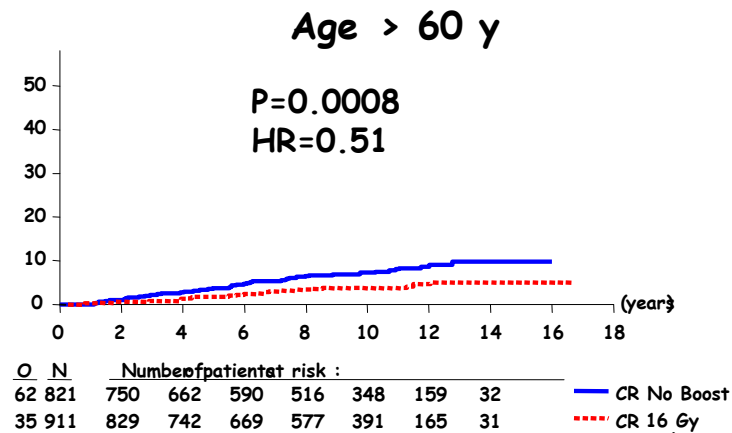
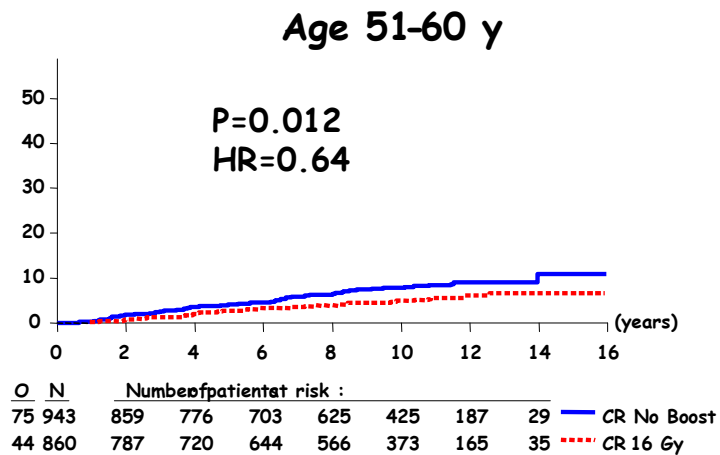
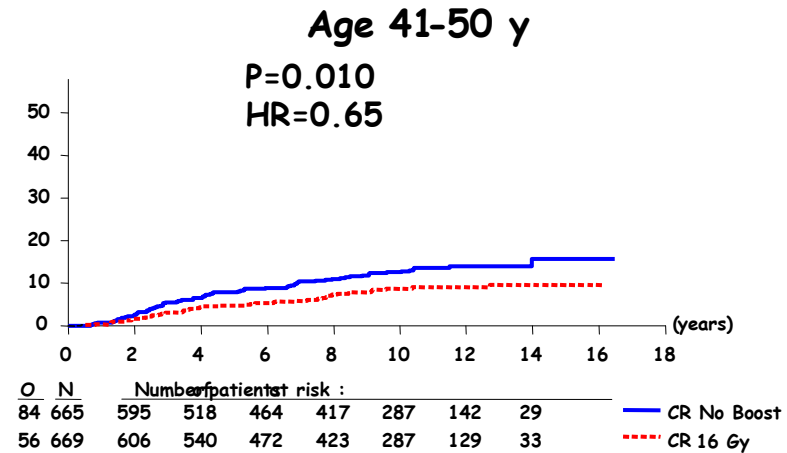
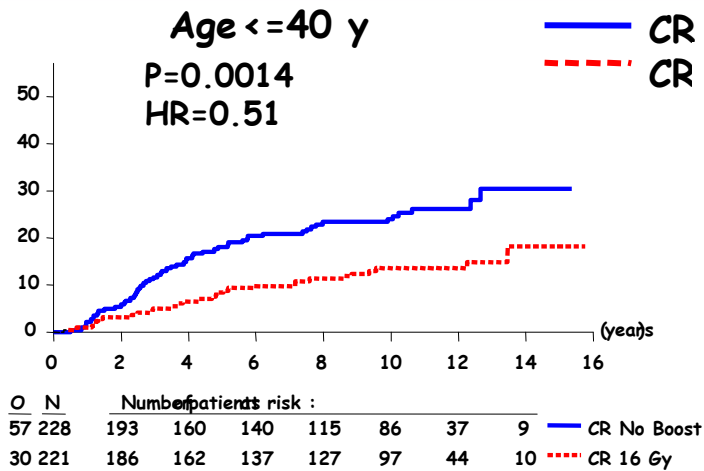
Inhoud

- Borstsparende behandeling bij invasief carcinoom:
 - Chirurgische marges:
 - Wanneer re-excisie en wanneer RT ?
 - Radiotherapeutische marges:
 - Effect van een boostdosis bij MST ?
 - Intekenen van het te bestralen boost gebied
 - RT-marges afhankelijk van chirurgische marges ?



EORTC 22881 – “boost-no-boost trial” 10 jaar resultaten

Lokale recidief kans als eerste event, per leeftijdsgroep

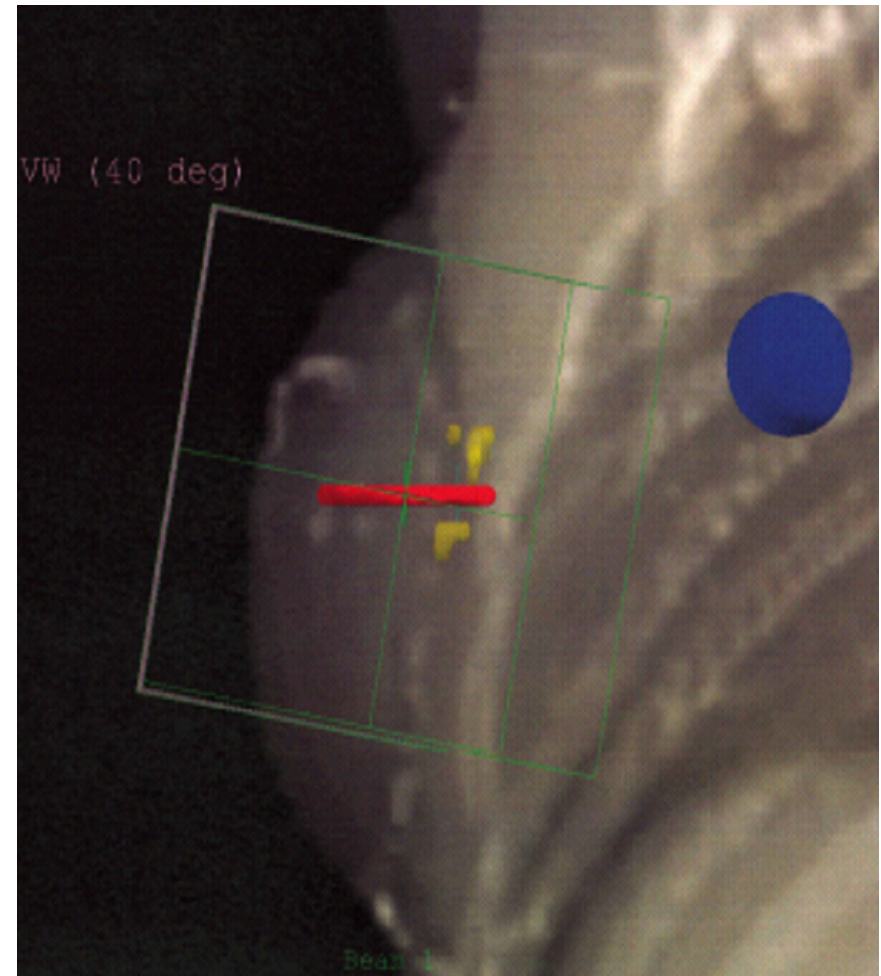


Lokalisatie van lokale recidieven EORTC boost-no-boost trial

	Geen Boost (N = 182)	Met Boost (N = 109)
Tumorbed	86 (47%)	51 (47%)
Litteken	16 (9%)	10 (9%)
Diffuus	28 (15%)	15 (14%)
Huid buiten het litteken	17 (9%)	7 (6%)
In de borst, buiten het tumorbed	32 (18%)	23 (21%)
Onbekend	3 (2%)	3 (3%)

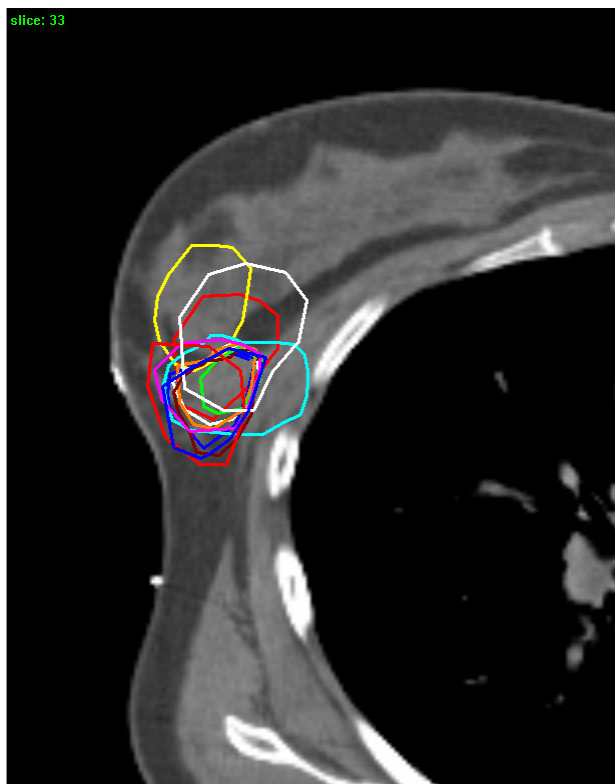
Boost bestraling voor het CT-simulatie tijdperk

- Lokalisatie van tumorbed onder doorlichting mbv informatie over:
 - Pre-op lichamelijk onderzoek
 - Mammografie
 - Litteken
 - Soms: clips
- Veldgrootte gebaseerd op:
 - PA informatie, grootte tumor, wel/niet betrokken marges, aanwezigheid van EDCIS

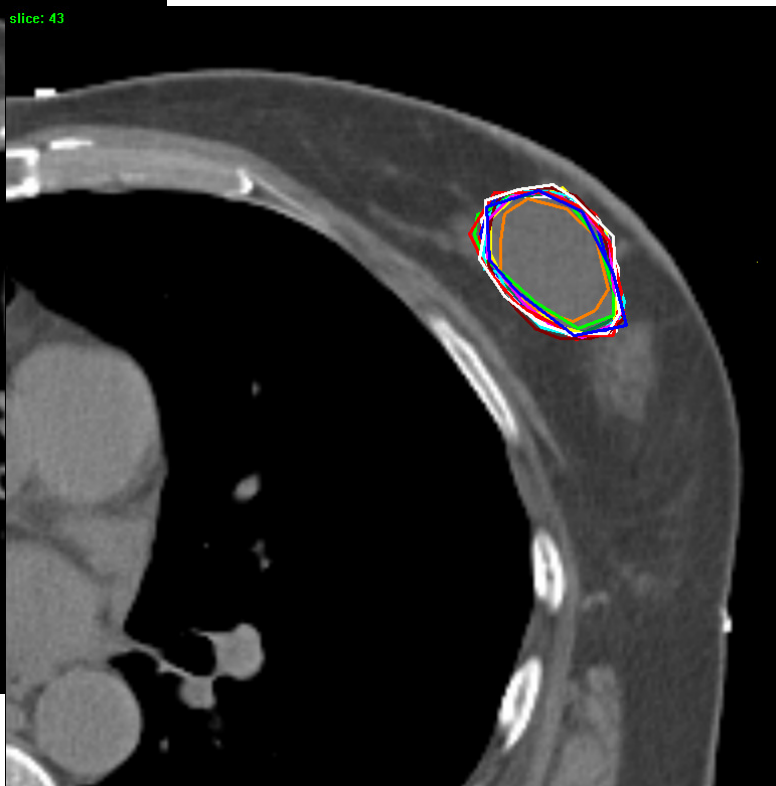


Grote interobserver variatie bij het intekenen van het tumorbed

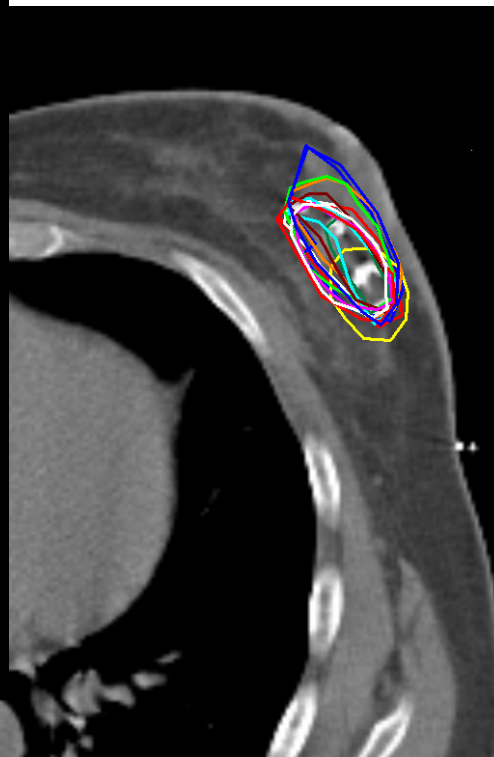
Gesloten excisie holte



Excisie holte duidelijk zichtbaar



Gesloten excisie holte, clips in situ



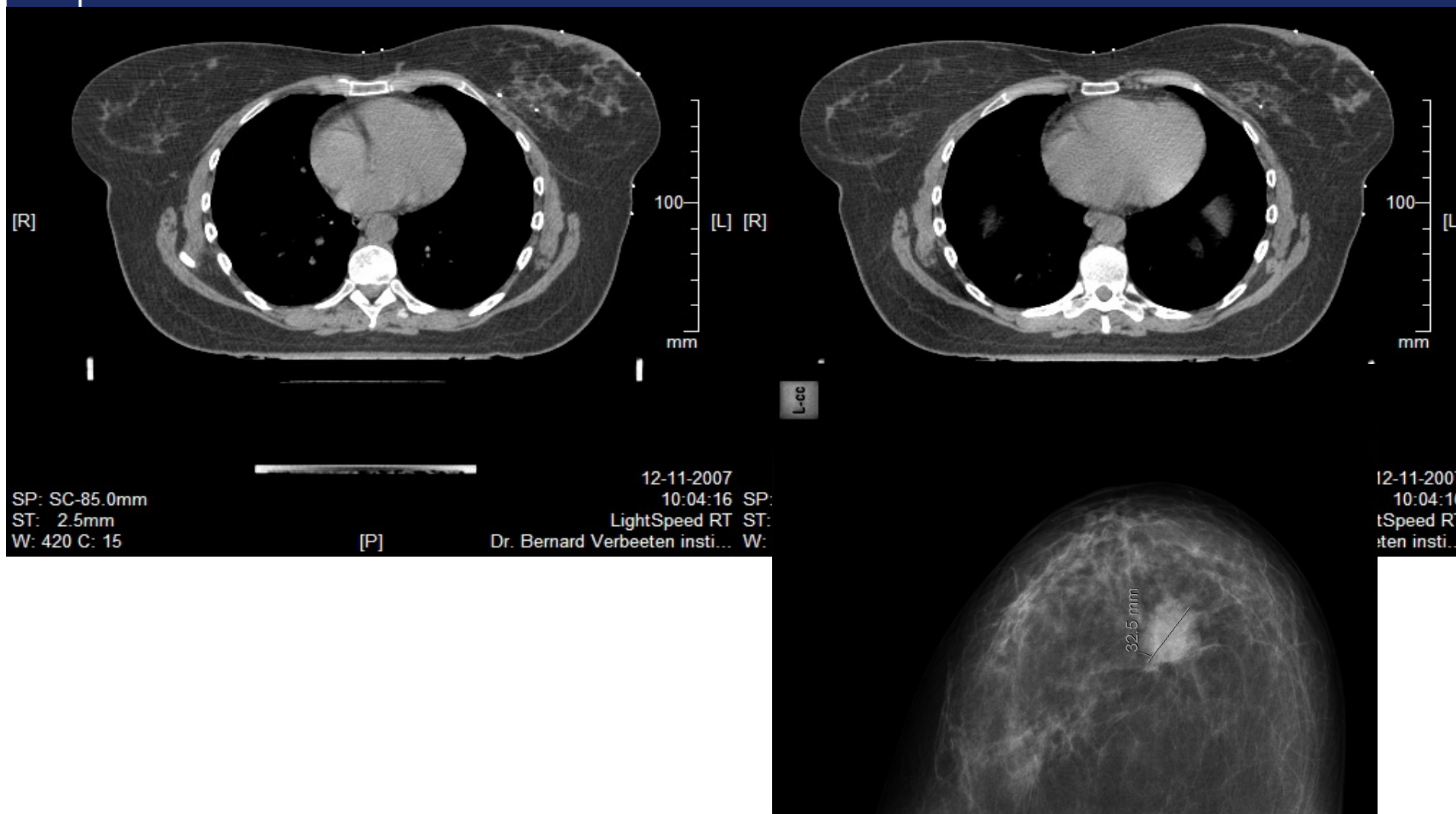
van Mourik et al, R & O 2010



Strategieën om de interobserver variatie te verbeteren

- Gebruik van clips.
- Gebruik van pre-operatieve beeldvorming in RT houding.

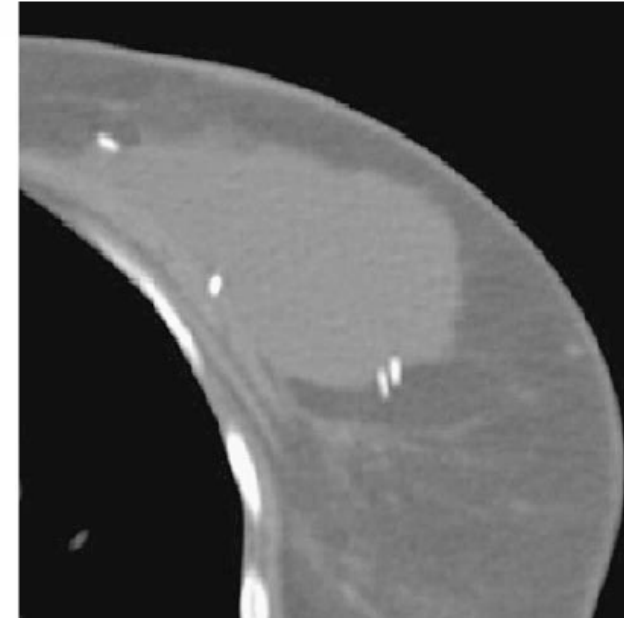
Lokalisatie van de boost: zijn clips betrouwbaar ?



Slide courtesy Ph. Poortmans

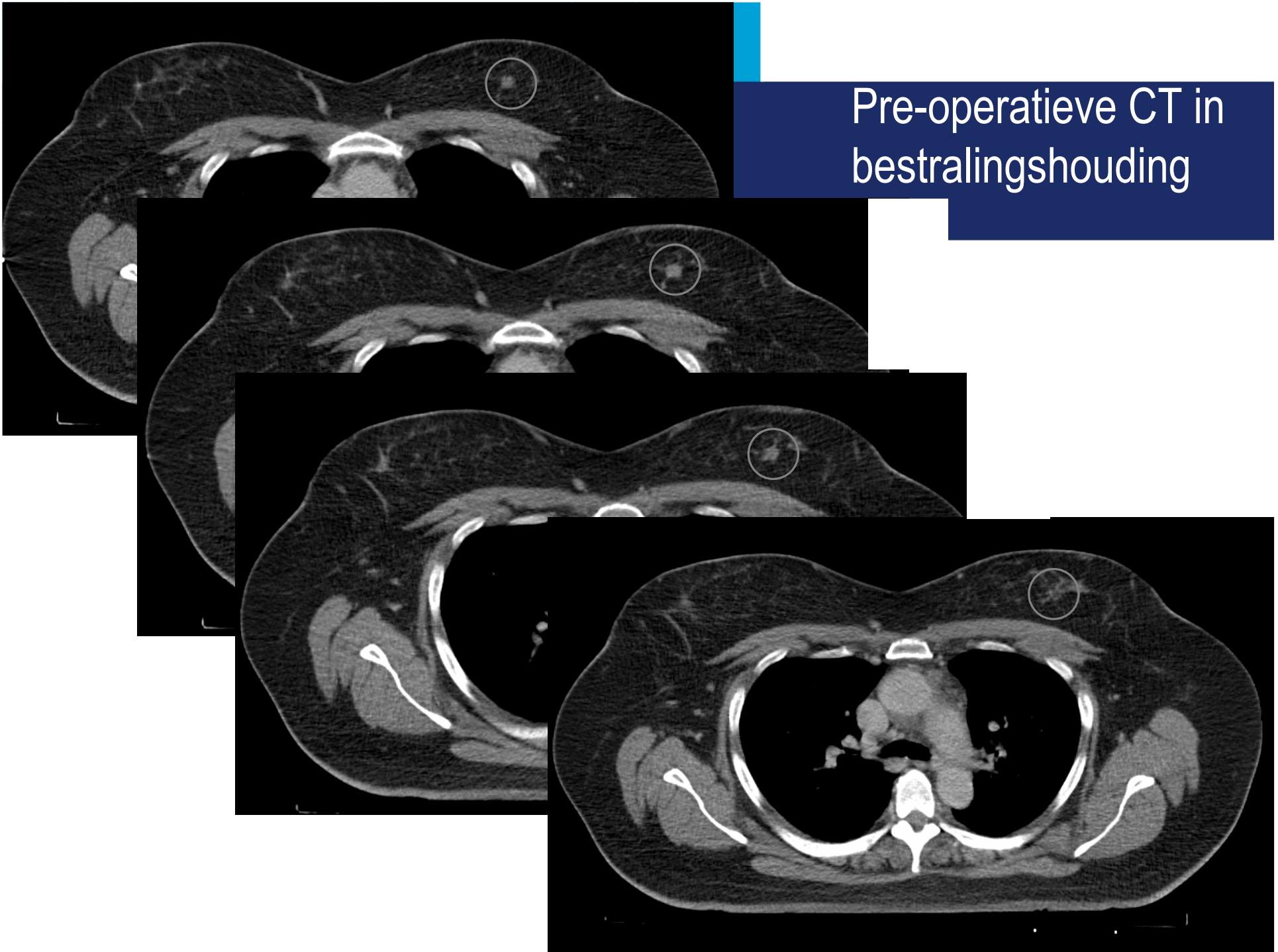
Plaatsen van clips mbv strict protocol

- UK-protocol:
 - 6 x 2 clips
 - Op 4 punten: mediaal, lateraal, superior & inferior, op het niveau van de tumor.
 - In het centrum van de diepe marge, tpv de fascie (en oppervlakkig juist onder de huid)

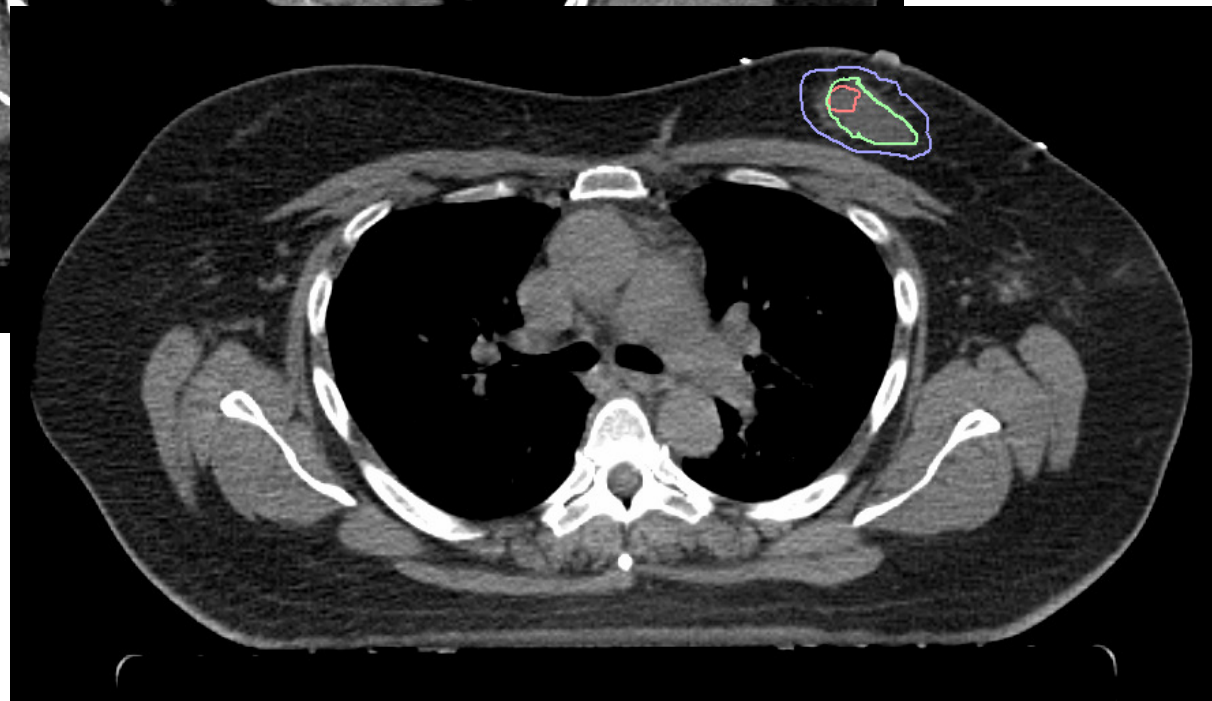
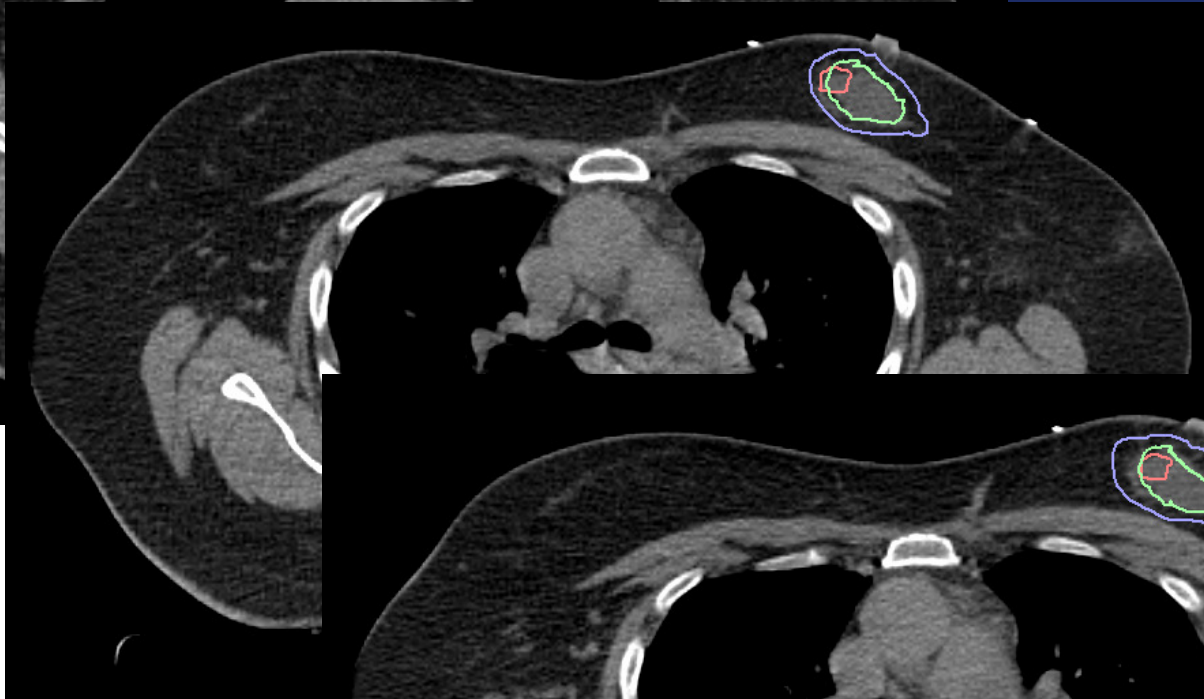
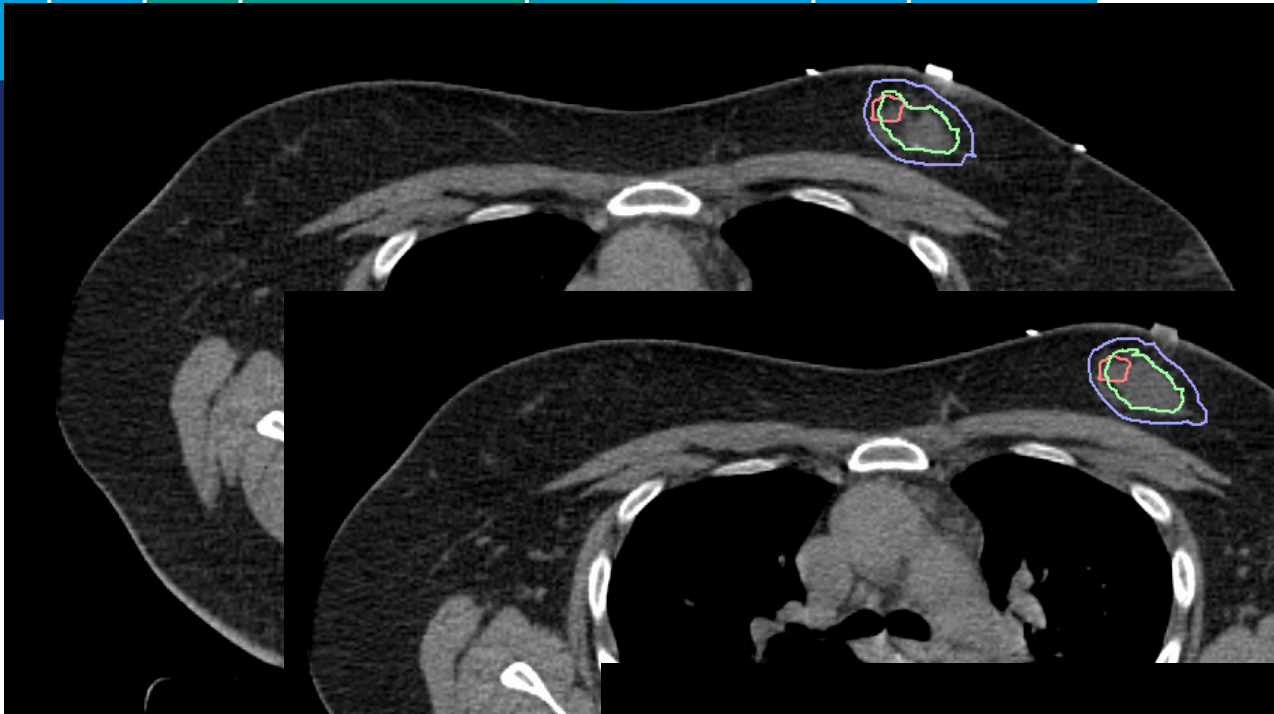


Coles et al, EJSO 2008

Pre-operatieve CT in
bestralingshouding

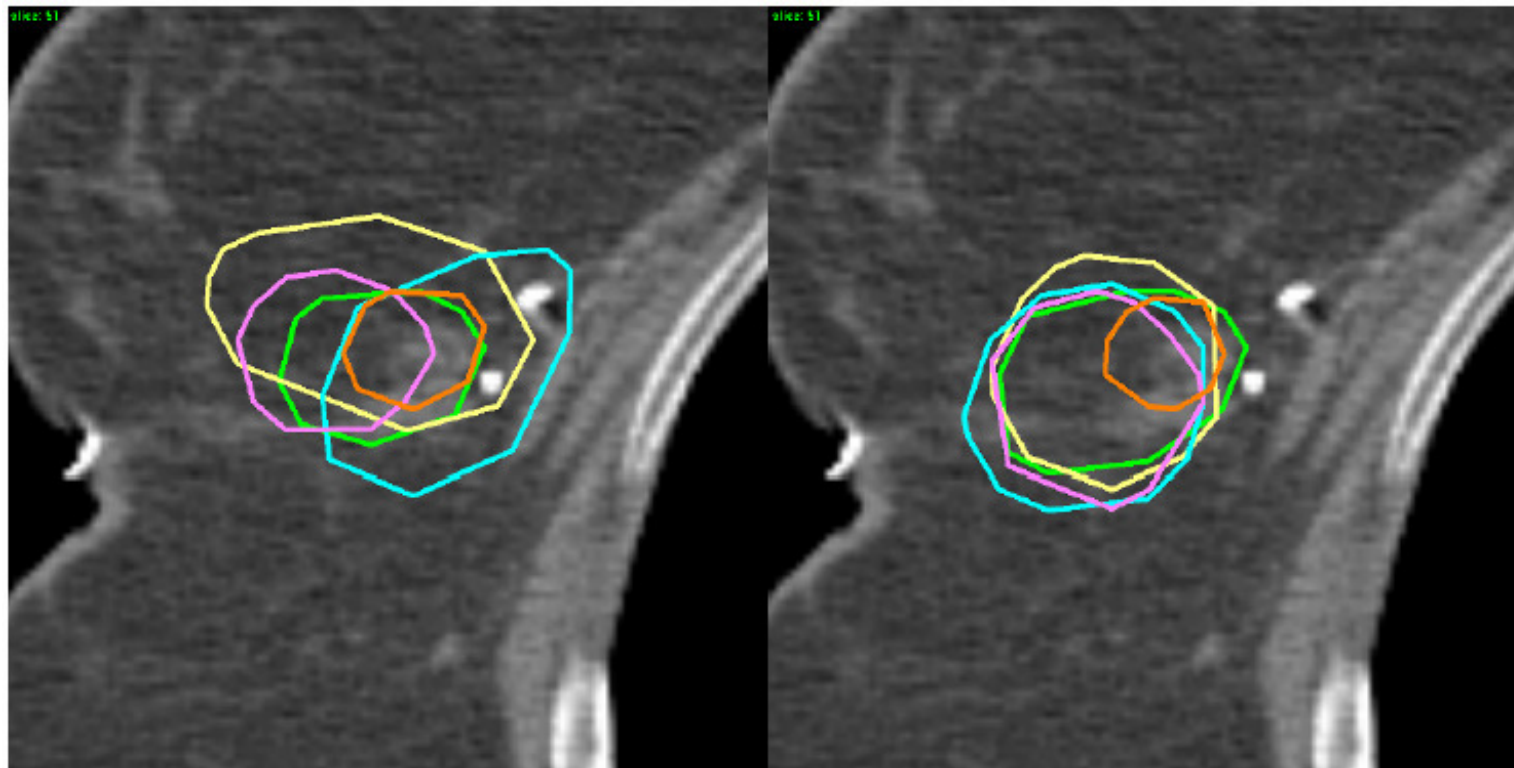


GTV, cavity, and CTV



Preliminary results intekenstudie +/- pre-op CT N = 26, 5 observers

- Gebruik van een pre-op CT in RT houding bij intekenen boost volume geeft significant kleinere interobserver variatie, EN een significant kleiner boost volume.



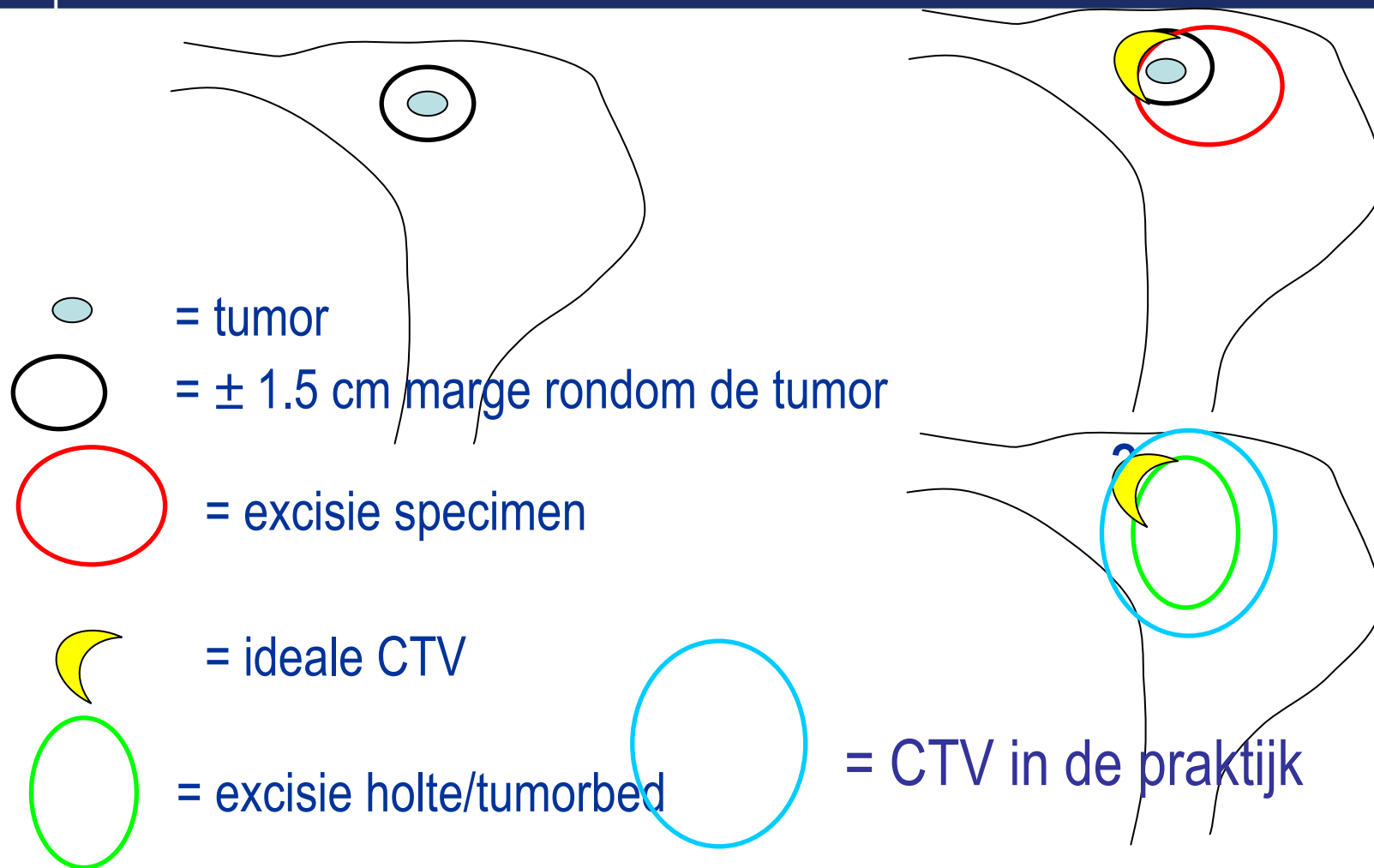
Boersma et al, in preparation

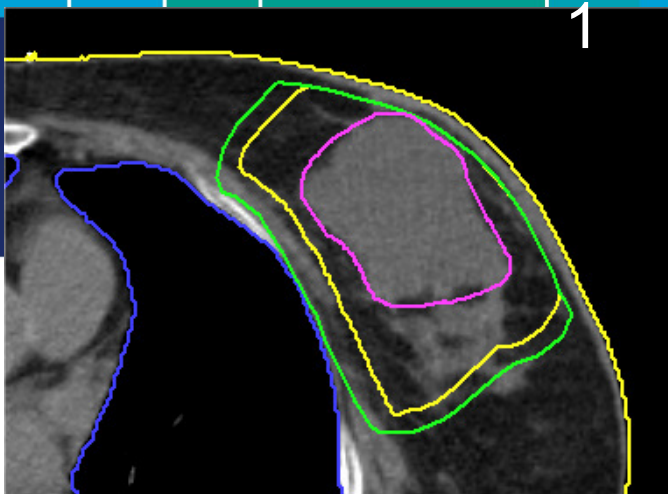


Radiotherapeutische marges

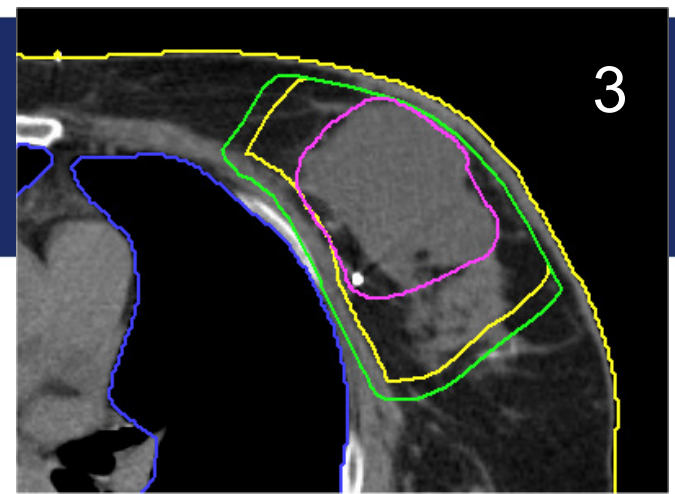
- Radiotherapeutische marges:
 - GTV = Gross Tumor Volume.
 - CTV = Clinical Target Volume: gebied waar microscopische ziekte verwacht wordt = GTV *met een marge*;
Bij borstkanker: CTV = tumorbed met een marge.
 - PTV = Planning Target Volume: CTV *met een marge* om te corrigeren voor set-up onnauwkeurigheid, zodat het CTV altijd goed bestraald wordt.

Theoretische concept van het Clinical Target Volume voor de boost bij MST

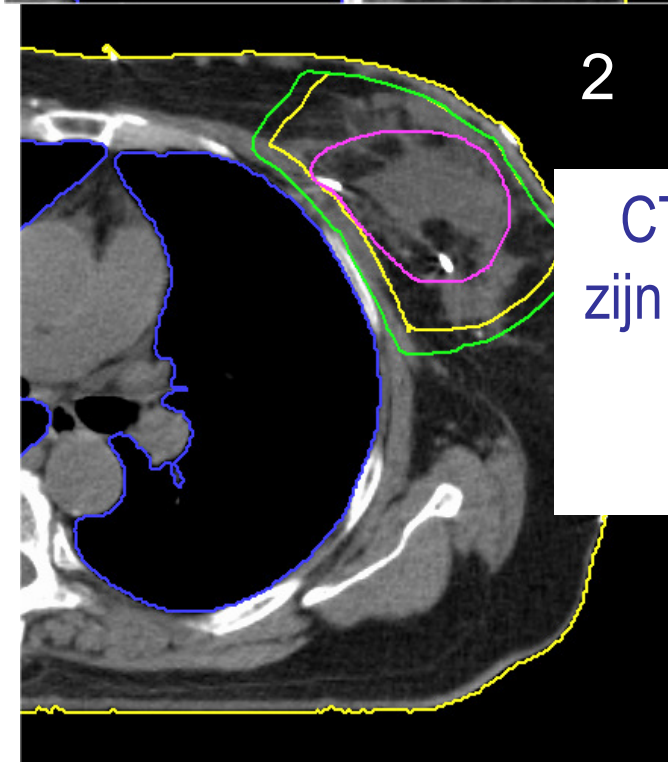




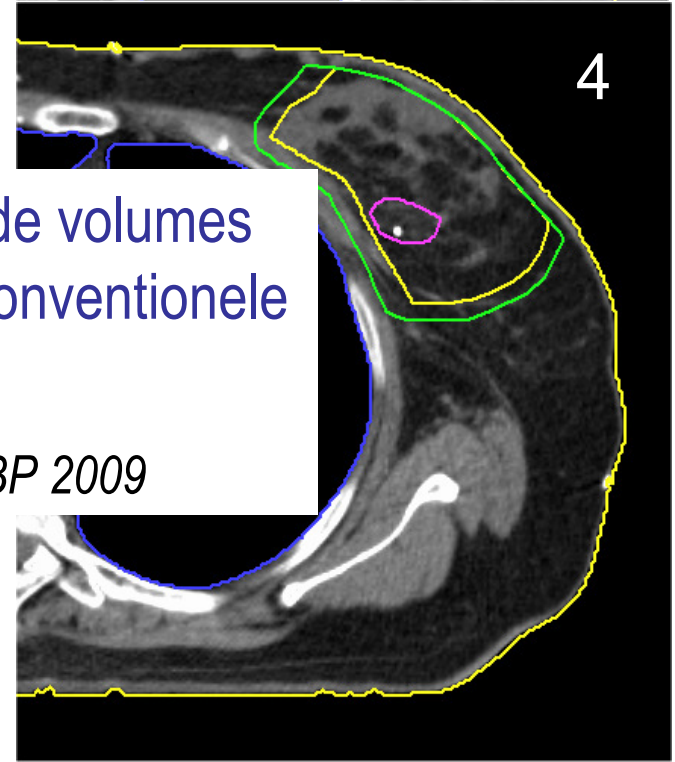
1



3



2



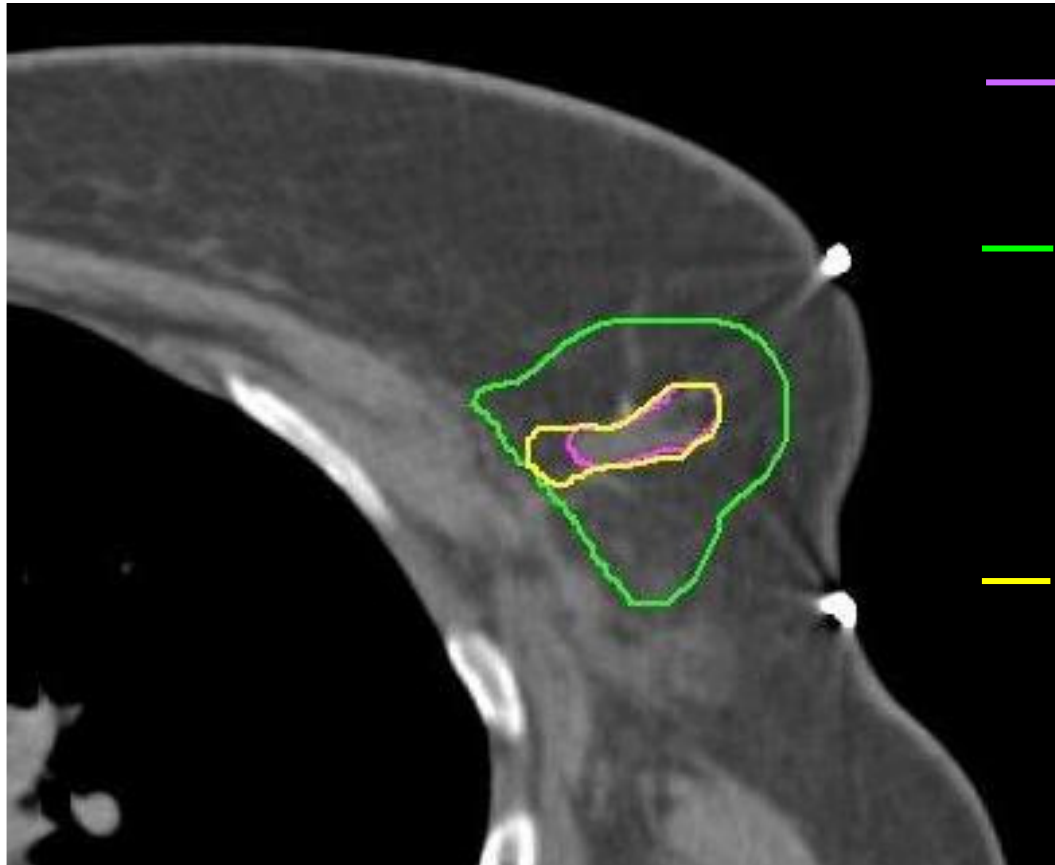
4

- excisie holte
- CTV
- PTV

CT-gebaseerde bestraalde volumes
zijn 1.6 x zo groot als de conventionele
volumes!

Hanbeukers et al, IJROBP 2009

3D PA informatie van tumor vrije resectie marges



- Excisie holte/tumorbed
- CTV gebaseerd op: “1.5 cm marge, minus de minimale tumor vrije resection marge”
- CTV gebaseerd op de 3D PA informatie van tumor vrije free resectie marges

Boost volume neemt af met 20% !



Enkele conclusies

Chirurgische marges:

- Bij invasief ca is re-excisie is alleen nodig in geval van $>$ focaal positieve marges, (of bij \geq focaal positieve marges van EDCIS).
- Beleid bij positieve marges zou wellicht – in de toekomst - mede moeten afhangen van andere tumorkarakteristieken.

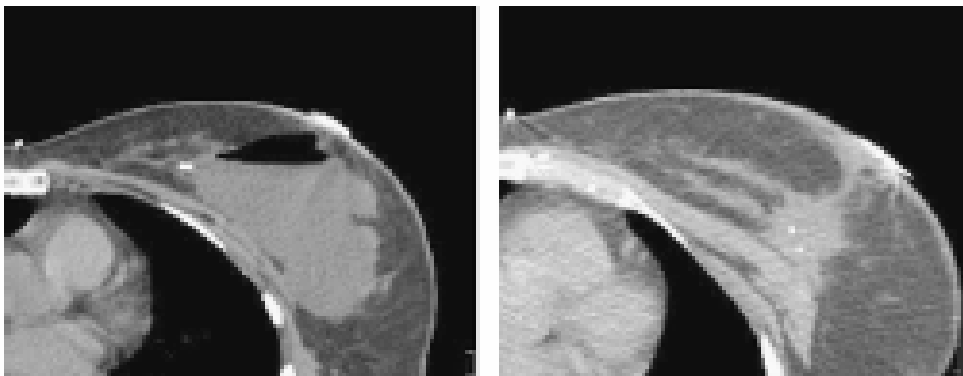
Radiotherapeutische marges:

- Er is grote interobserver variatie bij het intekenen van het tumorbed.
- CT gebaseerde boost volumes zijn groter dan vroeger.
- Strategieën om interobserver variatie en/of volume te verkleinen:
 - Plaatsen van clips volgens vast landelijk protocol.
 - Gebruik van pre-operatieve CT scan in RT houding.
 - Verwerken van kennis over 3D chirurgische marges in het boostvolume.



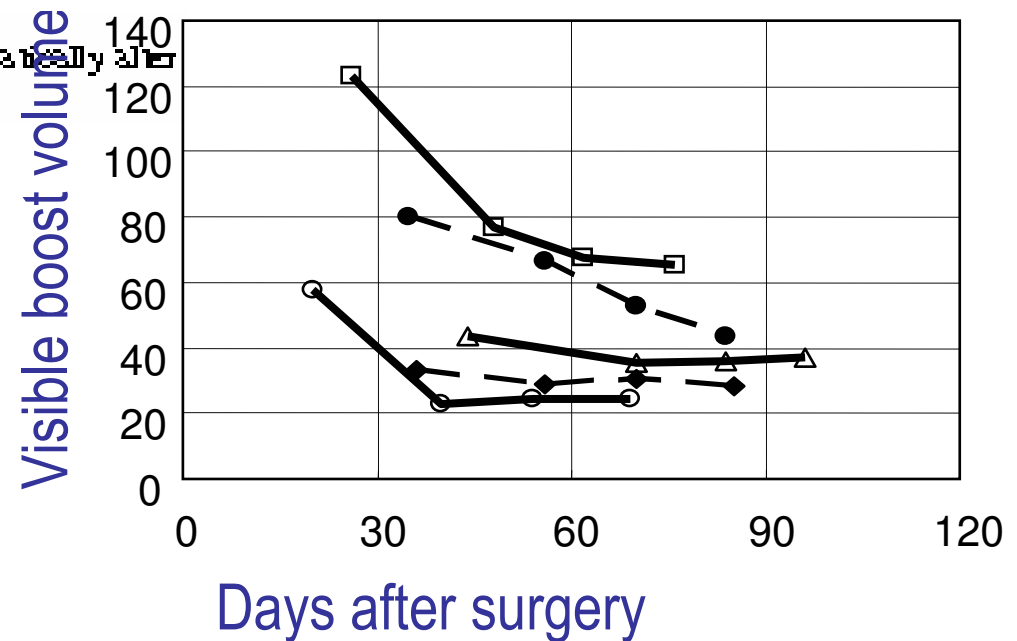
Dank voor uw aandacht !

Excision cavity decreases with time after surgery



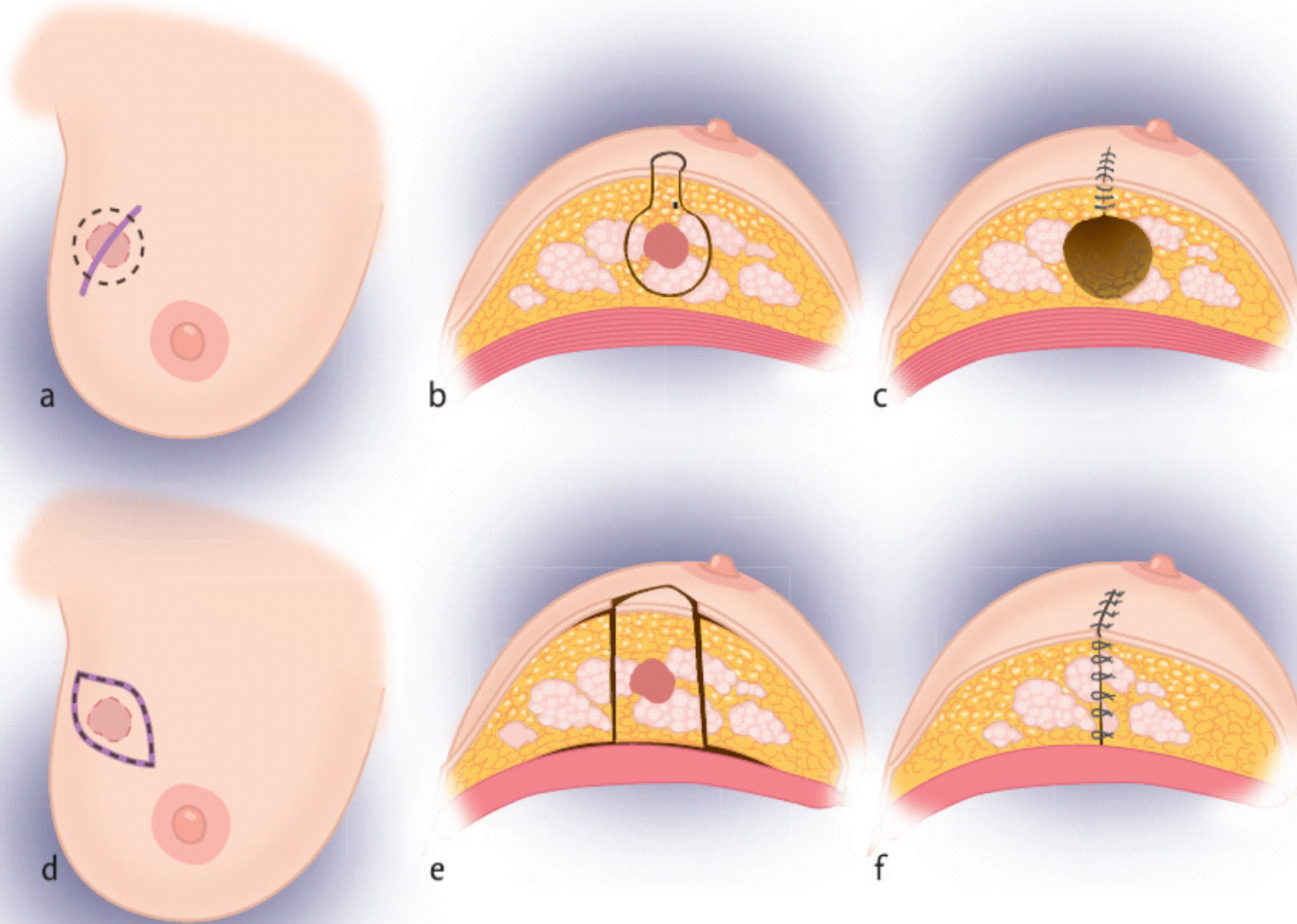
Prendergast et al, IJROBP 2009

Fig. 2. Changes in the tumor bed over time may dramatically alter the target volume.



Hurkmans et al, R&O 2008

Oncoplastic surgery



Menke et al, NTVG 2007



Rekening houden met de 3D microscopische tumoruitbreiding vermindert boost volume aanzienlijk

- *Stroom et al IJROBP 2009:*
 - Modellerings studie:
 - “Probability maps” van microscopische ziekte gebaseerd op uitgebreide PA analyses van excisie specimens.
 - Anisotropic CTV marges gebaseerd op deze “probability maps” resulteerde in een afnamen van het CTV met 27%, zonder dat de tumorcontrole kans verminderde.