



Less is more...

Dr. Jan Hauspy
Gynecologische Oncologie & Borstkliniek

Less is more...

van radicale mastectomie met oksel

naar

tumorectomie met sentinel en radiotherapie



Borstheelkunde



Oksekieren

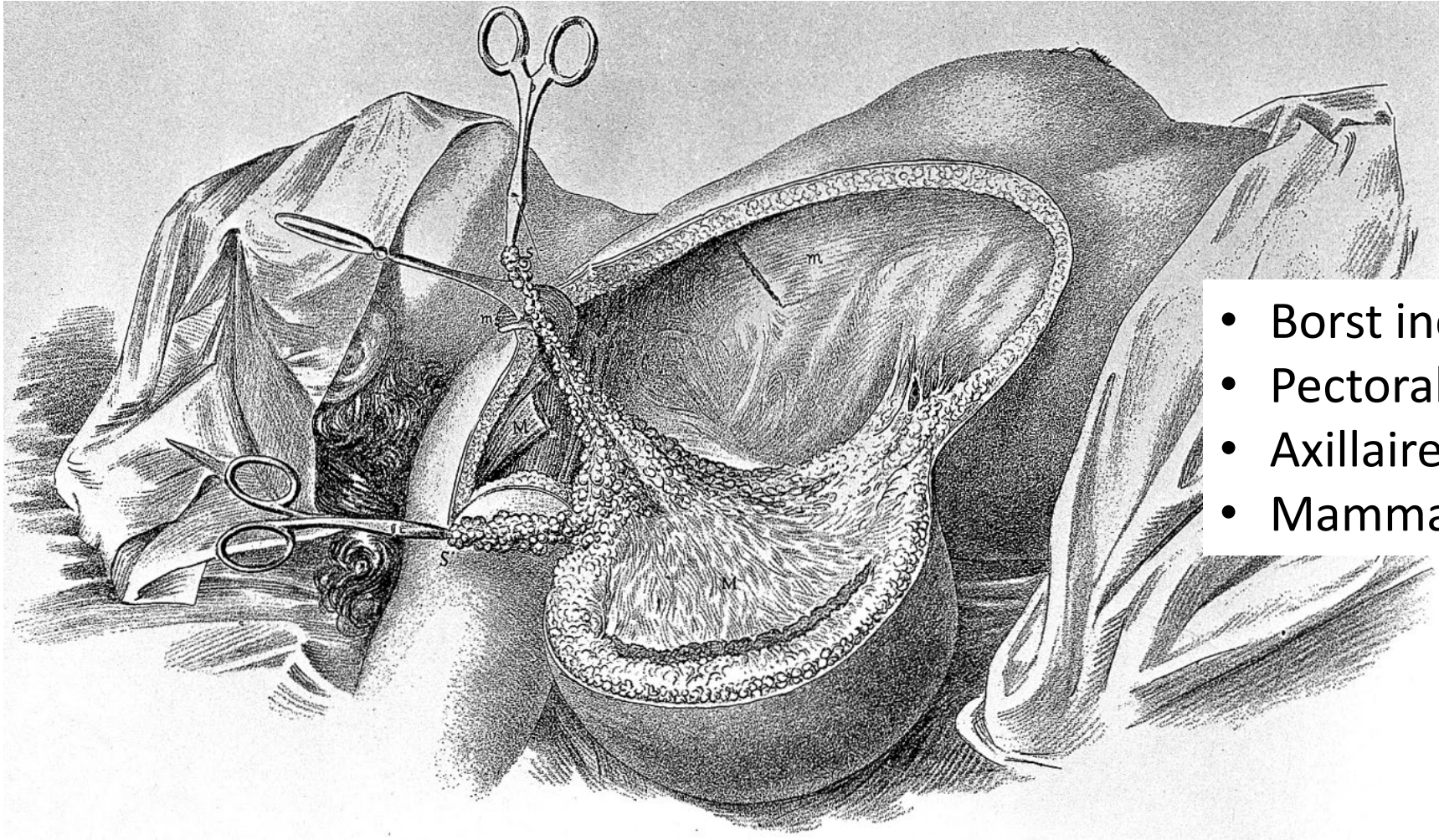


Heelkunde + radiotherapie



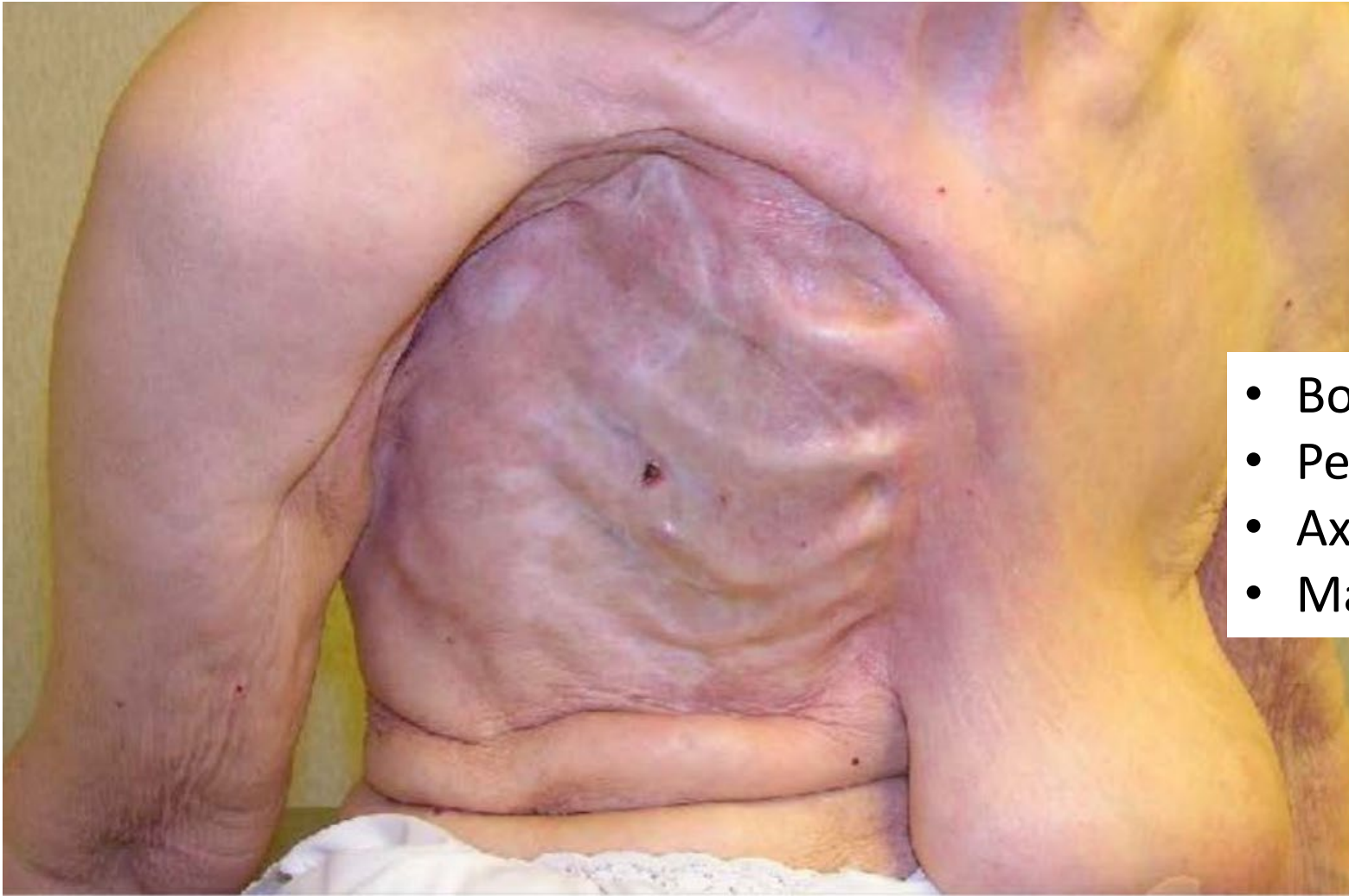
Borstheelkunde

- Halsted
- Mastectomie Radicaal +++



- Borst inclusief huid
- Pectoralisspier
- Axillaire lymfeklieren
- Mammaria interna klieren

- Halsted
- Mastectomie Radicaal +++



- Borst inclusief huid
- Pectoralisspier
- Axillaire lymfeklieren
- Mammaria interna klieren

- Halsted
- Mastectomie Radicaal +++



- Borst inclusief huid
- Pectoralisspier
- Axillaire lymfeklieren
- Mammaria interna klieren

1894

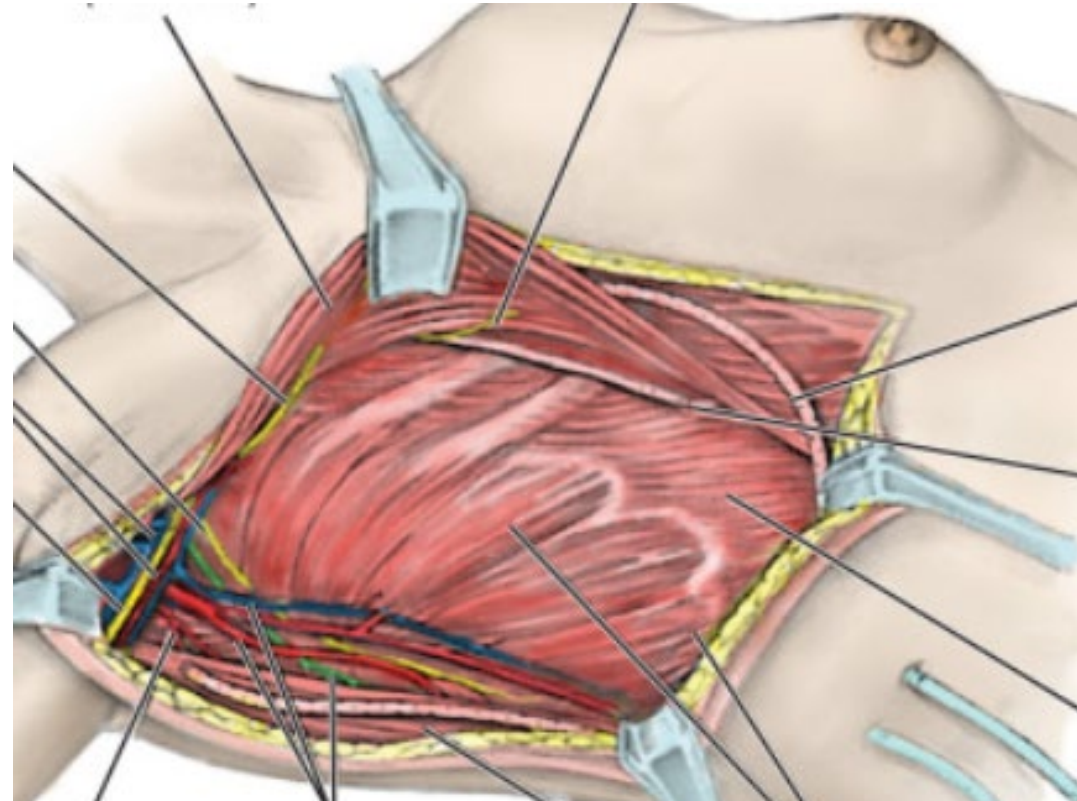
1960

- Patey
- Mastectomie

- 1948 Patey: modificatie op de radicale mastectomie

- Borstklier
- Enkel de fascia van de pectoralisspier
- Level I en II okselklieren

- RCTs tonen geen verschil in overleving met radicale mastectomie
- Jaren '60 wordt dit de standaard behandeling



1894

1960

1975-85

- Tumorectomie kleine tumor
- + Radiotherapie

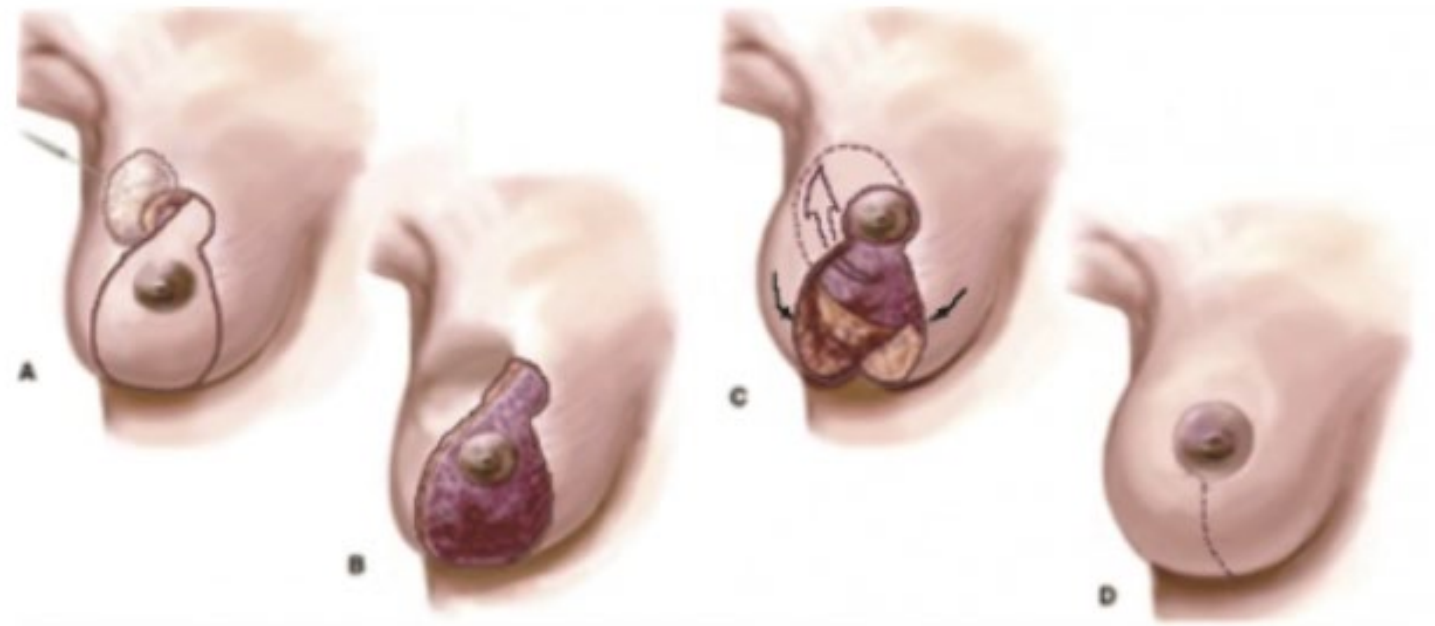
- Jaren '70: Milan studie en NSABP 6 studie – (1985)
 - RCTs Mastectomie vs Tumorectomie + Radiotherapie
 - Niet multicentrisch
 - Geen voorgaande radiotherapie
 - Geen microcalcificaties over de hele borst
 - Stricte regels ivm snijranden / recoupes
 - OS en DFS niet significant
 - 2002 20 jaar follow up gepubliceerd!
- 1985: NSABP B-17 (2001)
 - Tumorectomie alternatief voor mastectomie in DCIS
 - 2001 15 jaar follow up gepubliceerd

1894

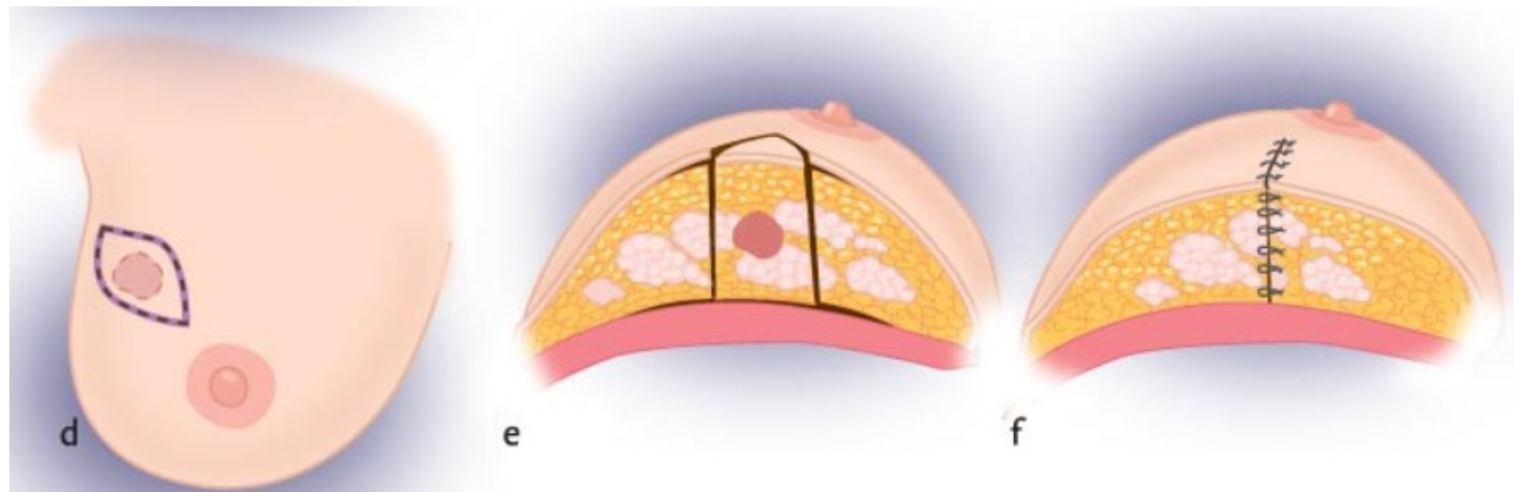
1960

1975-85

2010



- Oncoplastische HK : grotere tumoren



1894

1960

1975-85

2010

2015

- Neoadjuvante chemotherapie :
- Tumor reductie

- Meta-Analyse 14 studies - 5500 patienten
- Vergelijking Chemo vs NACT
 - OS idem
 - 25% minder mastectomie

1894

1960

1975-85

2010

2015

20??

- Geen operatie?
- Studies lopend bij CR na neoAjduvante chemotherapie

Borstheekunde anno 2000

- 100 jaar na Halsted
- Minder mastectomies?

Borstheekunde anno 2000

- 100 jaar na Halsted
- Minder mastectomies? - NEEN

- Introductie van georganiseerde mammografie screening (BE 2001)
- Introductie van MRI*
 - mastectomie 42% vs 28%, p 0,002
- Introductie van profylactische mastectomie ikv hoogrisico
 - BRCA gm ontdekt in 1990-95: +/- 2000 eerste studies
- Verbetering van de reconstructiemogelijkheden / microchirurgie
 - 1992 eerste DIEPflap reconstructie
- Nieuwe technieken voor mastectomie – tepelsparend, incisies



Okseklieren

- Radicaal +++ (Halsted)
- Lymfoedeem +++



1894

1960

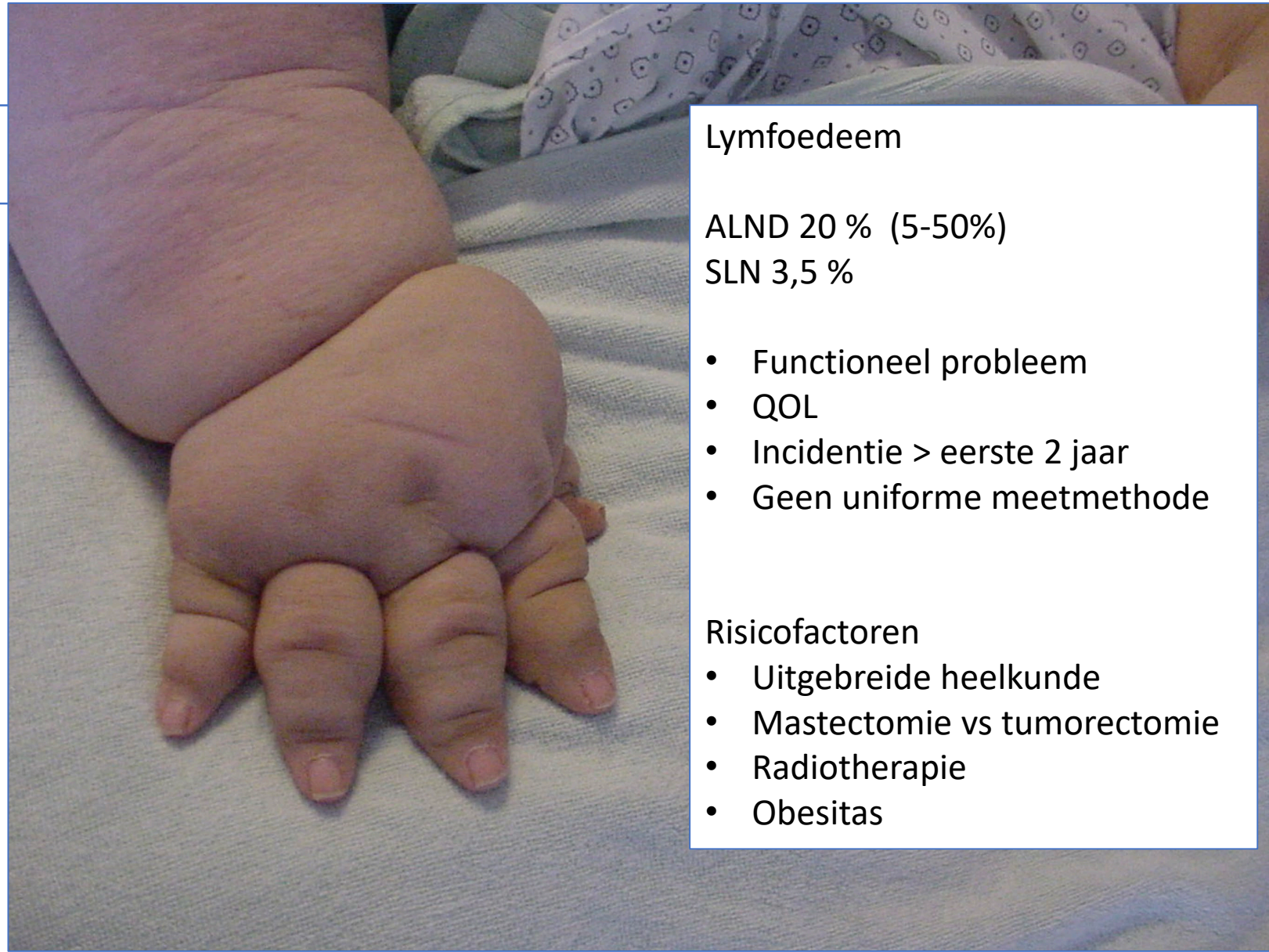
- Oksel Level I – II (Patey)
- Lymfoedeem +



1894

1960

- Oksel Level I – II (Patey)
- Lymfoedeem +



Lymfoedeem

ALND 20 % (5-50%)

SLN 3,5 %

- Functioneel probleem
- QOL
- Incidentie > eerste 2 jaar
- Geen uniforme meetmethode

Risicofactoren

- Uitgebreide heekunde
- Mastectomie vs tumorectomie
- Radiotherapie
- Obesitas

1894

1960

2005

- Bij negatieve sentinel
- geen verdere uitruiming

- 1994 Giuliano: introductie sentinel klier voor borstkanker
 - Lymphatic mapping van de borst

1894

1960

2005

- Bij negatieve sentinel
- geen verdere uitruiming

- NSABP B32 (2005) negatieve sentinelklier
 - RCT 5600 patienten
 - Sentinel + ALND vs Sentinel alleen
 - Enkel verhoogde morbiditeit
 - Geen verschil in OS en DFS
- Almanac 2006: sentinelklier biopsie ipv okseluitruiming
 - Sterk verminderde morbideit
 - Verhoging levenskwaliteit

1894

1960

2005

2011

- Sentinel beperkt +
- enkel sentinel, geen ALND

- Z011 (2011): Beperkte aantasting van de sentinelklier
 - RCT 850 patienten
 - T1-2 tumoren, 1-2 aangestaste klieren
 - ALND vs geen verdere behandeling
 - Geen verschil in OS en DFS indien gecombineerd met systeemtherapie

1894

1960

2005

2011

2014

- Sentinel +
- enkel sentinel, nadien RT (2014)

- AMAROS (2014): Positieve sentinelklier(en)
 - RCT 4806 patienten
 - T1-2 tumoren, klinisch geen verdachte klieren
 - ALND vs oksel radiotherapie
 - Geen verschil in OS en DFS



1894

1960

2005

2011

2014

2016

- Sentinel +
- na NACT – enkel sentinel

- ACOSOG Z1071

- 649 patienten
- SLN + ALND
 - Indien 2 of meer SLNs
 - FNR < 10%

- Technetium + Blue Dye
- Clipping van aangetaste klieren – sentinel + klieren met clip



1894

1960

2005

2011

2014

2016

20??

- Geen sentinel bij gunstige tumoren

Abandoning Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer? A New Trial in Progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel Node vs Observation After Axillary UltraSOUND).

Gentilini O, Veronesi U.

RCT 1560 patienten – resultaten eind 2021?

The Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) trial


German Breast Group

RCT – resultaten verwacht 2024



- Geen sentinel bij CR na neoadjuvante chemotherapie?

- Hoe CR meten zonder operatie?
- Klieren vaak een 'Safe Haven' voor tumorcellen



Heelkunde + Radiotherapie



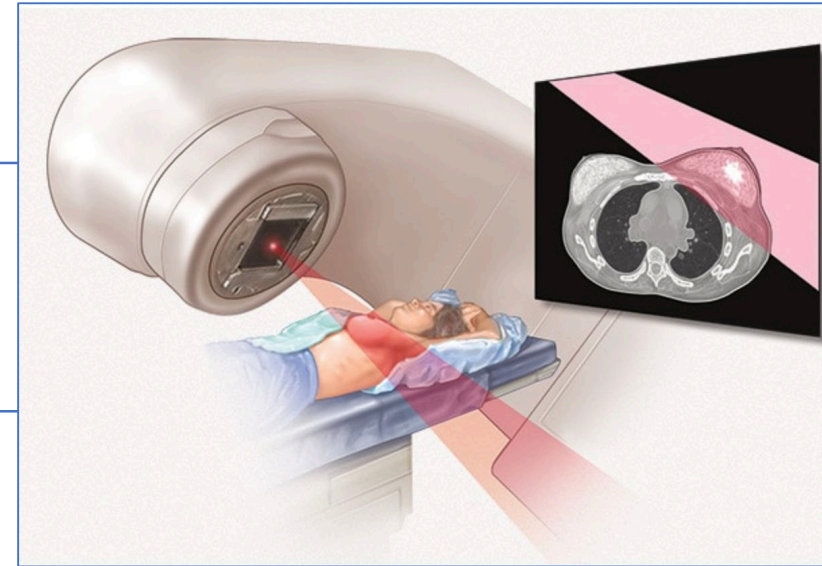
1894

- Radicaal +++ (1894)
- Mastectomie + Oksel Level I – II (1960)

1894

- Tumorectomie
- Adjuvant 25 x RT borst
- + 8 x RT boost tumorbed

1985

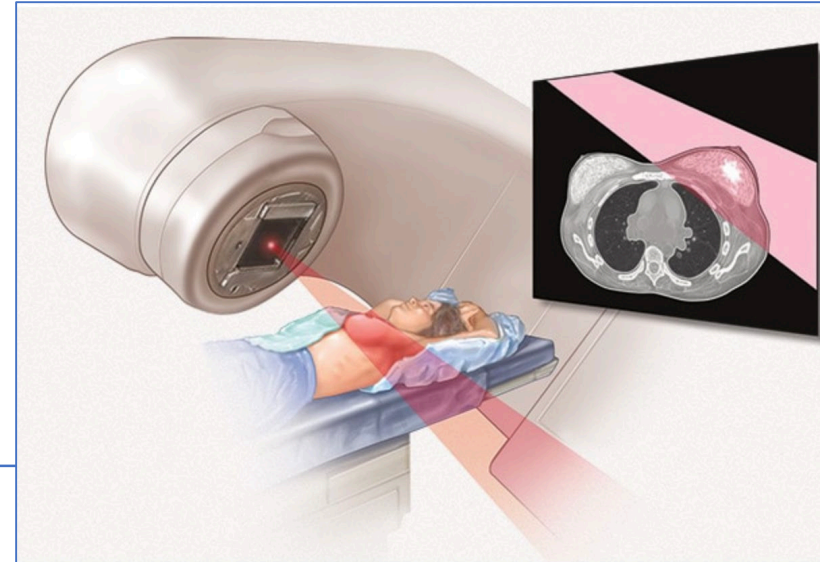


1894

1985

2006

- Tumorectomie + **Intra-Operatieve boost**
- Adjuvant 25 x Radiotherapie



1894

1985

2006

2015

- Tumorectomie + **Partial Breast RT Intra-Operatief**



The Future...

Heelkunde

- Geen Heelkunde meer na neoAdjuvante chemo met CR? Sommige subtypes 70-80% pCR
- Verbetering snijranden met AI?
- Genoom profiel van de tumor?

Okseklieren

- Geen Sentinel meer bij gunstige tumoren?
- Geen Sentinel meer na CR met neoadjuvante chemotherapie?

Heelkunde Radiotherapie

- Aanpassen criteria partial breast RT?
 - Leeftijd
 - tumorgrootte

Practopics

Charlotte Billiet

Radiotherapie – Iridium Netwerk

06- 2022

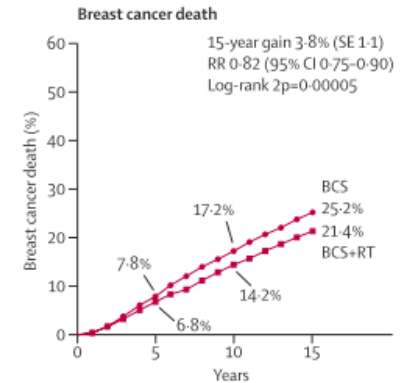
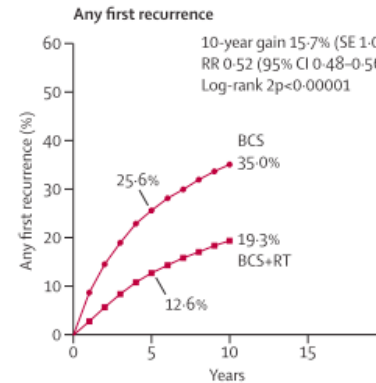


Inleiding

- Downstaging radiotherapie
- Intra-operatieve radiotherapie (IORT)
- Partial breast irradiation (APBI)
 - Procedure
 - GZA resultaten

Downstaging radiotherapie

- Tumorectomie + RT vs Mastectomie (NSABP 6 trial - 1985)
- Benefit adjuvante radiotherapie
 - 50% reductie van herval risico
 - winst borstkanker sterfte (1/6)

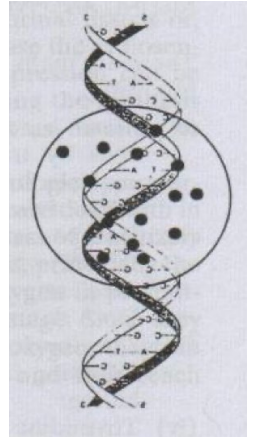


Downstaging radiotherapie

- Fractionatie
- Technieken
- Bestralingsvolumes

Downstaging radiotherapie

- Fractionatie = alle tumorcellen vernietigen en tegelijk ruimte laten voor normale weefsels om zich te herstellen in het verloop van de behandeling
- Door fractionatie worden gezonde weefsels in verhouding beter gespaard: Vb 1×10 Gy veel meer schade dan 5×2 Gy
- Standaard = 2 Gy per fractie
- Evolutie radiotherapie technieken -> hypofractionatie mogelijk met zelfde toxiciteit



Downstaging radiotherapie

Normofractionatie

50 Gy (25x2 Gy whole breast) + boost tumorbed



Hypofractionatie (START trial 2008)

40.05 Gy (15x2.67 Gy whole breast) + boost tumorbed



FAST FORWARD (2020)

26 Gy (5x5.2 Gy whole breast) + boost tumorbed

= Locale controle en toxiciteit

Downstaging radiotherapie

Boost tumorbed

EORTC boost no boost trial: 10 y results

- 5318 pts microscopic complete resection

	LR	S	Fibrosis
Boost	6.2 %*	82 %	4.4 %*
No Boost	10.2%	82 %	1.6 %

-Significante reductie van lokaal herval

-Technieken: extern vs intra-operatief

Intra-operatieve radiotherapie

- = toedienen van een **éénmalige hoge** bestralingsdosis **direct op de tumor/tumorbed tijdens de operatie**

Klinische

+ praktische voordelen



Intra-operatieve radiotherapie

- Voordelen:
 - Direct zicht op tumor: geen geografische missing + Kleiner bestraald volume (minder onzekerheidsmarge nodig)
 - Minimale blootstelling kritische structuren
 - Vervangt behandeling dmv externe radiotherapie door intra-operatieve procedure



Intra-operatieve radiotherapie

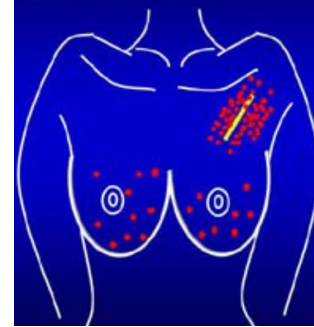
- Beschikbaar toestel in OK GZA sedert 2008
- Behandeling: boost tumorbed
 - dmv elektronen 1x9 Gy
- Behandeling: partiële borstbestraling
 - dmv elektronen 1x21 Gy

Partiële borstbestraling

- Accelerated partial breast radiotherapy = APBI
- Early stage' borstcarcinoma: borstsparende heelkunde + RT borst

<20% lokaal herval op afstand van het tumorbed

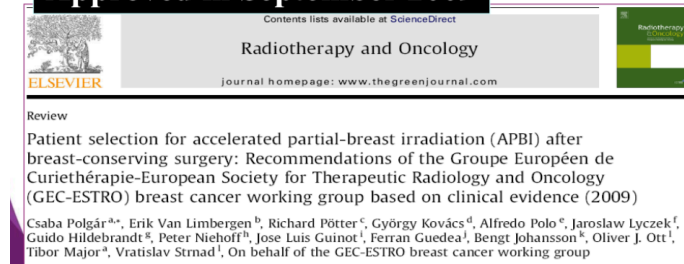
Enkel bestraling tumorbed met marge



Approved in January 2009



Approved in September 2009



Partiële borstbestraling

RT volume 



Even goede outcome?

Lagere dosis op omgevend gezond weefsel

Partiële borstbestraling

RT volume 



Toxiciteit 

Patiënten selectie

ENKEL 'laag risico'

- $\geq 50 - 60$ j
- resectiemarges ≥ 2 mm
- T1
- pN0
- geen LVI
- Tis (graad 1-2, ≤ 2.5 cm, marges ≥ 3 mm)

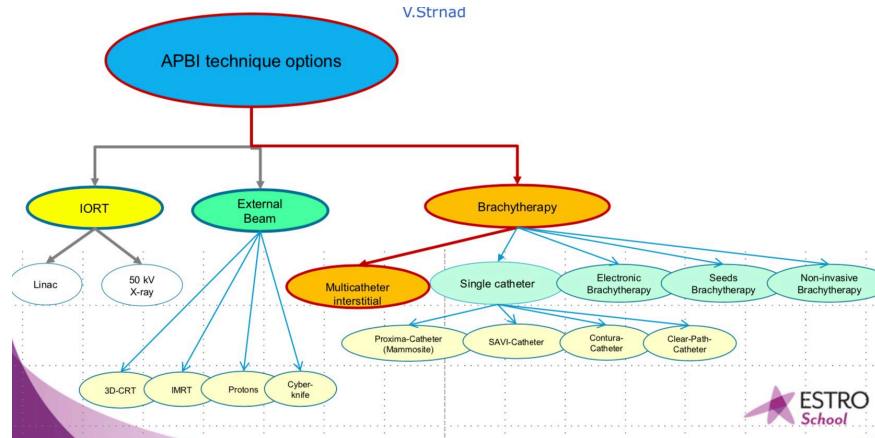
Partiële borstbestraling

	ASTRO guidelines		
	Suitable	Cautionary	Unsuitable
Patient factors			
Age, years	≥60	50–59	<50
<i>BRCA1/2</i> mutation	Absent	Absent	Present
Pathologic factors			
Tumor size, cm	≤2	2.1–3.0	>3
pT	pT1	pT0 or pT2	pT3–pT4
Margins	Negative	Close	Positive
Grade	Any	Any	Any
LVI	No	Limited/focal	Extensive
ER status	Positive	Negative	Any
Multicentricity	Uncentric	Unicentric	Present
Multifocality	Unifocal	Unifocal	Multifocal
Histology	Invasive ductal*	Invasive lobular	Any
Pure DCIS	Not allowed	≤3 cm	>3 cm
EIC	Not allowed	≤3 cm	>3 cm
Nodal factors			
Nodal stage	pN0 (i ⁻ ,i ⁺)	pN0 (i ⁻ ,i ⁺)	pN1, pN2, pN3
Nodal surgery	SNB or ALND	SNB or ALND	Not performed
Treatment factors			
Neoadjuvant therapy	Not allowed	Not allowed	Yes

ASTRO evidence based consensus guidelines

Partiële borstbestraling

- Verschillende technieken
 - Externe RT (3D CRT)
 - Brachytherapie
 - Intra-operatieve radiotherapie (fotonen – elektronen)



Partiële borstbestraling dmv IORT

- Intraoperatieve techniek mbv electronen
- 21 Gy in 1 fractie
- Directe visuele instelling van doelvolumen

Partiële borstbestraling dmv IORT

-IORT as APBI
-Sys. Review
N=4229

Table 1
Overview of clinical studies after full-dose IOERT.

Author	Study period	Follow-up (months)	Patients	Patient selection	WBI	Local recurrences (%)	DFS (%)	Overall survival (%)	Comments
Mussari et al. [47] 2006	10/2000–11/2002	Median 48	47	>45 years, size ≤2 cm, N0, G1–G2, positive estrogen receptors, no EIC on biopsy	No	0%	–	100%	Phase I–II trial, lobular histology included (13%)
VanderWalde et al. [42]/Ollila et al. [36]/Kimple et al. [41] 2013/2007/2011	3/2003–7/2007	Median 69	71	>48 years, IDC, size ≤3 cm, cN0	11 (46 Gy/2 Gy/fx)	15% (5 true, 3 elsewhere)	–	94.4%	Phase II study of pre-excision IOERT
Lemanski et al. [48,51] 2010–2013	11/2004–11/2007	Median 72	42	≥65 years, IDC, size ≤2 cm, N0, free margin >2 mm, positive estrogen receptors. No LVI or EIC in the primary biopsy	No	9.5% (3 true, 1 elsewhere)	92.7%	100%	Phase II trial
Veronesi et al. [49] 2010/Leonardi et al. [14,15] 2012–2013	1/2000–12/2008	Median 36.1	1822	Median age 58 years, median size 1.3 cm, 71.4% cN0	No	3.3% (2.3% true, 1% elsewhere); according to ASTRO-GEC-ESTRO subgroups: 1.5% (low risk)–8.8% (high risk)	–	94.4%; according to ASTRO-GEC-ESTRO subgroups: 98.6% (low risk)–94.4% (high risk)	Out-trial patients 22 pts included in the dose escalation studies The same population was categorized according to ASTRO and GEC-ESTRO guidelines
Maluta et al. [16,53] 2012–2014	6/2006–12/2009	Median 62	226	≥50 years, IDC, size ≤3 cm, no EIC.	No	1.8%	–	100%	–
Osti et al. [44] 2013	6/2007–10/2011	Median 27 months	110	>48 years, size <2.5 cm, cN0, no EIC	No	2.7% (2 true, 1 elsewhere)	92.9%	97.3%	–
Veronesi et al. [10] 2013	11/2000–12/2007	Median 69.6	1305 (654 WBI and 651 IOERT)	>48–75 years, ≤2.5 cm, cN0	WBI in the control arm (50 Gy/2 Gy/ fx)	4.4% vs. 0.4% in the WBI arm, (p < 0.0001)	–	96.8%	Randomized controlled equivalence trial
Hanna et al. [39]/Barros et al. [40] 2014	5/2004–7/2012	Median 50.7	187	>40 years (modified ≥50), IDC, size <3 cm (modified ≤2 cm), cN0	No	3.7% (4 true and 1 elsewhere)	92.5%	97.8%	Preoperative MRI; Intraoperative IORT feasibility: 81.2%; Portal film to check collimator-shield alignment; Eligibility modified after ASTRO/GEC-ESTRO guidelines
Cedolini et al. [50] 2014	1/2005–12/2009	Mean 69.46	77	>48 years, IDC, size <3 cm, N0, N1mi, free margin >5 mm	4 pts <48 years	2% (0% in IOERT + EBRT group)	–	98.7%	Intraoperative IORT feasibility was 95.1%; 5 pts re-excised for positive margins
Philipsson et al. [52] 2014	2/2010–2/2012	Median 23.3	200	>40 years, IDC and other favourable, size ≤2 cm, pN0 (SN), free margin ≥1 mm, no EIC	No	0.5%	97.6%	98.9%	Risk adapted treatment volume: field diameter at least 40 mm larger than the tumour size
Kawamura et al. [38] 2015	12/2007–3/2010	Median 72	38	>50 years, size <2.5 cm, negative margins, cN0 since 2/2009	No	0%	100%	100% (BCSS)	Phase I/II dose escalation study Intraoperative IORT feasibility: 84.2%
Takanen et al. [17] 2017	2/2006–1/2016	Median 62.4	758	Median age 64; T1–T2, any N, any grade, any margin status, any histology, uni- and multi-focal tumours	No	1.2% (low risk)–13.5% (high risk)	–	99% (low risk)–90.8% (high risk)	Patients' categorization according to ASTRO and GEC-ESTRO guidelines

LR: local recurrence; BCSS: breast cancer specific survival; OS: overall survival; LRFS: local recurrence free survival; DFS: disease free survival; ASTRO: American Society for Radiation Oncology; GEC-ESTRO: The Groupe Européen de radiothérapie and the European Society for Radiotherapy & Oncology; MRI: Magnetic Resonance; WBI: whole breast irradiation; IOERT: intraoperative radiotherapy with electrons; EIC: extensive intraductal component; LVI: lymphovascular invasion; IDC: invasive ductal carcinoma.

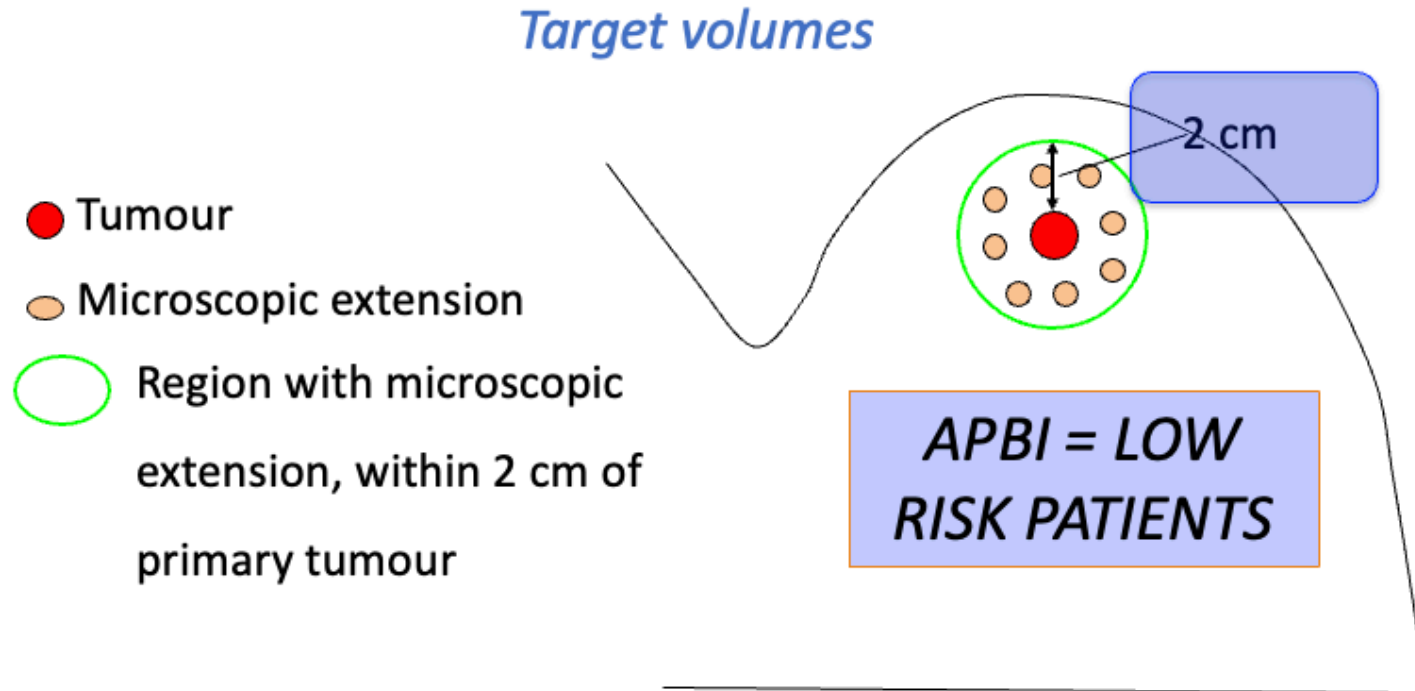
Partiële borstbestraling dmv IOERT

- ELIOT trial
 - 1305 patiënten
 - Inclusiecriteria: 48–75 jaar; tumor < 2.5 cm
 - 2000 - 2007
- Mediane follow-up = 5.8 jaar



5j Lokaal herval	RT BORST + boost	IOERT
Volledige groep	0.4 %	4.4 %
Laag risicogroep	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 60 j• T1• marges ≥ 2 mm	1.4 %

Partiële borstbestraling dmv IORT



Partiële borstbestraling dmv IORT

- Procedure



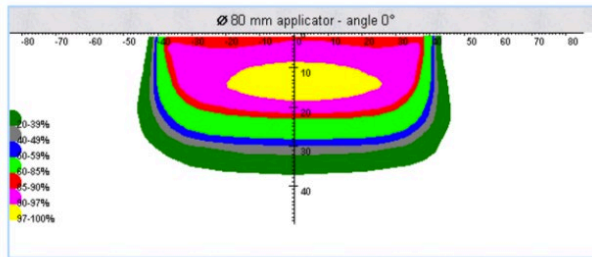
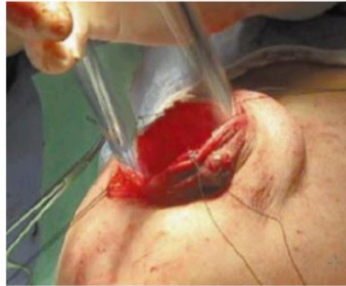
TE + Sn



**Omliggend weefsel samenknopen
Keuze applicator (diameter / inclinatie)**

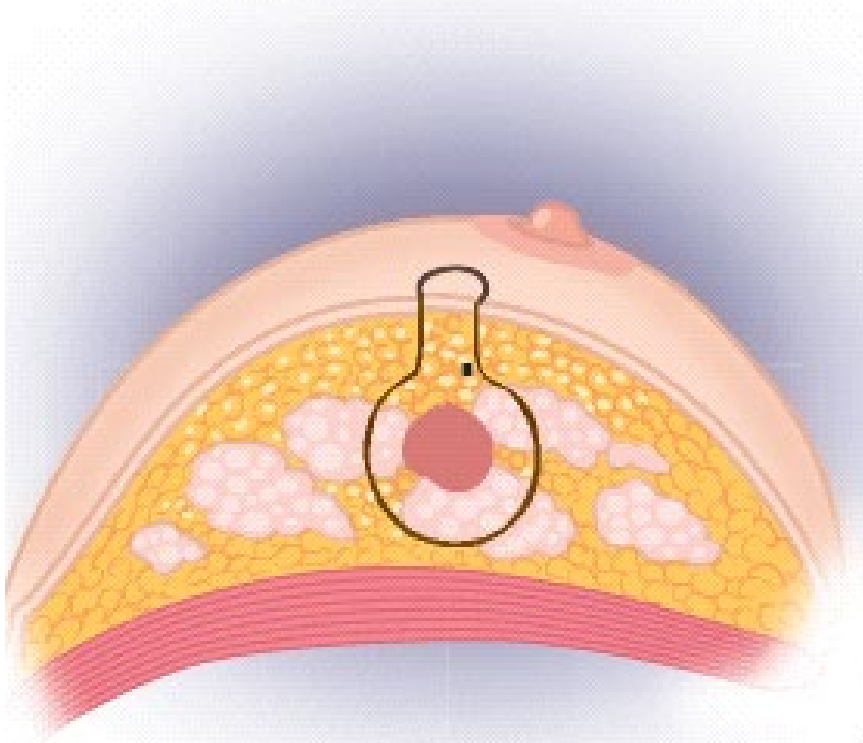
Partiële borstbestraling dmv IORT

- Procedure

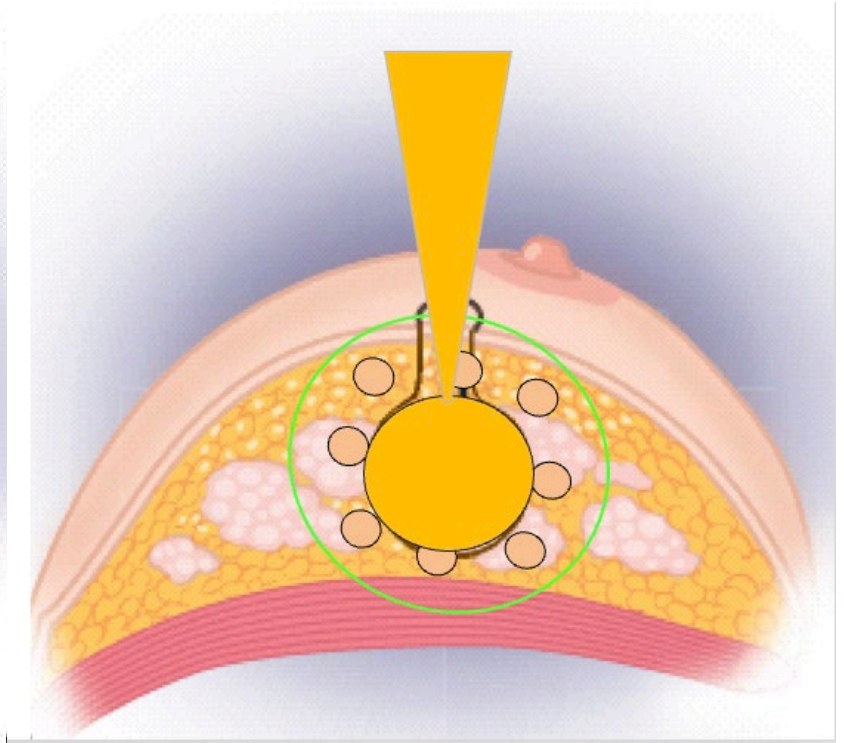


Berekening van de energie
en de monitor eenheden ifv diepte en diameter
tumor

Partiële borstbestraling dmv IORT

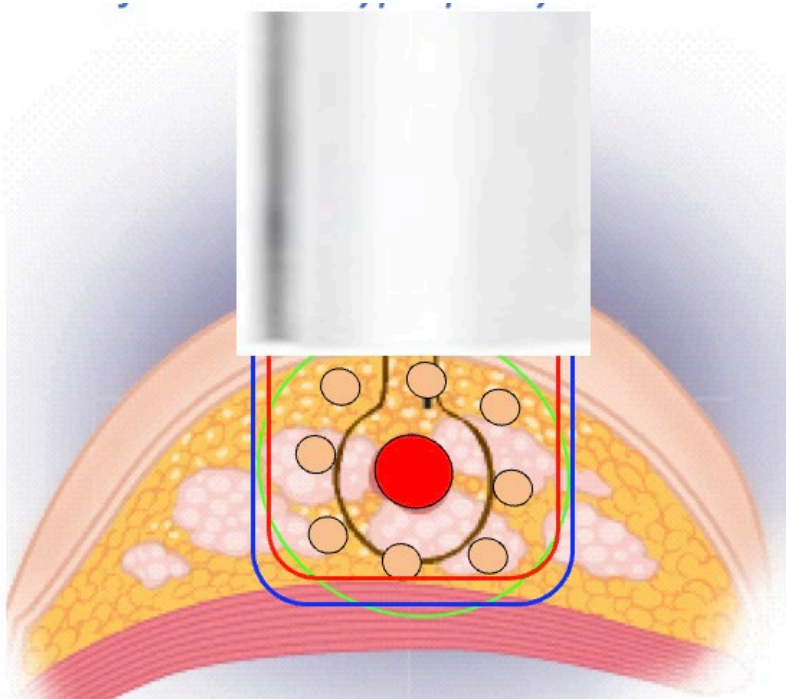


Tumor 1 cm



>2 cm marge rond excisie : Conus 6 cm²²

Partiële borstbestraling dmv IORT



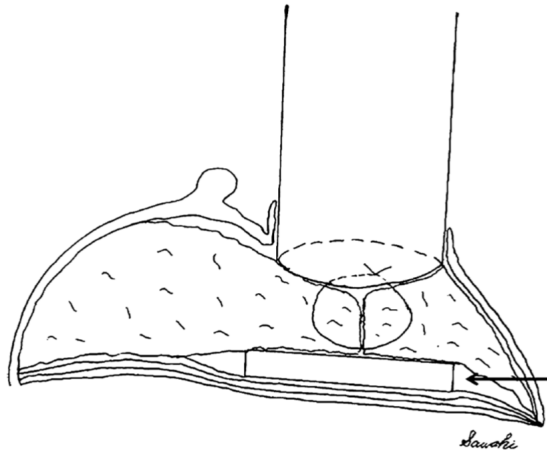
21 Gy dosisvoorschrift

- **U** = 90% isodose
- **U** = 80% isodose

1.5 min bestralingstijd

Partiële borstbestraling dmv IORT

- Procedure



Positionering conus
Plaatsen afschermingsplaatje

Partiële borstbestraling dmv IORT

- Procedure



Docking en behandeling

Partiële borstbestraling dmv IORT

- Bewezen effectieve techniek
- Klinische en praktische voordelen
- Goede cosmetische resultaten
- Licht verhoogd LR zonder effect op OS
- -> Toepasbaar voor selectie van patiënten

- *Partiële borstbestraling wordt voorgesteld aan de volgende doelgroep:*
 - > 70j, pT1, ER/PR pos, G1-2, HER2-, (preferentieel geen EIC, geen ILA, geen LVSI)
 - > 80j, pT1-2, ER/PR pos, G1-2, HER2-, (preferentieel geen EIC, geen ILA, geen LVSI).

Resultaten APBI IORT GZA

- APBI IORT in GZA vanaf 2015
- Opstart prospectieve registratiestudie: 09/2018
 - EC approval – protocol - IC
 - Klinische en technische parameters in Access database
 - Opvolging: cosmetiek – oncologische outcome
- Einde registratiestudie: 02/2022
- Totaal: 92 patiënten

Resultaten – N status

- % N+ in definitief APO?
 - cN0 = 92
 - Sn procedure n=91 (1 patient geen Sn of OE gehad)
 - pN0= 80 87%
 - pN1 = 8 9%
 - pN0 (mi+) =3 3%
 - NA = 1 (geen Sn of OE gehad) 1%

Resultaten – Locoregionale controle

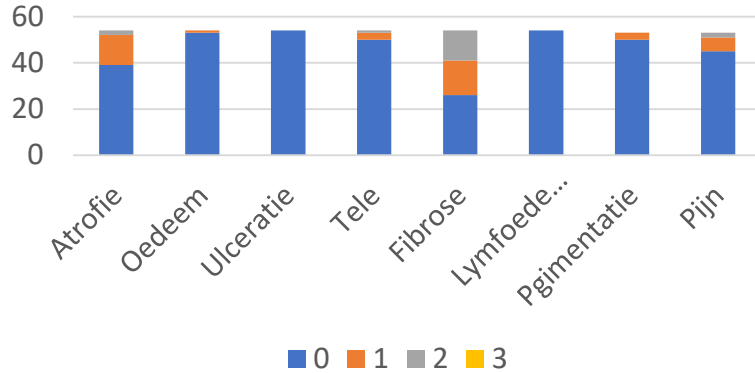
- Herval (n=4)
 - Lokaal (n=2 ; 2%)
 - 1 in field (LR superomediaal met huidM+ en N+)
 - 1 out of field (LR superomediaal - initieel superolateraal)
 - M+ (n=2 ; 2%)
 - nieuwe contralaterale tumor (n=1)
- Overleving
 - Overleden (n=7 ; 8%)
 - Follow-up
 - Nog actieve opvolging borstkliniek (n=66 ; 72%)
 - Follow-up stopgezet (n=18 ; 20%)

Resultaten – Hormonale therapie

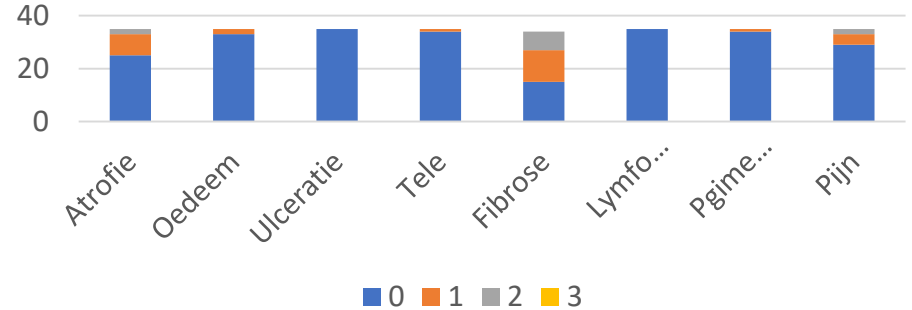
- **Hormonale therapie**
 - Nog actieve inname n=73 79%
 - Vroegtijdig stopgezet n=12 13%
 - Geen indicatie n=7 8%

Resultaten – Cosmetiek

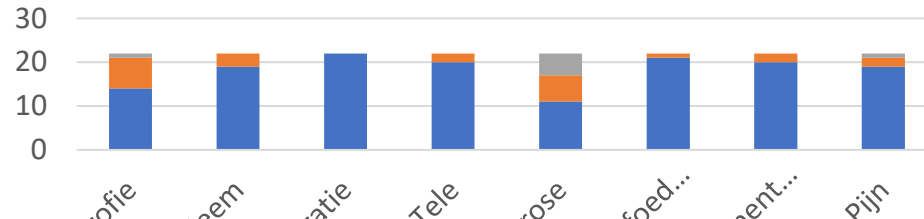
Follow up 1 (n=54)



Follow up 2 (n=35)



Follow up 3 (n=21)

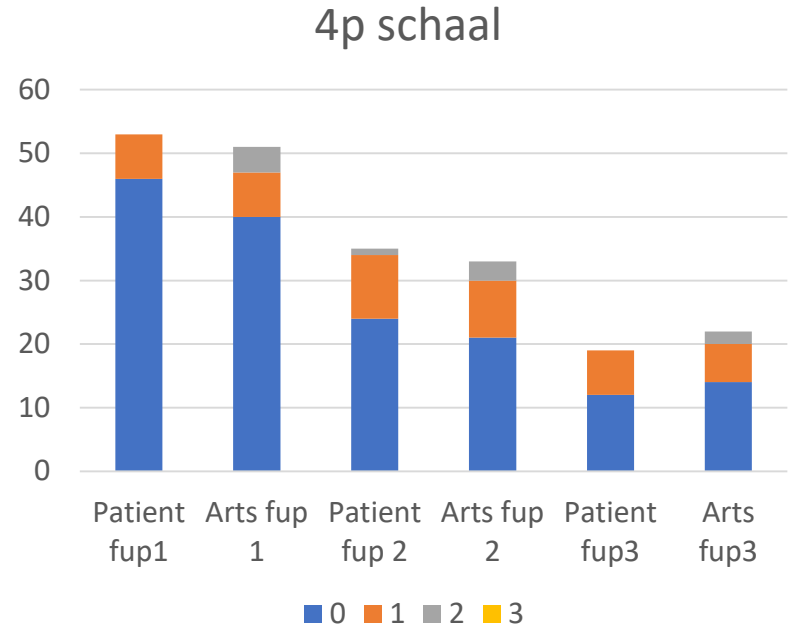


Resultaten – Cosmetiek

- 4puntenschaal

- patient reported
- physician reported

- 0 = Excellent resultaat. Geen zichtbare behandelingssequellen op het eerste zicht.
- 1 = Goed resultaat. Minimale veranderingen.
- 2 = Redelijk resultaat. De behandelde borst is anders, doch niet volledig gedistordeerd.
- 3 = Ongunstig resultaat. De behandelde borst is ernstig gedistordeerd.



Conclusies

- Data (N+, LR) consistent met literatuur
- Te weinig cosmetiek data voor verdere analyse
- **STOP** registratiestudie
 - Resultaten -> abstract congres
- Verdere analyse lopende
 - bestraald volume vgl met APO bevindingen (Phd Redouane Oulkadi)
 - Opstart ULTIMO studie (Dr. Melanie Machiels)

Bedankt!

