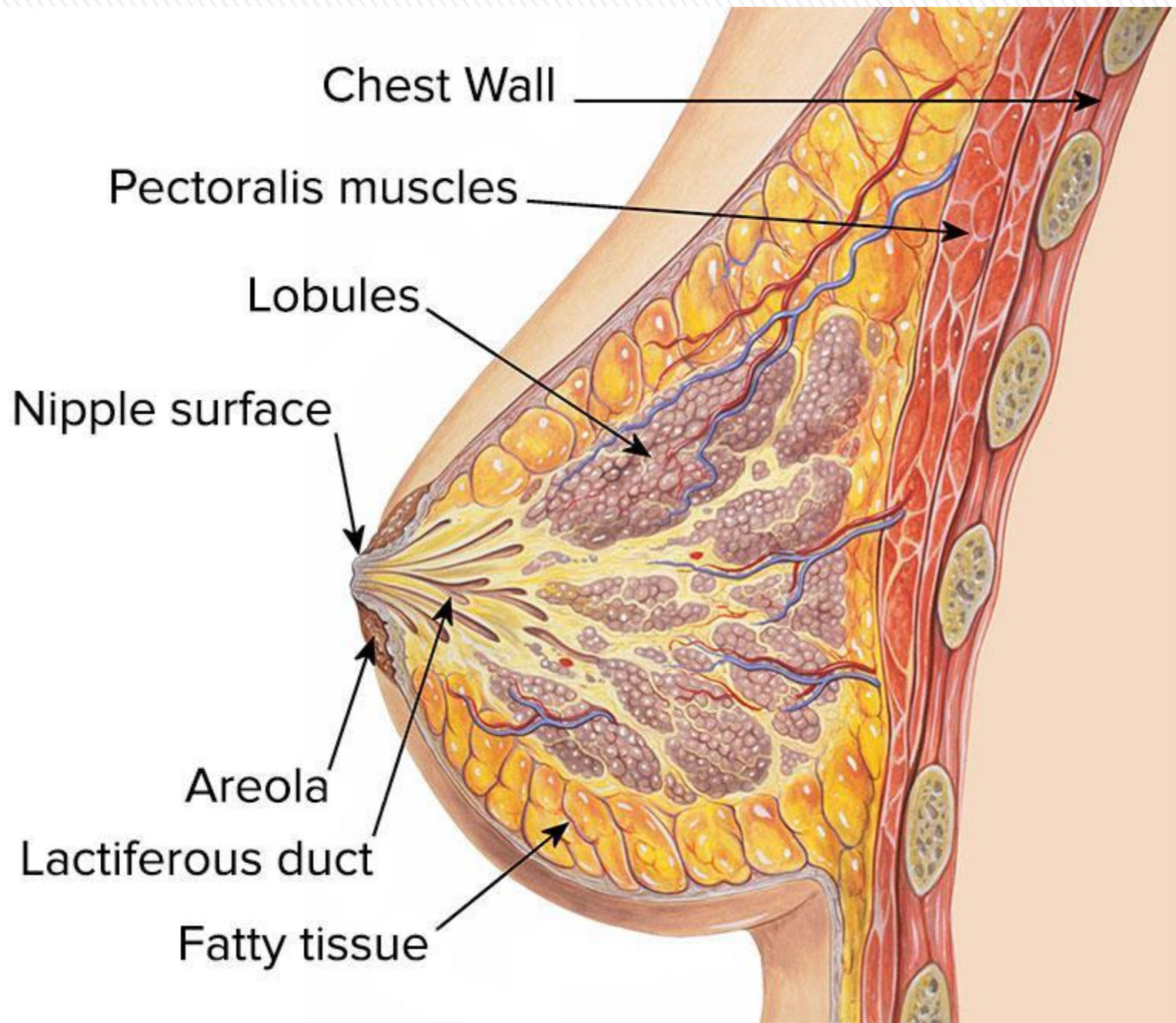




strålebehandling ved tidlig brystkreft

ingvil mjaaland
31. Januar 2020



brystkreft



- hyppigste kreftform blant kvinner over hele verden
- >1.7 million nye tilfeller pr år
norge: 3596 (28 menn) nye tilfeller i 2018
>200 flere enn i 2016
- betydelig økt overlevelse siste år
- 2018: 90.4% av alle pasienter i live etter 5 år
- prevalens/overlevende: 49 344 i 2018



Strålebehandling ved tidlig brystkreft

- Historien bak
- Dagens standard
- ESTRO guidelines

Inntegning av målvolum ved **lokoregional**
strålebehandling

Inntegning av målvolum etter **rekonstruksjon**

- Studieprotokoller



Strålebehandling ved tidlig brystkreft

- Historien bak
- Dagens standard
- ESTRO guidelines

Inntegning av målvolum ved lokoregional strålebehandling

Inntegning av målvolum etter rekonstruksjon

- Studieprotokoller

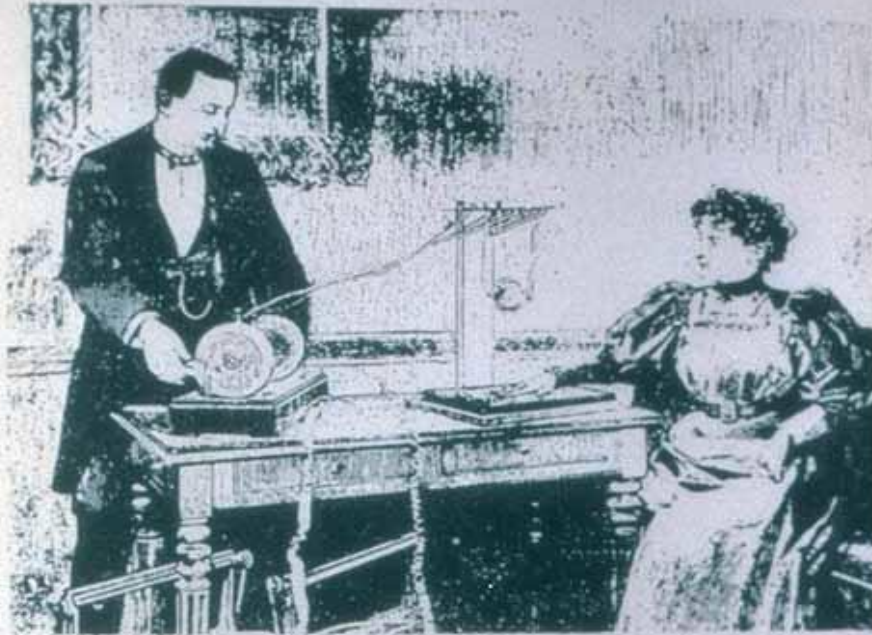




Wilhelm Conrad Roentgen
22. Desember 1895
i Würzburg:
X Rays



WONDERFUL NEW RAY
SEES THROUGH HAND!



X-Ray Studio . . .

110 East Twenty-Sixty Street,

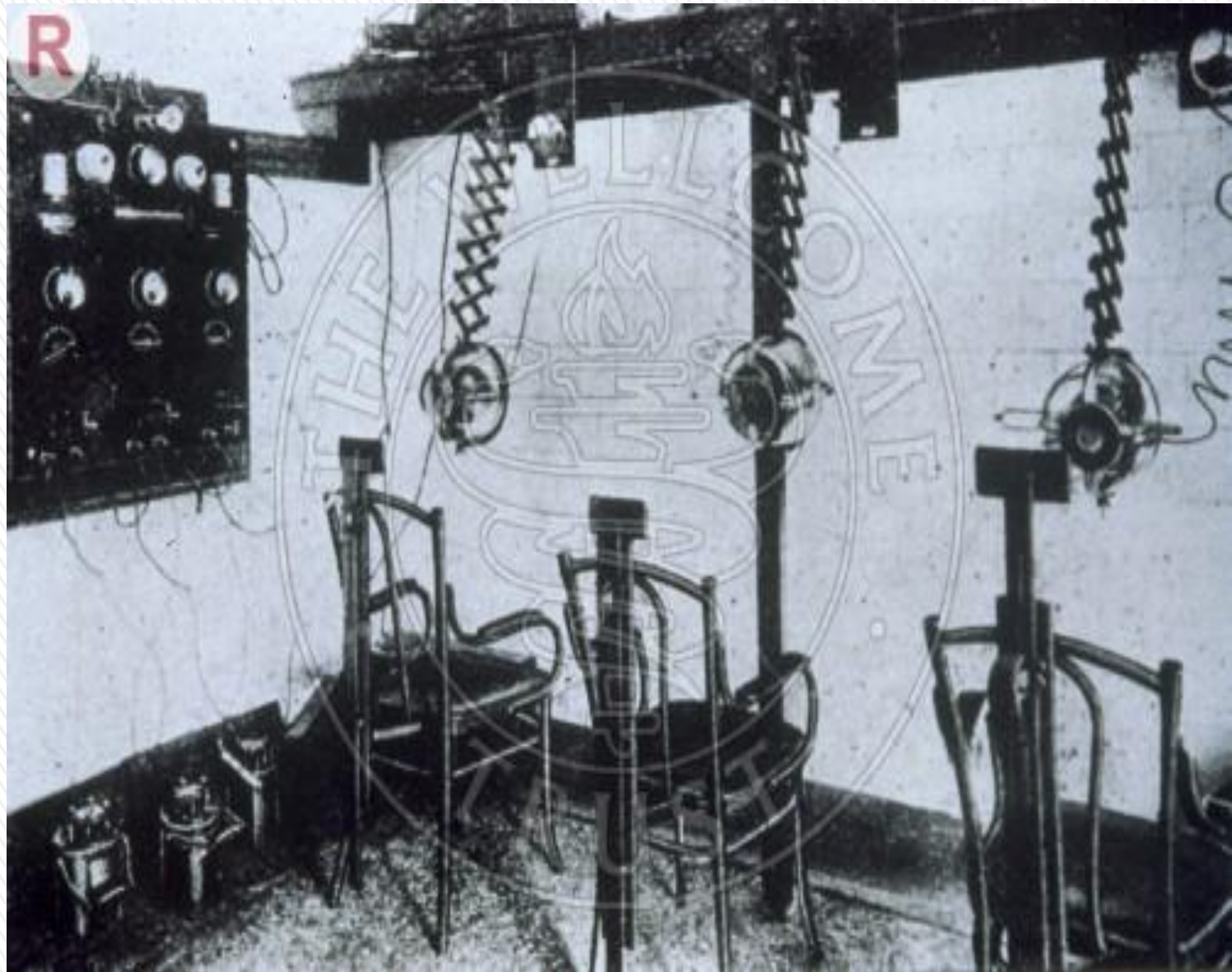
....New York C



"Would you like to have your picture taken?"



A popular studio, about 1900



X-actly So!

The Roentgen Rays, the Roentgen Rays,
What is this craze?
The town's ablaze
With the new phase
Of X-ray's ways.

I'm full of daze,
Shock and amaze;
For nowadays
I hear they'll gaze
Thro' cloak and gown—and even stays,
These naughty, naughty Roentgen Rays.

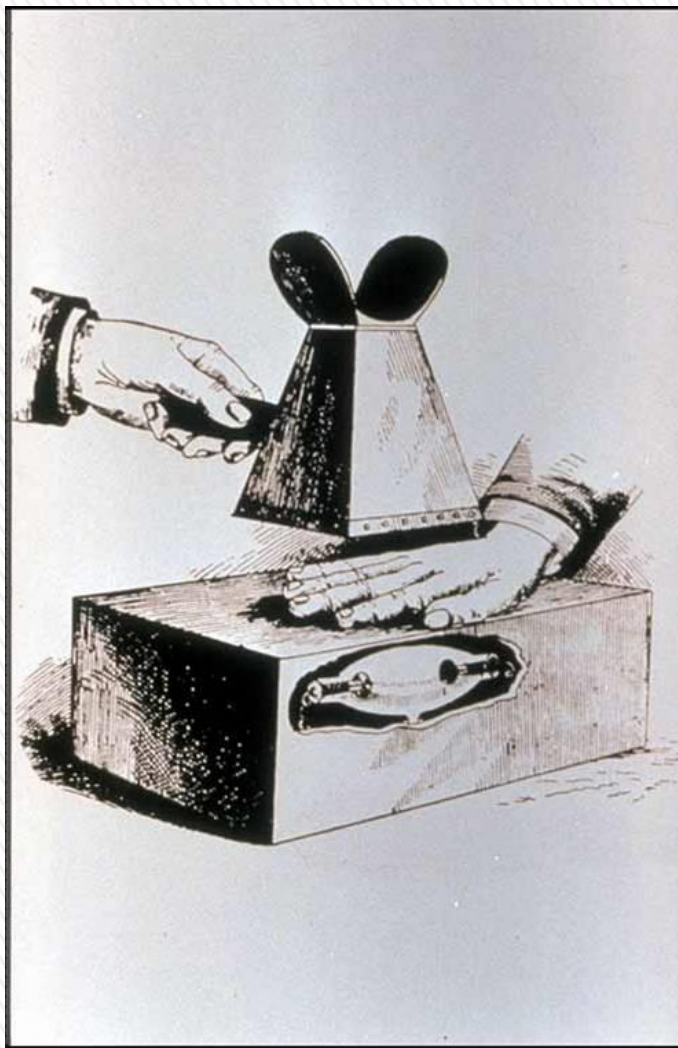
(WILHELMA, in *Photograp*



Fantastiske stråler

- Diagnostikk
- For moro skyld (i dag: drop-in MR!)
- Behandling av ulike tilstander:
 - angina
 - hodelus
 - vonde skuldre og hæler
 - magesår
 - kreftsvulster





Radiologer hadde ikke grunnlag for å anta at strålene kunne være skadelige for friskt vev

De brukte sine egne hender for å vurdere hudreaksjoner i relasjon til stråledose

Emil Grubbe >

strålebehandling og effekter på normalt vev

fibrosis of skin and lung, hypertelangiectasy, pneumonitis, lymphedema, osteonecrosis

heart related morbidity/mortality - excess risk observed for patients with left sided breast cancer-

HR 1.44 after >10 years FU (SEER)

secondary cancer

stråleterapi ble «umoderne» i behandling av tidlig
brystkreft

mer skade enn nytte?



Stråleterapi ved tidlig brystkreft

Andel kvinner som fikk stråleterapi som
del av primærbehandling:

- 1972: 28 %
- **1982: 17 %**
- 1992: 35 %
 - SEER 1998 (Surveillance, Epidemiology and End Results; NCI)
- I dag: ca 65-70 %



Stråleterapi ved tidlig brystkreft

Hvorfor skal vi gi strålebehandling
som del av primærbehandlingen ved
tidlig brystkreft?

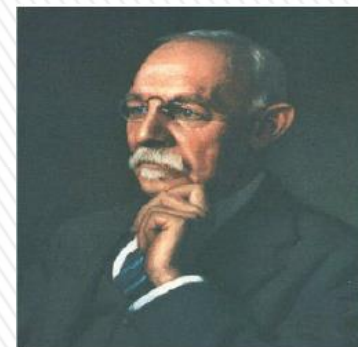
Hvem trenger strålebehandling?



Hvorfor trenger brystkreftpasienter stråleterapi?

lokal kontroll? overlevelse?

» Hypothesis of Halsted:
optimal locoregional control has an
impact on overall survival



William Halsted (1852-1922)

» Systemic hypothesis, B.Fisher:
local control has little or no
impact on overall survival



EBCTCG (Oxford): oppdaterte analyser av randomiserte studier
for behandling av tidlig brystkreft hvert 5. år, siden 1983

Lokal kontroll?

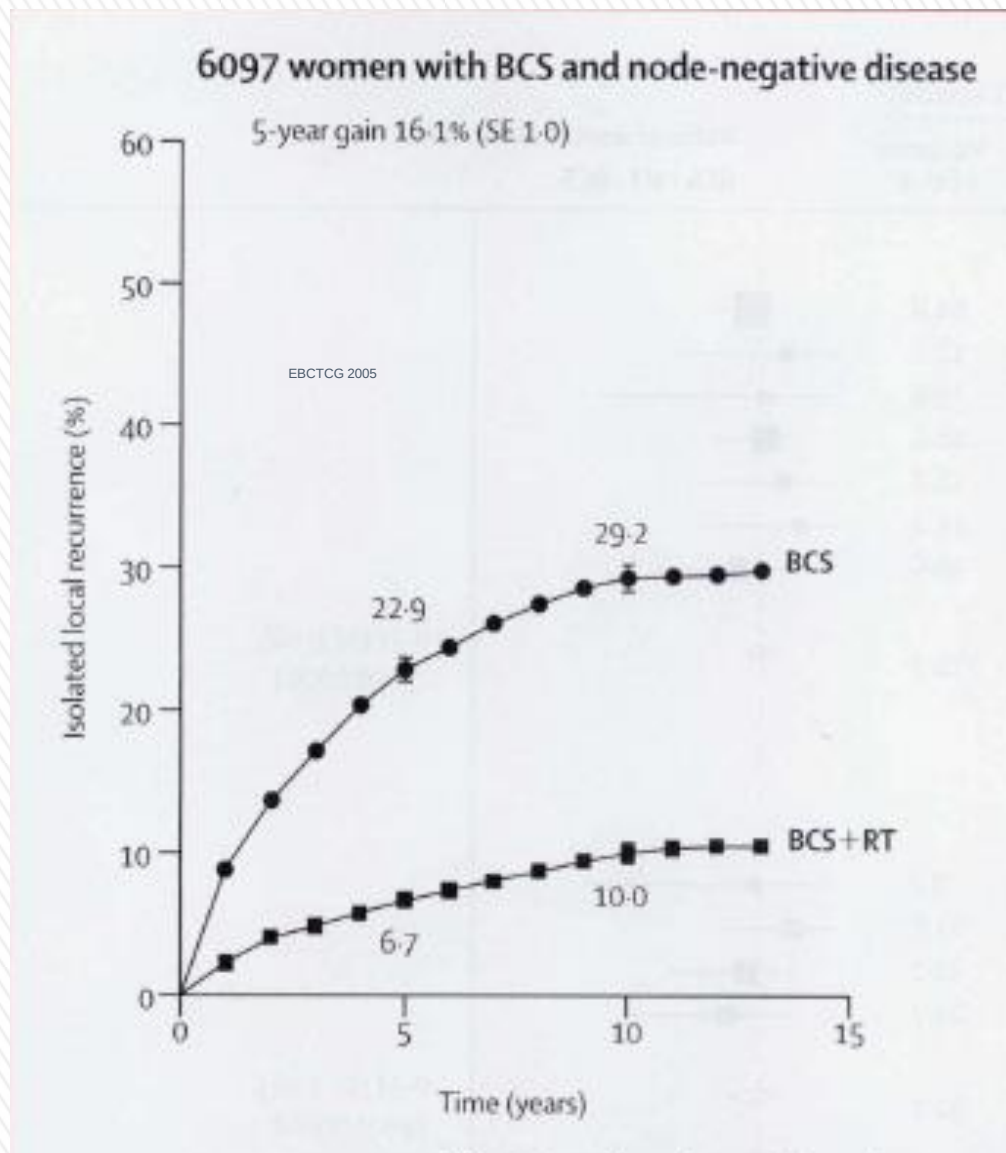


Stråleterapi ved tidlig brystkreft

lokalt tilbakefall

- Significant risk reduction in all patients
- Becomes evident within the first 2 years after treatment
- Same relative (proportional) risk reduction in all patients; ca 2/3
- Absolute risk reduction dependent on stage, prognostic factors

Effekt av stråleterapi etter brystkonserverende operasjon - lokalt tilbakefall



lokalt tilbakefall -risikofaktorer-

- Ung alder (<40)
- DCIS i tilknytning til invasiv tumor
- lav differensieringsgrad: kun de første 5 årene

Ref: Vrieling et al JAMA Oncol. 2017 Jan 1;3 (1): 42-48

Svært lang oppfølging viser kontinuerlig
økt risiko for lokalt tilbakefall

Ref: Laurberg T, Radiother Oncol. 2016 Jul;120 (1): 98-106)
H. Bartelink: Radiother and Oncol, 121 (2016) 348-356



Effekt av tilleggssdose- boost- mot primærtumorområdet

Høyest risiko for tilbakefall, om lag 3/4,
i primærtumorområdet

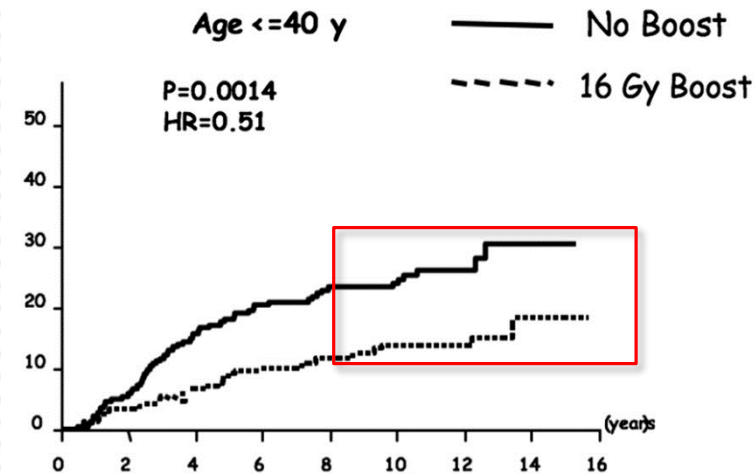
Boost: betydelig redusert risiko for tilbakefall

Tydeligst hos pasienter < 40 år

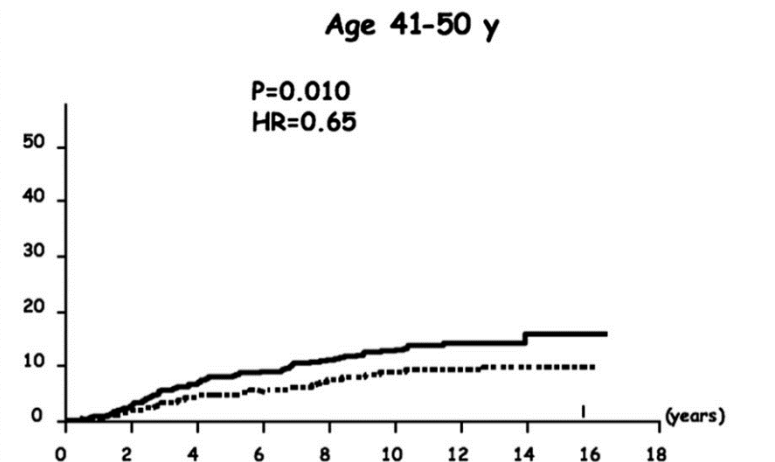
Ingen effekt på overlevelse etter lang tids
(20 år) oppfølging

Økt risiko for fibrose og dårligere kosmetisk
utkomme

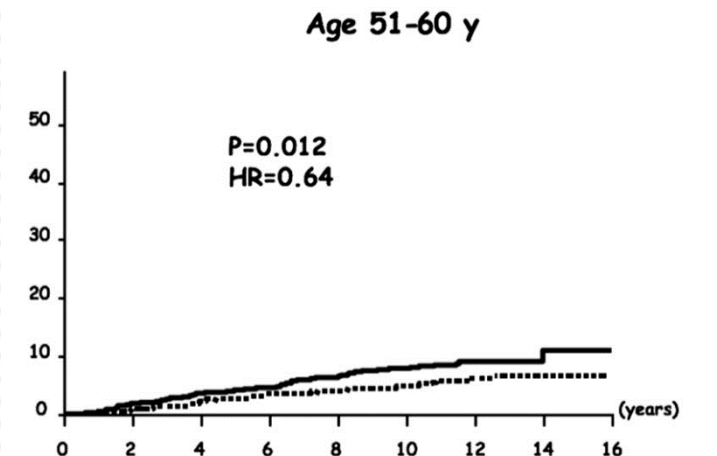
Cumulative incidence of ipsilateral breast cancer recurrence according to age, effekt av boost



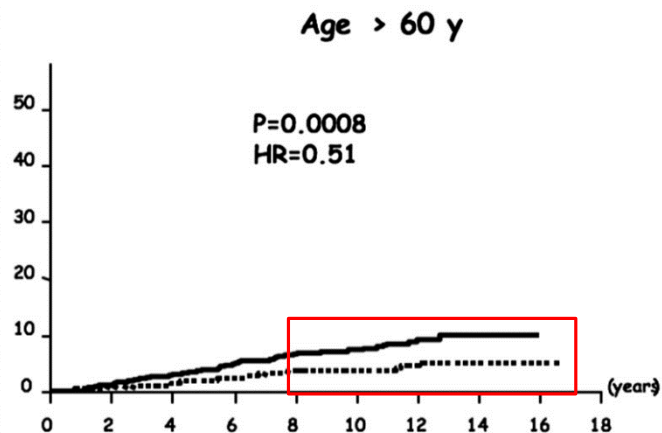
O	N	Number of patients at risk :								
57	228	193	160	140	115	86	37	9	—	CR No Boost
30	221	186	162	137	127	97	44	10	- - -	CR 16 Gy



O	N	Number of patients at risk :								
84	665	595	518	464	417	287	142	29	—	CR No Boost
56	669	606	540	472	423	287	129	33	- - -	CR 16 Gy



O	N	Number of patients at risk :								
75	943	859	776	703	625	425	187	29	—	CR No Boost
44	860	787	720	644	566	373	165	35	- - -	CR 16 Gy



O	N	Number of patients at risk :								
62	821	750	662	590	516	348	159	32	—	CR No Boost
35	911	829	742	669	577	391	165	31	- - -	CR 16 Gy

lokalt tilbakefall- indikasjon for boost i dag?

- Screening, bedre og tidligere **diagnostikk** & økt **bevissthet** i befolkningen:
 - endret pasientpopulasjon
 - flere små, HR+, lavgradige tumores
- Bedre lokal behandling
 - betydelig redusert risiko for lokalt tilbakefall**

I dag: 1-3% etter 5 år ved rt bryst/N0 etter BCT
obs: risiko for tilbakefall kontinuerlig opp til 20 år

Boost forbeholdt høyrisiko pasienter (Poortmans)
Kan utelates hos pasienter > 60 år (Bartelink)

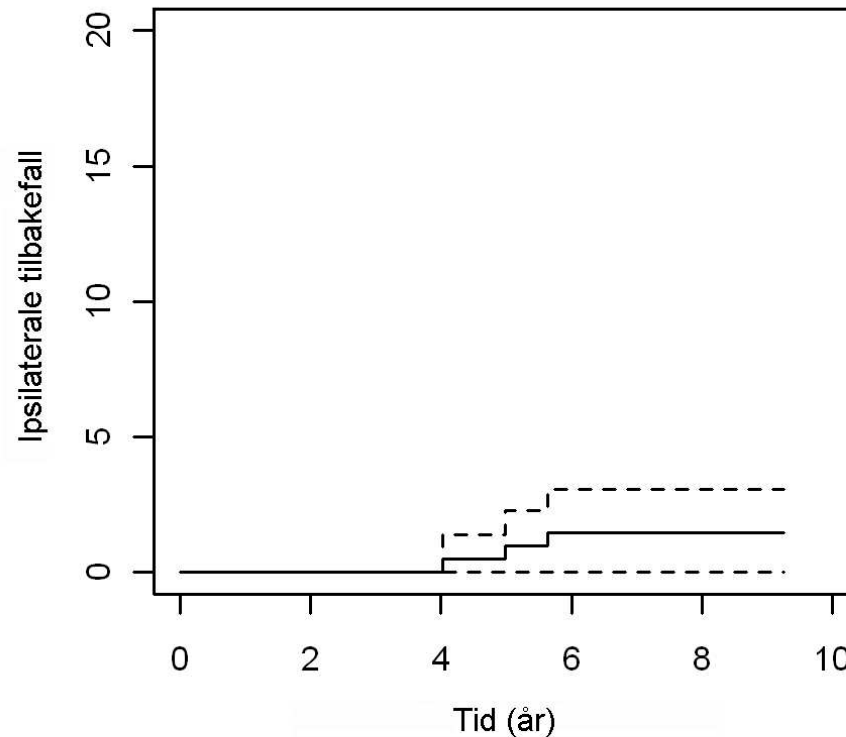


lokalt tilbakefall

svært lav risiko etter brystbevarende kirurgi og rt mot
bryst med moderne diagnostikk og kirurgi

Local relapse
1.4%, 8 år

Results from
Stavanger



N	222	217	211	203	100	0
IT	0	0	1	3	3	3

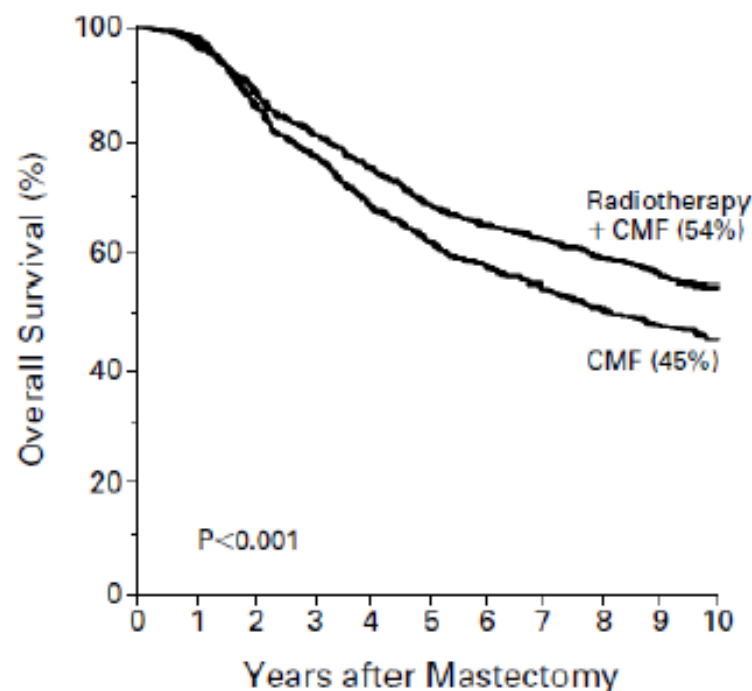
Residiv og overlevelse etter brystbevarende behandling av brystkreft
I Mjaaland R M Segers † K I Dybvik O Bjerkeset J T Kvaløy R Heikkilä
Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130:370-4

Overlevelse?



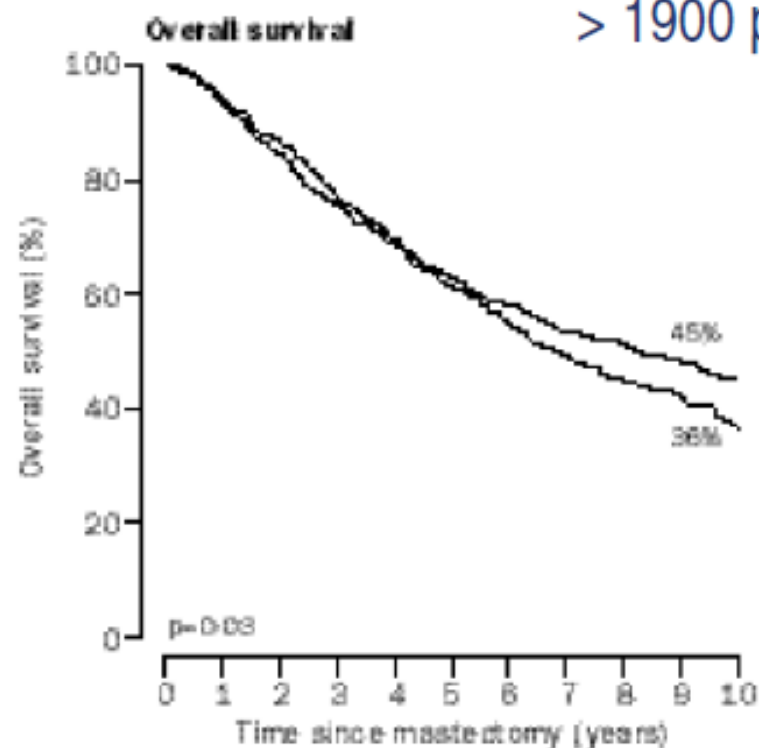
Danish trials - Overgaard NEJM 1997 & Lancet 1999: RT does influence OS !

DBCG 82b, pre-menopausal
> 1700 pts



Radiotherapy + CMF	852	755	641	555	392	188
CMF	856	738	687	494	329	163

DBCG 82c, post-menopausal
> 1900 pts



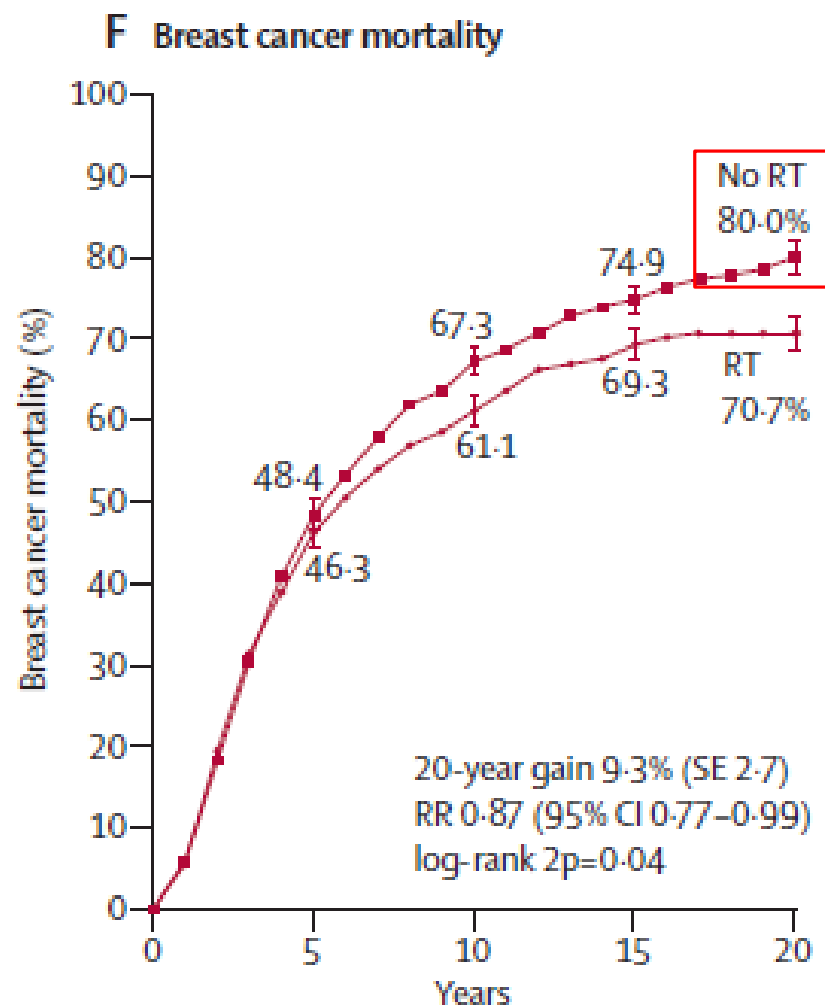
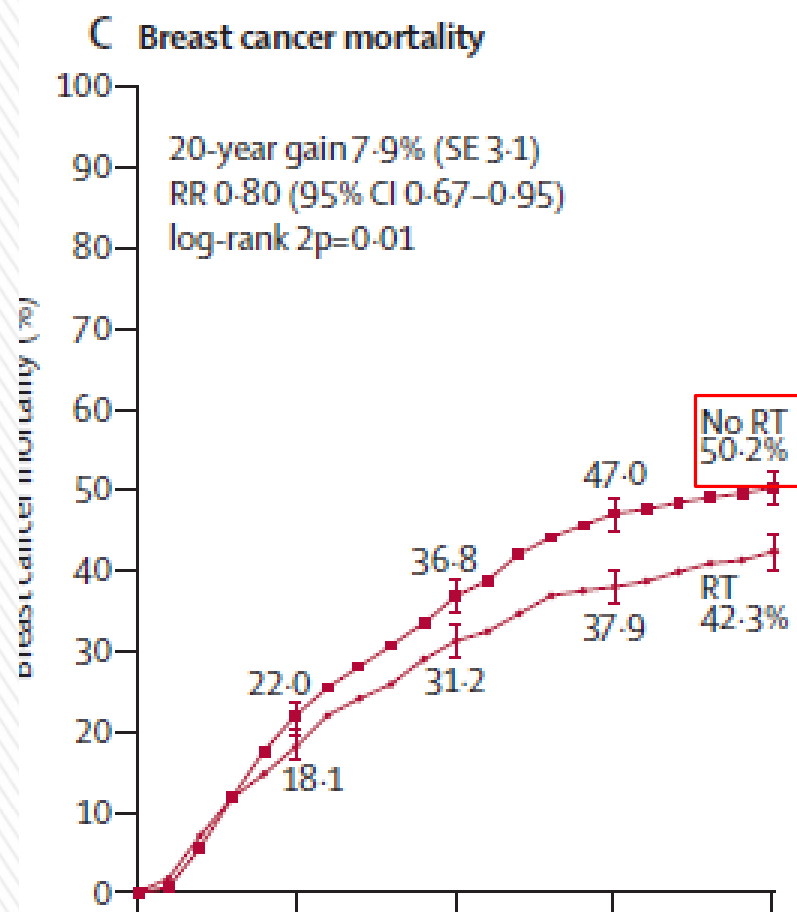
Patients at risk

Radiotherapy plus tamoxifen	686	580	469	358	265	175
Tamoxifen only	689	568	479	378	251	136

1314 pN1-3 women with Mast+AD

1772 pN4+ women with Mast+AD

22 trials; 1964-86



Stråleterapi ved tidlig brystkreft totaloverlevelse

- Significant risk reduction in all patients
- No effect on breast cancer mortality the first 2-3 years post treatment
- Thereafter risk reduction (rel) of ca 13.2% per year
- Also in women with 1-3 pos nodes after mastectomy and axillary dissection; RR 0.80

*Preventing four local relapses five years post
treatment means one life saved after 15 years*

4 : 1



Postoperativ strålebehandling ved tidlig brystkreft

Reduserer risiko for lokalt/lokoregionalt
tilbakefall

Øker totaloverlevelse

Mål: rett behandling til rett tid til rett
pasient, som ikke skader; forbundet med
lave kostnader for pasient og samfunn >

Betydelig forbedring av behandlingsresultater siste 10-år

- Endret pasientpopulasjon: screening, public awareness: flere lavrisikopasienter
- Mer nøyaktig radiologi og patologi, tverrfaglig samarbeid, MDT
- Bedre kirurgi
- Bedre stråleterapi
- Bedre systemterapi



Økt andel **langtidsoverlevende**
Større fokus på **senfølger**
Kost - nytte vurdering



Fokus på senfølger -stråleterapiidilemma-



PTV dekket av
95% isodosen

God dosedekning til målvolumet (CTV), MEN høy hjertedose
ELLER
akseptabel hjertedose MEN dårligere dosedekning til CTV



Utvikling av teknikker som reduserer stråledosen til hjertet



pustekontrollert
strålebehandling
i dyp innpust
-gating-



Gating



St. Peter med nøkkel til himmelporten

- Gate = port
- Åpne/lukke for stråling når på forhånd definerte forutsetninger er tilstede
- eks. EKG-styrt, pustestyrt...



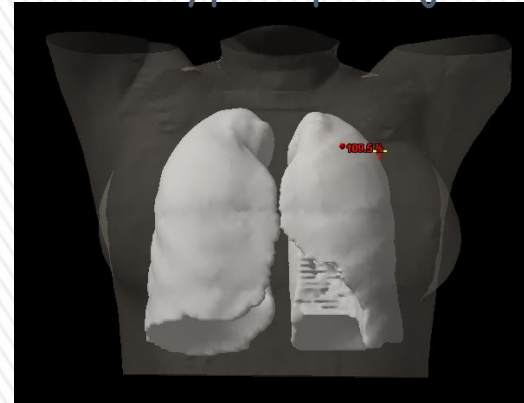
Respirasjonsgating - brystkreft dyp inspirasjon

Fri pust

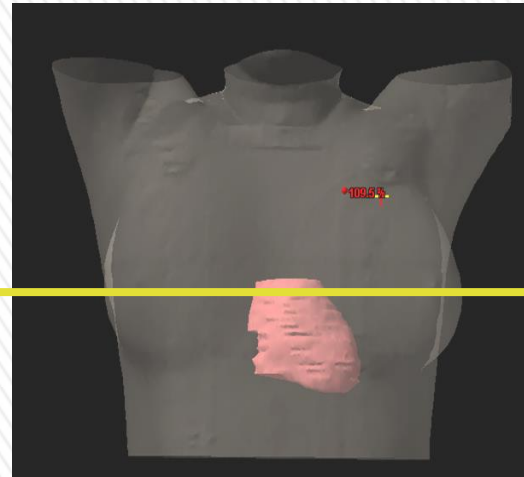
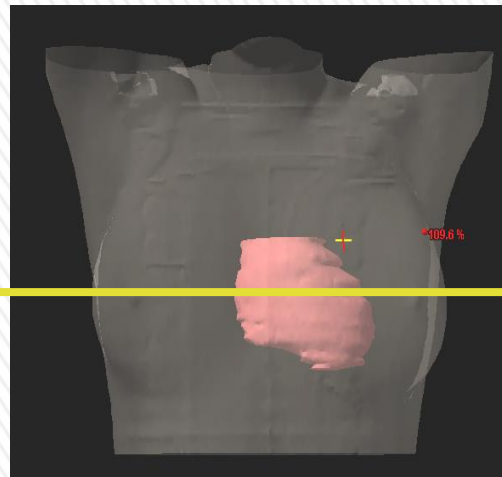


Volum: 1479 cm³

Dyp inspirasjon



Volum: 3783 cm³

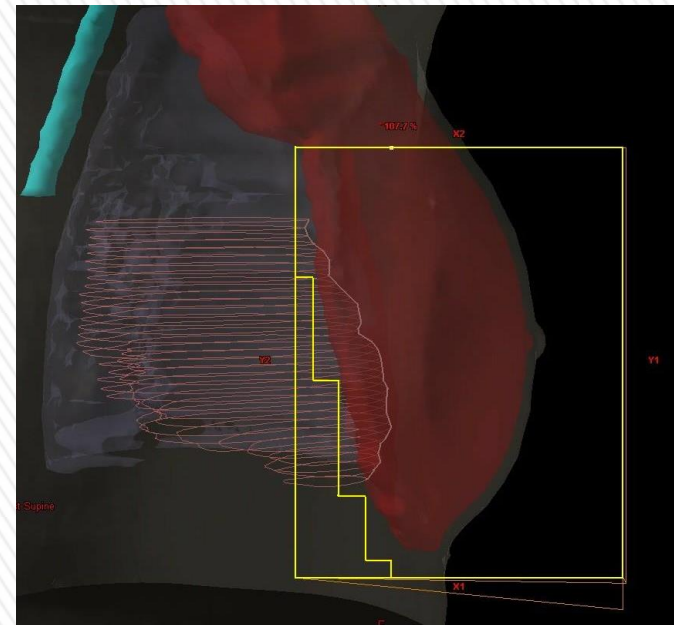
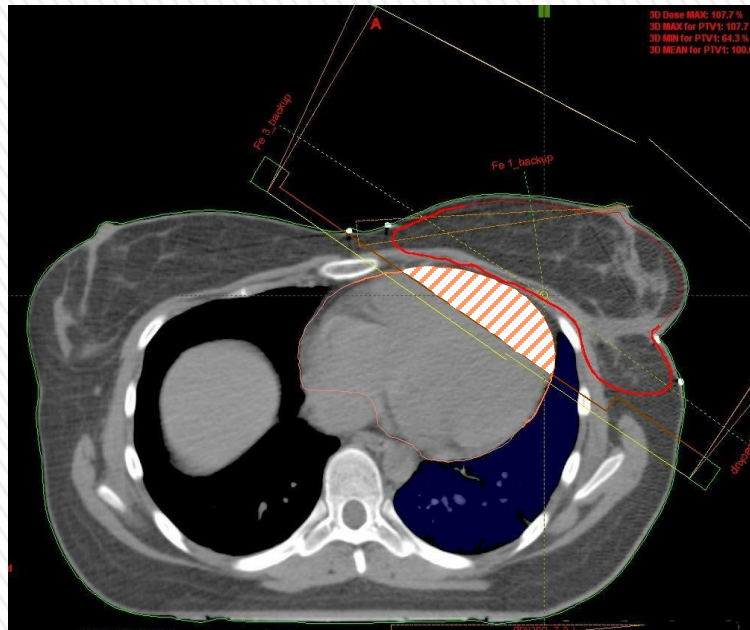


- lungene utvides og hjertet forflyttes kaudalt og dorsalt

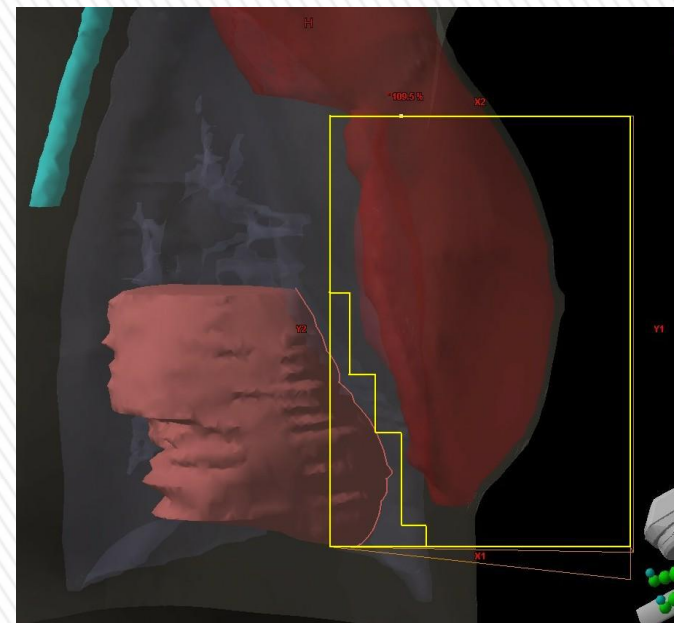
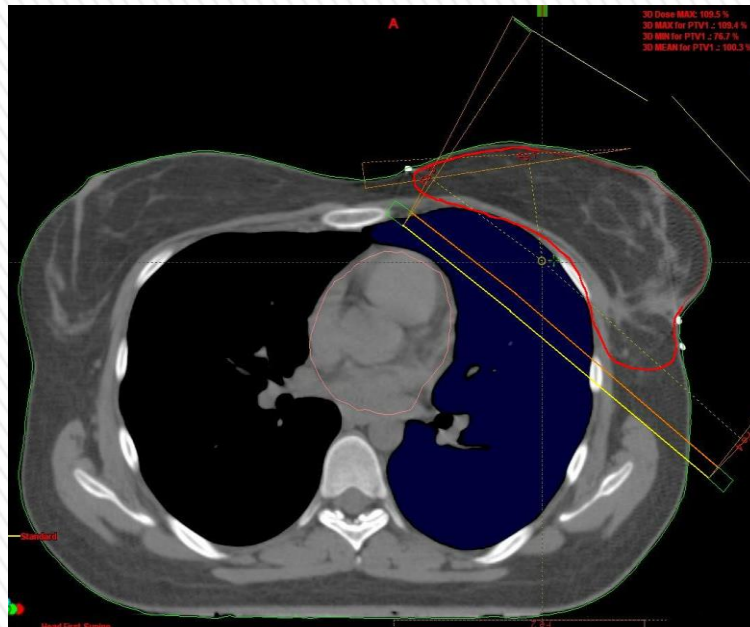


Målvolumet (PTV) er i begge tilfeller dekket av ønsket dose

Fri pust



Dyp inspirasjon



Pustestyrte strålebehandling i dyp inspirasjon fører til
betydelig **redusert stråledose til hjertet og til samsidig
lunge**, uten at man må godta lavere dosedekning til
målvolumet

Acta Oncologica, 2011; 50: 42–50

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage

JOHAN VIKSTRÖM, MARI H. B. HJELSTUEN, INGVIL MJAALAND &
KJELL IVAR DYBVIK

Department of Radiotherapy, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway
Acta Oncologica, 2012; 51: 333–344

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

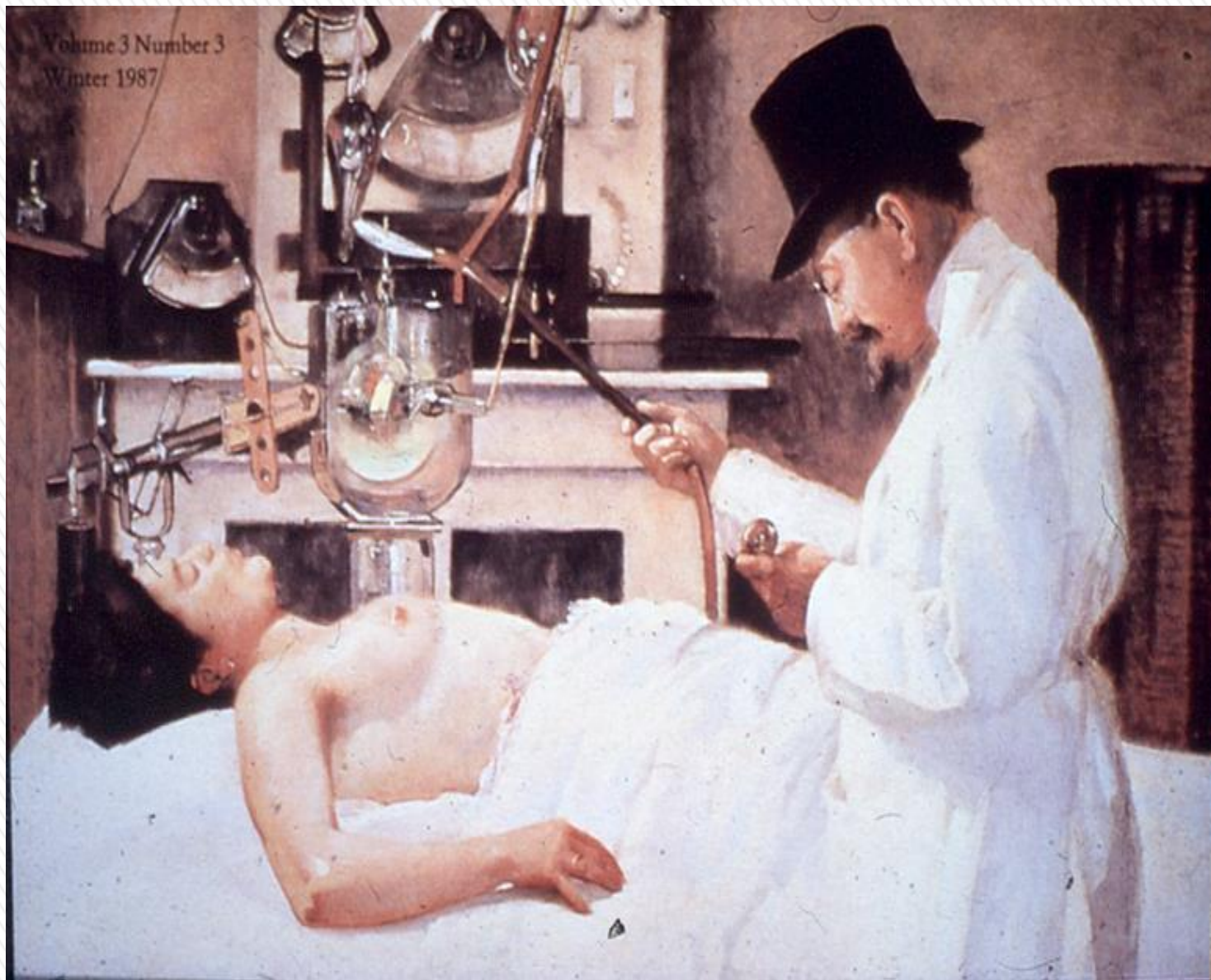
Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk

MARI H. B. HJELSTUEN, INGVIL MJAALAND, JOHAN VIKSTRÖM &
KJELL IVAR DYBVIK

Department of Hematology and Oncology, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway



Vi ser altså at ting endrer seg....



et landskap i endring >>>

flere lavrisikopasienter
fokus på seneffekter
deeskalering av behandling

- **Surgery**

- Breast conserving therapy replacing mastectomy
- SN replacing ALND

- **Radiotherapy**

- Hypofractionation- lower doses, shorter treatment courses
- Smaller volumes, partial breast irradiation
- Omission of radiotherapy in some patients
- Genetic profiles for predicting response



Fjerning av bryst
og muskulatur



Fjerning av bryst



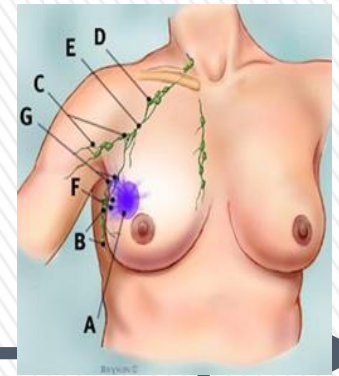
1980

Brystbevarende
kirurgi



1990

Vaktpost-
lymfeknute-teknikk



2000



Breast conserving therapy vs mastectomy: no difference in overall survival

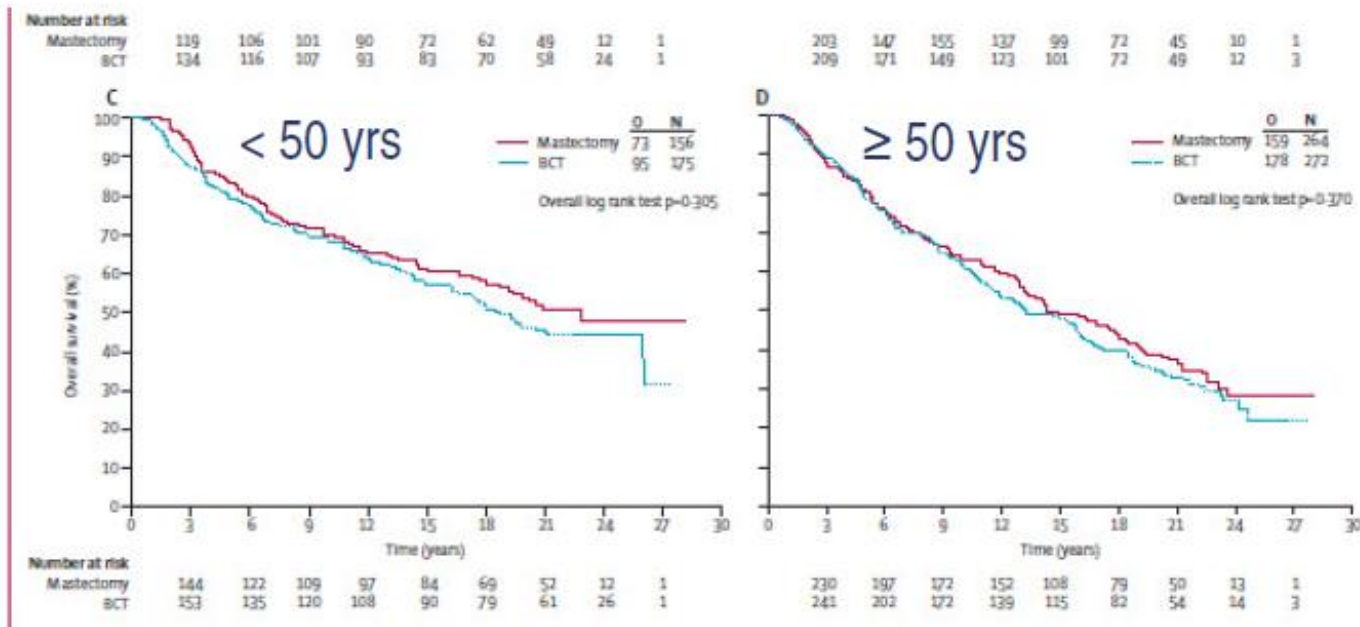


Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial

Saskia Litère, Gustavo Werutsky, Ian S Fentiman, Emiel Rutgers, Marie-Rose Christiaens, Erik Van Limbergen, Margreet H A Baaijens, Jan Bogaerts, Harry Bartelink

Lancet Oncol 2012; 13: 412-19

No difference in OS



Behandling av lymfeknuteregionene

vaktpostlymfeknutediagnostikk (SN) erstatter
aksilledisseksjon (ALND)

**Meget lav risiko for lokoregionale residiv ved
moderne behandling**

**Behandling ved N+: ALND -> SN med RT ->
bare SN**

- **AMAROS: SN+ -> ALND vs SN/RT** (bct og mastektomi)
 - Residiv i axillære LK: 1.19% vs 0.43% etter 5 år
 - RT like effektivt som ALND, lavere risiko for lymfødem
- **ACOSOG Z0011: ALND vs SN alene** (bct med rt mot bryst)
- Ingen palpable LK og ≤ 2 +LK ved SN
 - Lokoregionale residiv 2.5 hhv 3.6% etter 5 år
 - Ingen forskjell i overlevelse/LR etter 10 år

JAMA 2011/2017
Giuliano AE;
318(10):918-926

et landskap i endring
flere lavrisikopasienter
fokus på seneffekter
deeskalering av behandling



- **Surgery**
 - Breast conserving therapy replacing mastectomy
 - SN replacing ALND
- **Radiotherapy**
 - Hypofractionation- lower doses, shorter treatment courses
 - Smaller volumes, **partial breast irradiation**
 - **Omission** of radiotherapy after bct in some patients
 - **Genetic profiles** for predicting response

Strålebehandling ved tidlig brystkreft

- Historien bak
- Dagens standard, state of the art
- ESTRO guidelines

Inntegning av målvolum ved lokoregional strålebehandling

Inntegning av målvolum etter rekonstruksjon

- Studieprotokoller



Hvem skal ha strålebehandling?

om lag 70% bare bryst, delbryst eller
brystvegg: pN0

om lag 30% lokoregional
pN+/lokalavansert



Etter brystbevarende kirurgi -de fleste-

Helbryst (pN0/mic):

2.67 Gy x 15 (3 uker)

Delbryst til lavrisikopasienter >60 år

2.67 Gy x 15 (3 uker)

Boost (området for ca 3/4 av residivene)

pas <40 (50) år

ikke fritt fjernet

sekvensiell: 2 Gy x 8 eller simultan

integrert boost, SIB

Regionale lymfeknutestasjoner*

(ved pN+/lokalavansert):

2 Gy x 25 (5 uker)

2.67 Gy x 15 (3 uker), Skagenstudien



*nivå 1 og 2 kun ved perinodulær vekst eller fjernet <8 lymfeknuter ved ALND

*IMN? praktiseres ulikt

Etter mastektomi -noen-

- **Brystvegg:**
ved pN0 og **pos res** rand
 - 2.67 Gy x 15 (3 uker)
- **Brystvegg med lokoregionale LK:**
ved pN+/lokalavansert
 - 2 Gy x 25 (5 uker)
 - 2.67 Gy x 15 (3 uker), Skagenstudien

Behov for strålebehandling ikke alltid mulig å
forutse ved primæringrepet

Når skal strålebehandlingen starte?

- Pasienter som ikke skal ha kjemoterapi:
oppstart 6 - 8 uker etter siste kirurgiske inngrep
- Pasienter som skal ha kjemoterapi:
oppstart 3-4 uker etter siste kur
- Lokalavansert/neoadjuvant behandling:
oppstart innen 6 uker etter kirurgi

Herceptin/Perjeta/endokrin behandling kan gis samtidig med strålebehandling

Kjemoterapi gis ikke samtidig med strålebehandling



Strålebehandling ved tidlig brystkreft

- Historien bak
- Dagens standard
- ESTRO guidelines

Inntegning av målvolum ved **lokoregional** strålebehandling

Inntegning av målvolum etter **rekonstruksjon**

- Studieprotokoller



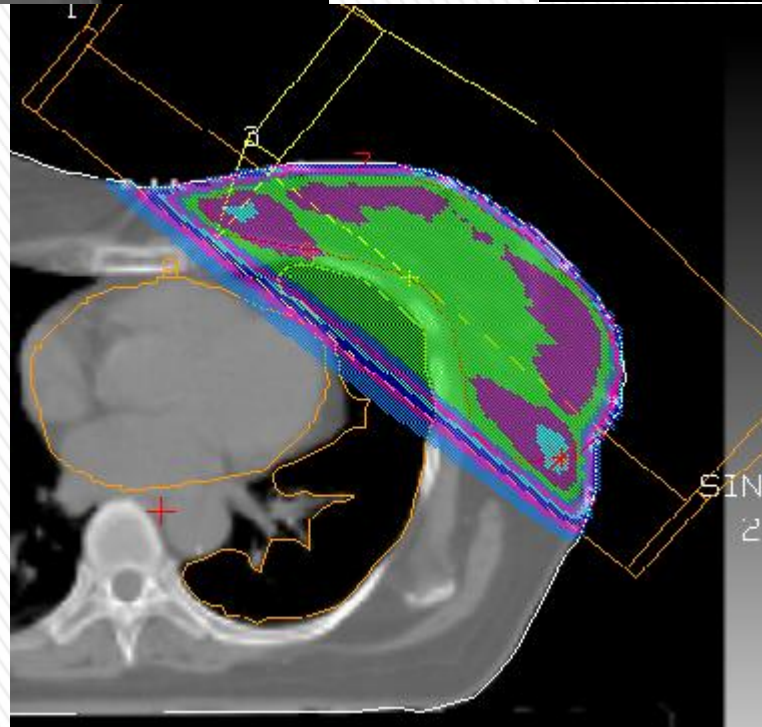
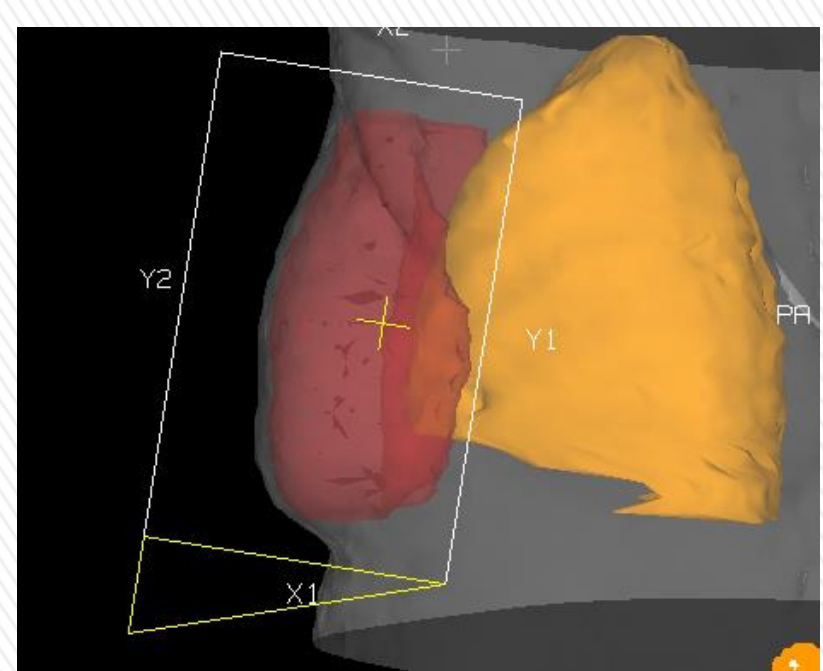
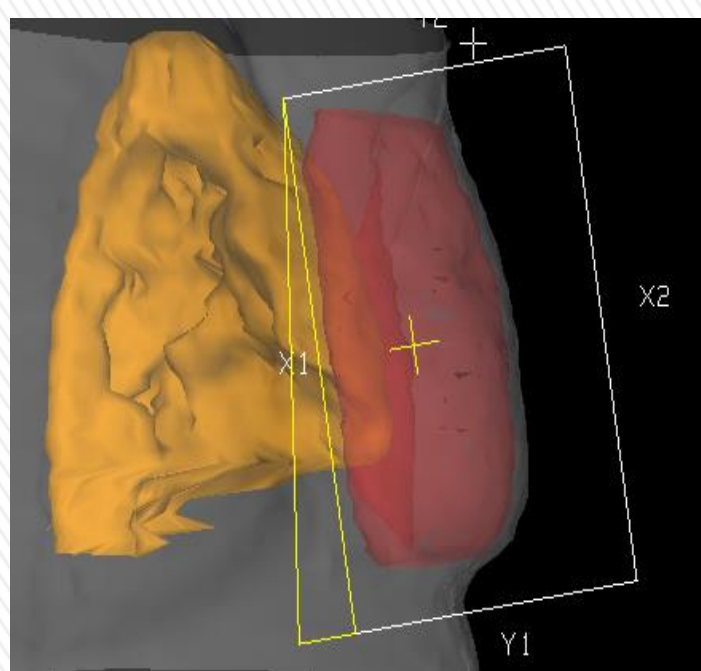
Planlegging av stråleterapi

Tidligere: 2D planlegging, enkel, standardisert
landemerker i skjelettet, palpabelt brystvev,
lufttholdig lungevev

I dag: 3D planlegging, komplisert, individualisert
visualisering av bløtvev og kar

- økt dose til målvolum -> økt effekt
- redusert dose til friskt vev-> mindre bivirkninger/senskader
- Bedre kosmetisk utkomme





bedre kvalitet
med 3D
doseplanlegging



Planlegging av stråleterapi

Svakeste ledd i kjeden:

- Inntegning av målvolum (leger)
- Mange steder fortsatt basert på landemerker i skjelettet osv, som ved 2D planlegging
- Sofistikert, individualisert 3D planlegging krever individualisert inntegning av målvolum
- I Norge: gradvis innføring av ESTRO guidelines siden 2015



Planlegging av stråleterapi

- Økende krav til nøyaktig beregning av stråledose til risikoorgan og til målvolum
- Økende krav til reproduserbarhet
 - Land
 - Avdelinger
 - Onkologer
- Individualisert inntegning av målvolum basert på **felles** retningslinjer

ESTRO guidelines



ESTRO consensus on RT volumes in breast cancer

Radiotherapy and Oncology 114 (2015) 3–10



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



ESTRO consensus guidelines

ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer



Birgitte V. Offersen^{a,*}, Liesbeth J. Boersma^b, Carine Kirkove^c, Sandra Hol^d, Marianne C. Aznar^e, Albert Biete Sola^f, Youlia M. Kirova^g, Jean-Philippe Pignol^h, Vincent Remouchampsⁱ, Karolien Verhoeven^j, Caroline Weltens^j, Meritxell Arenas^k, Dorota Gabrys^l, Neil Kopek^m, Mechthild Krauseⁿ, Dan Lundstedt^o, Tanja Marinko^p, Angel Montero^q, John Yarnold^r, Philip Poortmans^s

Acknowledgements: The authors thank the following persons, listed alphabetically, for their input and the fruitful discussions we had while preparing these consensus guidelines:.....Mjaaland Ingvil (Stavanger, Norway).....



De største endringer

- Benevnelse
- CTV_n *
 - Elektiv inntegning av regionale lymfeknuteregioner
 - CTV_n_L1-4/interpect (Rotter) og IMN_n
 - Periklavikulærområdet defineres som Ln4 for å reflektere en kontinuitet i drenasjen
- CTV_p *
 - Gjenværende bryst
 - Thoraxvegg

*n= nodes

*p= primary



De største endringer

- målvolumet defineres ut fra forløpet av de store venene med 5 mm margin
- iv kontrast ved trening, ikke rutinemessig
- kraniale grense beliggende lenger kaudalt enn ved 2D planlegging
- dosering: 2 Gy x 25/2,67 Gy x 15 til hele volumet, med begrensning for dosen til regionale lymfeknuter (plexus)

Dette blir vanskelig.....

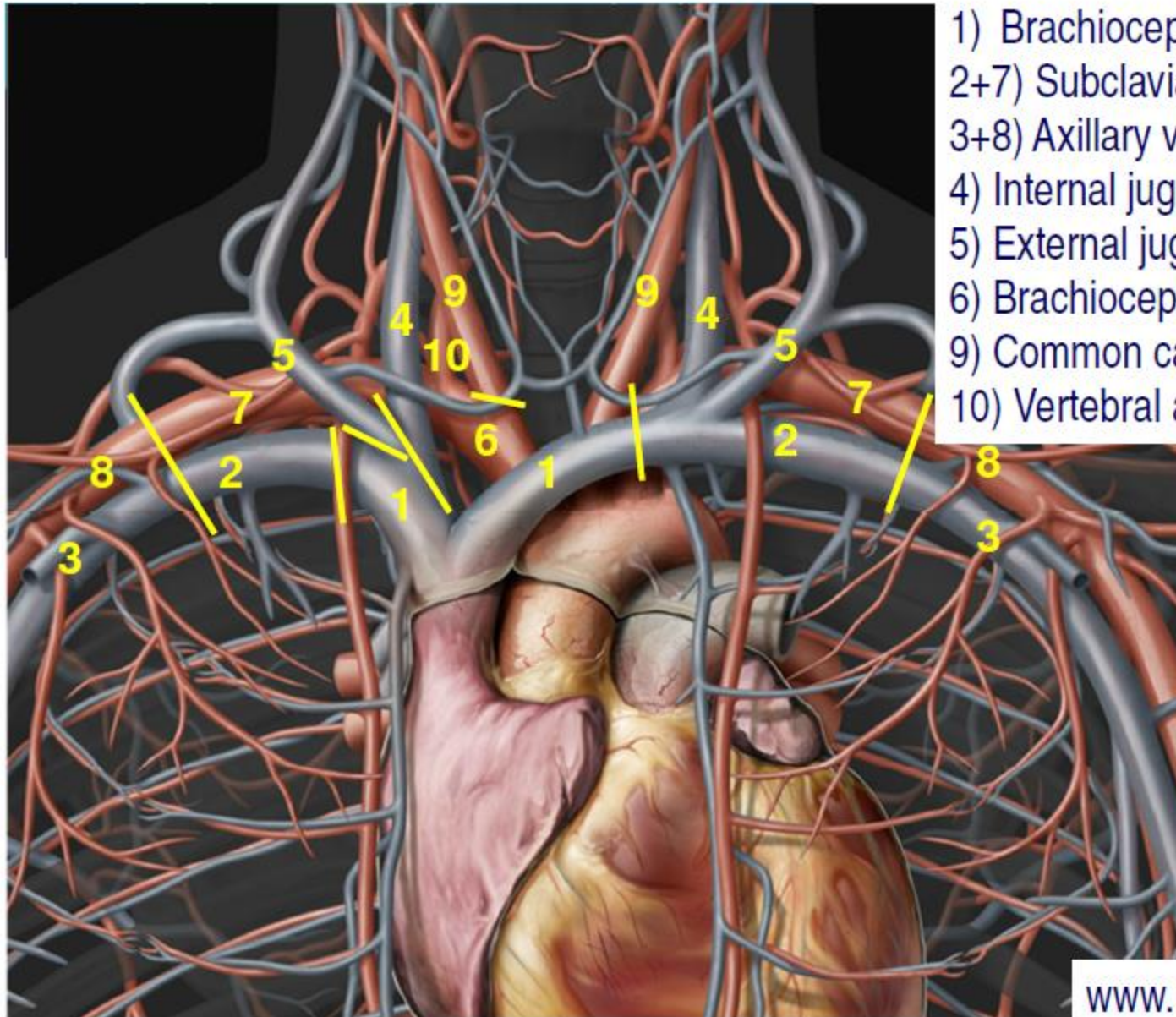




**Tell me and I will forget
Show me and I will remember
Involve me and I will understand**

Kon Fu Tse 450 BC

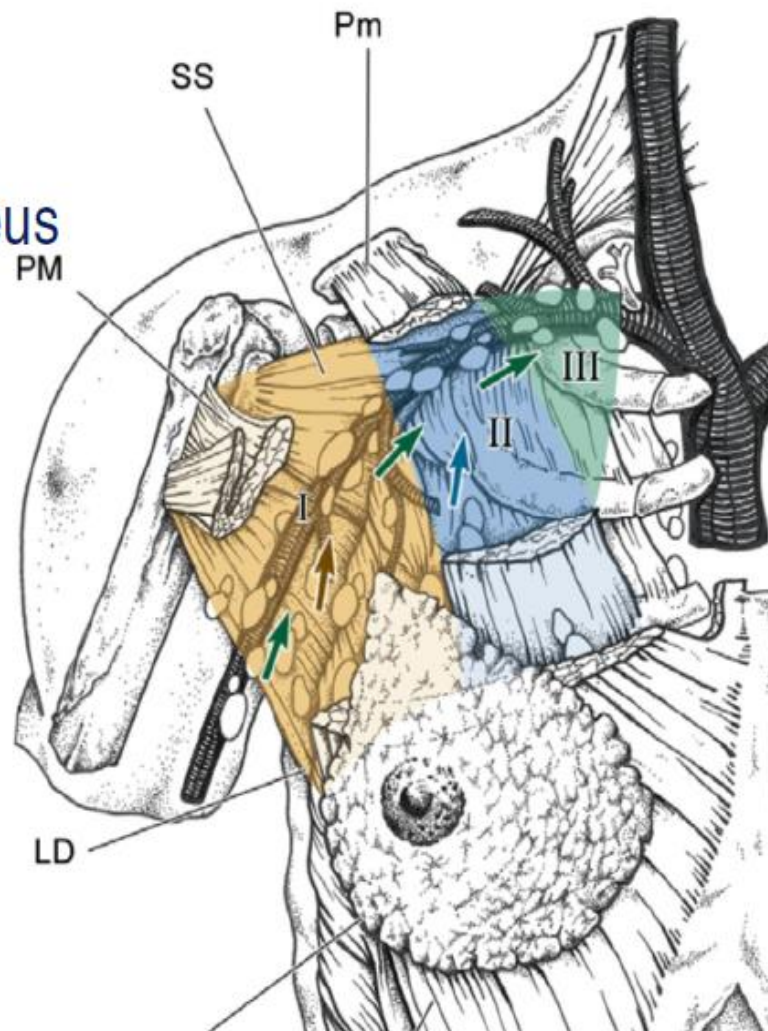




- 1) Brachiocephalic vein
- 2+7) Subclavian vessels
- 3+8) Axillary vessels
- 4) Internal jugular vein
- 5) External jugular vein
- 6) Brachiocephalic trunk
- 9) Common carotid artery
- 10) Vertebral artery

Global anatomy of axillary lymph nodes regions

Pm: pectoralis minor
Insertion: proc. coracoideus



Level I

Level II

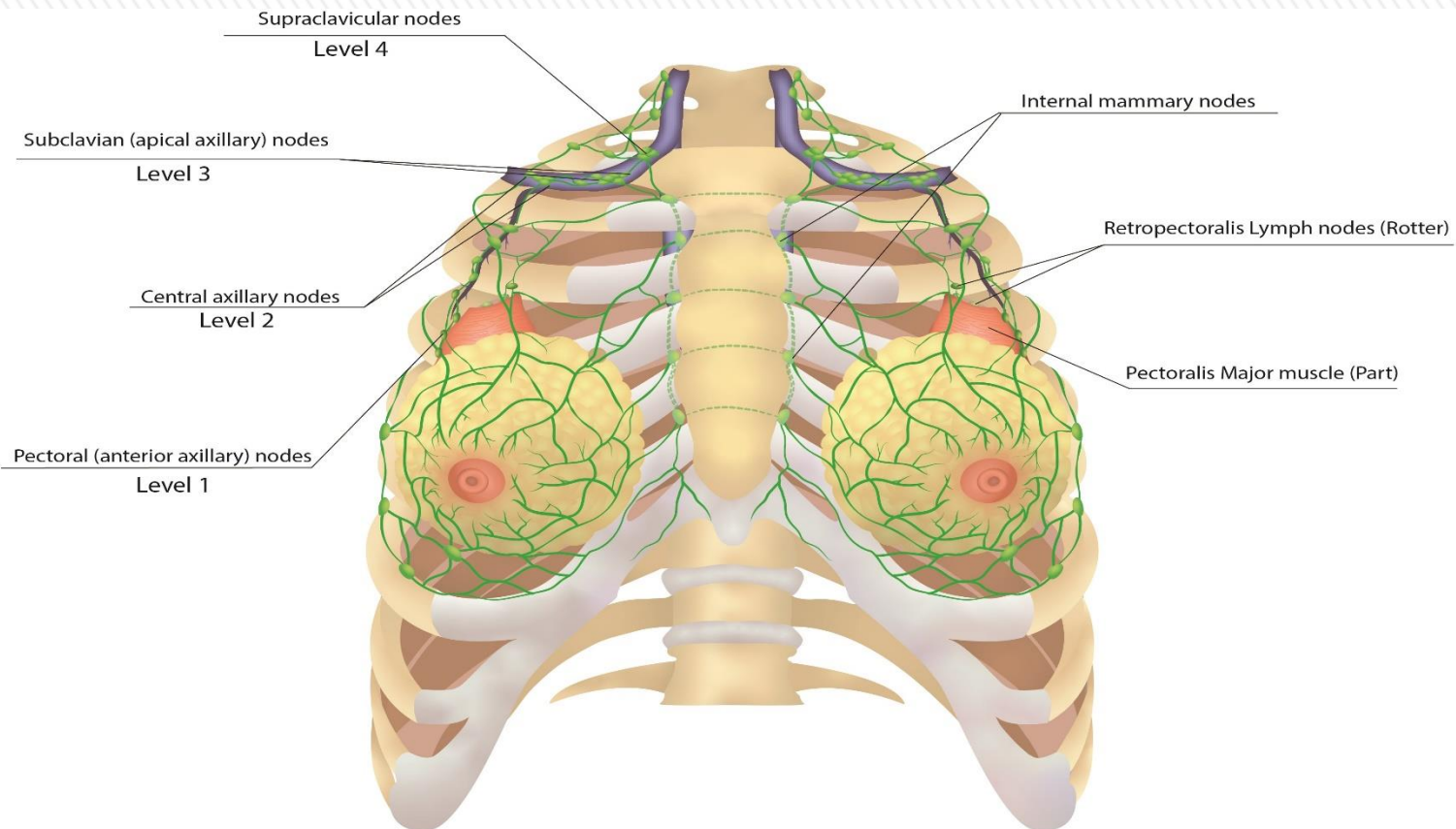
Level III

Level IV
(periklav)

Rotter
(interpect)



Lymphatic draining pattern from the mammary region via the dermal plexus located within the subcutaneous tissues



Alon Person

Kaidar-Person & Offersen et al, Radiother & Oncol, 2019

Borders per region	Axilla level 1 CTVn_L1	Axilla level 2 CTVn_L2	Axilla level 3 CTVn_L3	Lymph node level 4 CTVn_L4	Internal mammary chain CTVn_IMN	Interpectoral nodes CTVn_interpectoralis	Residual breast CTVp_breast	Thoracic wall CTVp_thoracic wall
Cranial	Medial: 5 mm cranial to the axillary vein Lateral: max up to 1 cm below the edge of the humeral head, 5 mm around the axillary vein	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Caudal limit of CTVn_L4	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Upper border of palpable/visible breast tissue; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint
Caudal	To the level of rib 4 – 5, taking also into account the visible effects of the sentinel lymph node biopsy	The caudal border of the minor pectoral muscle. If appropriate: top of surgical ALND	5 mm caudal to the subclavian vein. If appropriate: top of surgical ALND	Includes the subclavian vein with 5 mm margin, thus connecting to the cranial border of CTVn_IMN	Cranial side of the 4th rib (in selected cases 5th rib, see text)	Level 2's caudal limit	Most caudal CT slice with visible breast	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Ventral	Pectoralis major & minor muscles	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle	Sternocleidomastoid muscle, dorsal edge of the clavicle	Ventral limit of the vascular area	Major pectoral muscle	5 mm under skin surface	5 mm under skin surface
Dorsal	Cranially up to the thoraco-dorsal vessels, and more caudally up to an imaginary line between the anterior edge of the latissimus dorsi muscle and the intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of subclavian vein or to costae and intercostal muscles	Pleura	Pleura	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle
Medial	Level 2, the interpectoral level and the thoracic wall	Medial edge of minor pectoral muscle	Junction of subclavian and internal jugular veins – >level 4	Including the jugular vein without margin; excluding the thyroid gland and the common carotid artery	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Medial edge of minor pectoral muscle	Lateral to the medial perforating mammarian vessels; maximally to the edge of the sternal bone	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Lateral	Cranially up to an imaginary line between the major pectoral and deltoid muscles, and further caudal up to a line between the major pectoral and latissimus dorsi muscles	Lateral edge of minor pectoral muscle	Medial side of the minor pectoral muscle	Includes the anterior scalene muscles and connects to the medial border of CTVn_L3	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Lateral edge of minor pectoral muscle	Lateral breast fold; anterior to the lateral thoracic artery	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually anterior to the mid-axillary line

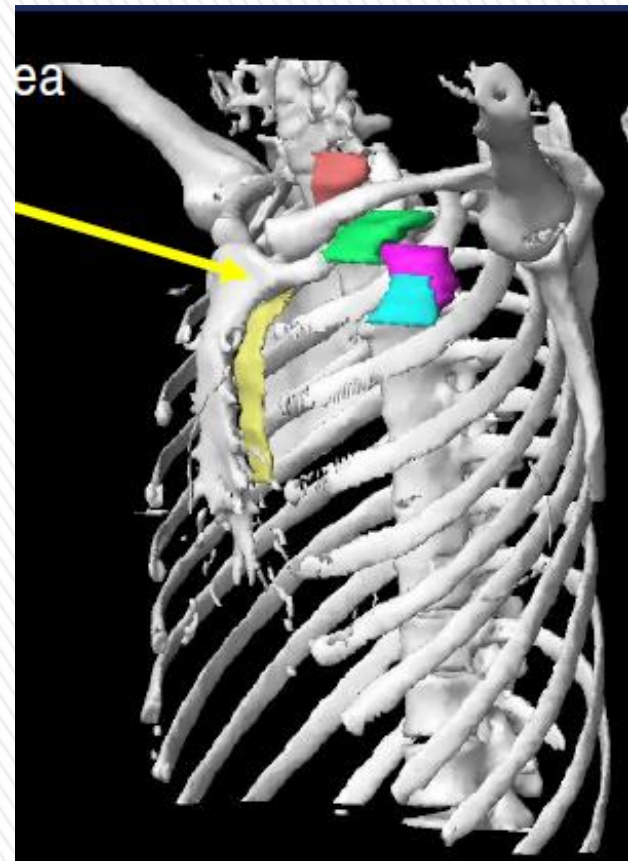
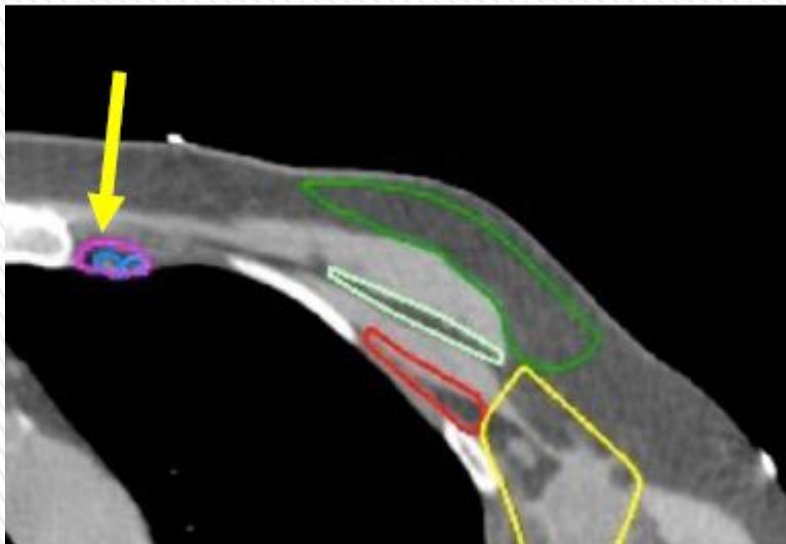


ctvn_IMN

5 mm margin rundt arterie/vene

Kaudalt: til øvre kant av 4. costa

Kranialt: til jugularis interna/eksterna går sammen



Inntegning av bryst etter brystbevarende kirurgi

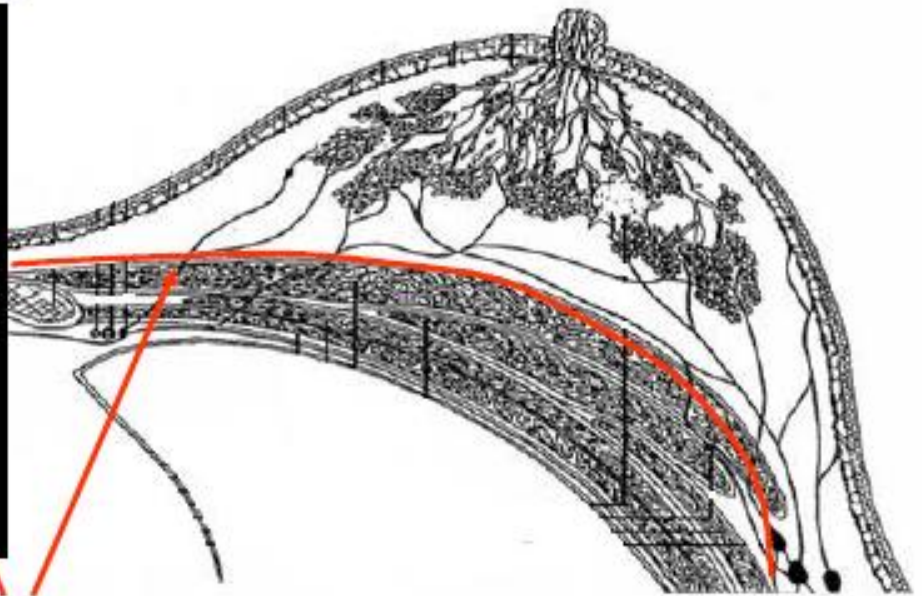
Blystreng markerer palpabelt brystvev
Kjertelvevet ofte ikke synlig på planleggings CT
Ingen tydelige anatomiske grenser,
bortsett fra dorsalt mot m. pectoralis/intercostalmuskulaturen

medialt: lateral kant av sternum

lateral: a. thoracica

kranialt: sternoklav. leddet

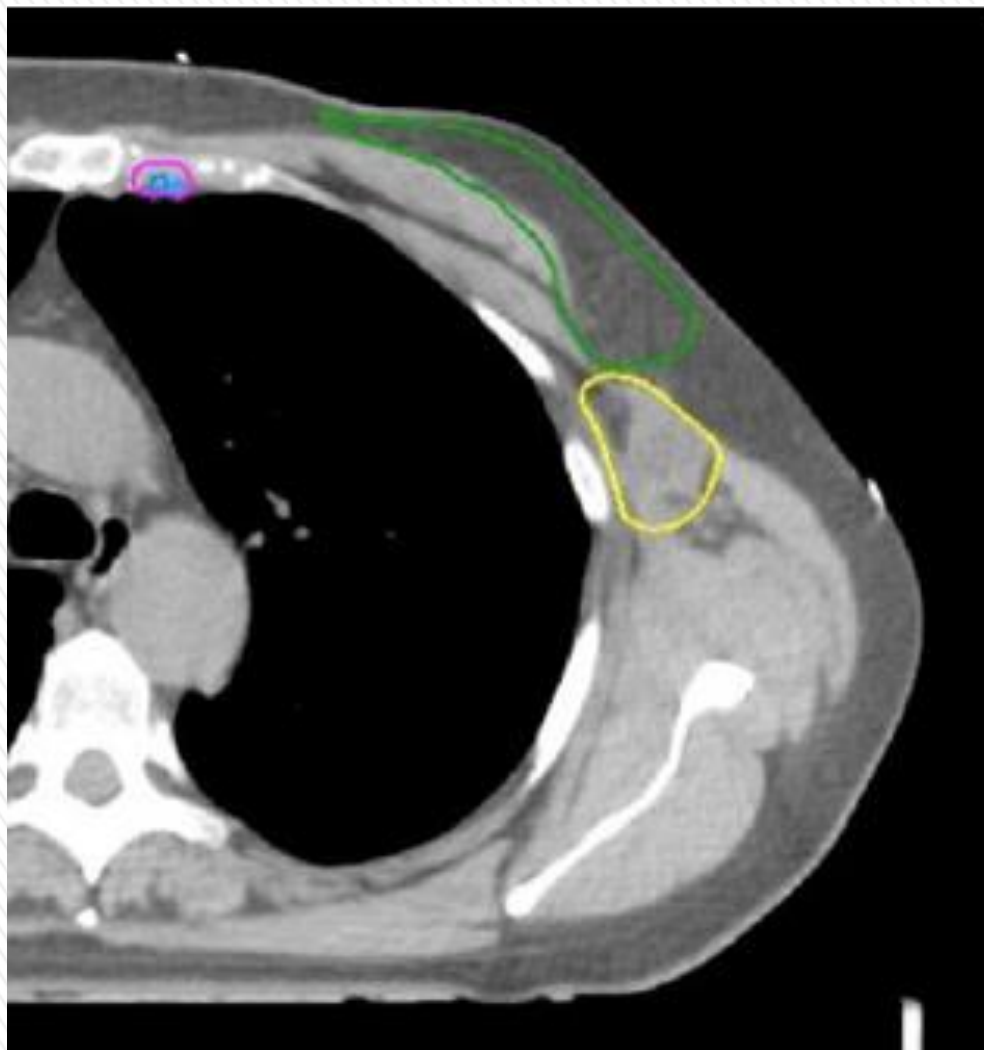
kaudalt: siste synlige snitt med brystvev



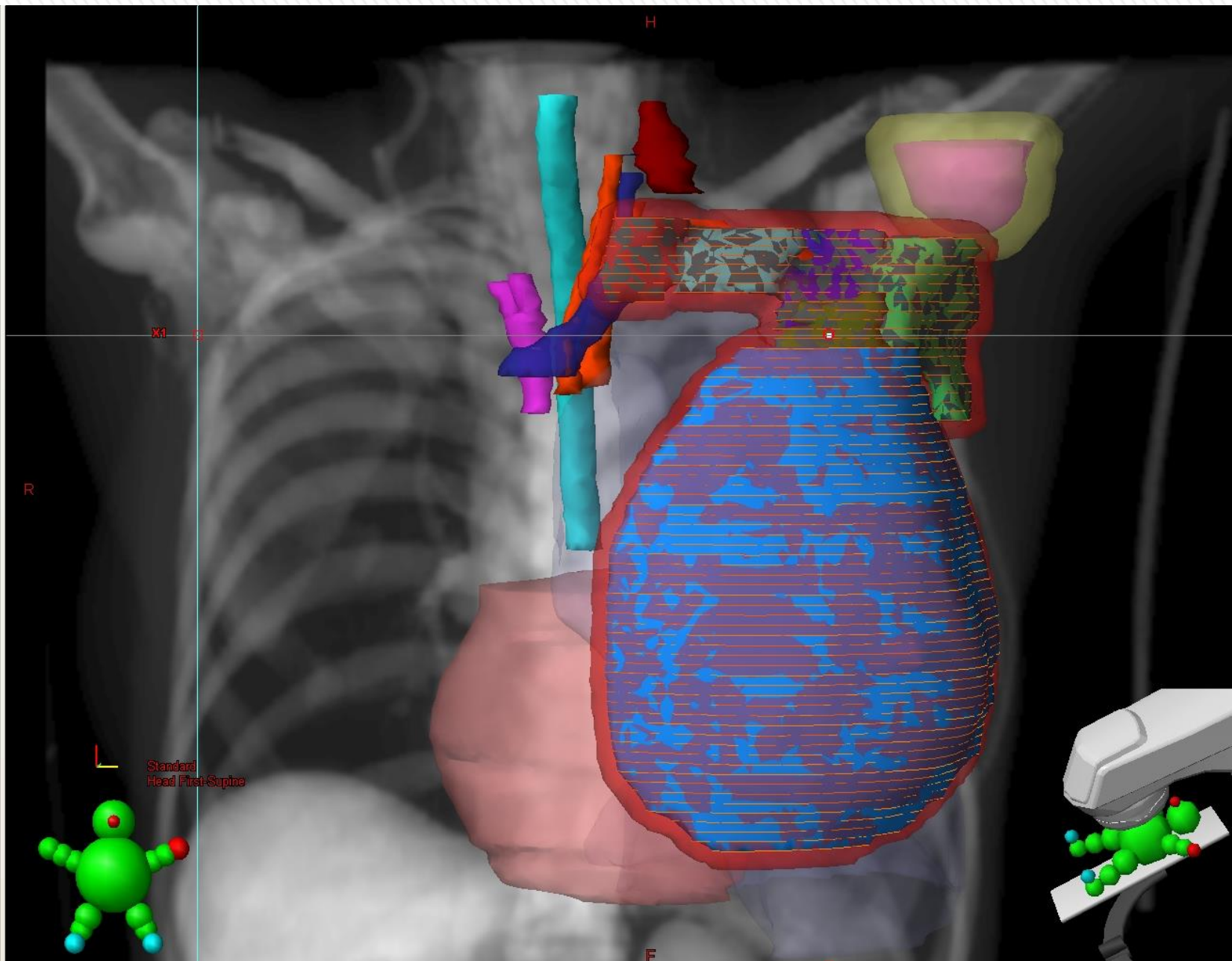
Inntegning av thoraxvegg etter mastektomi

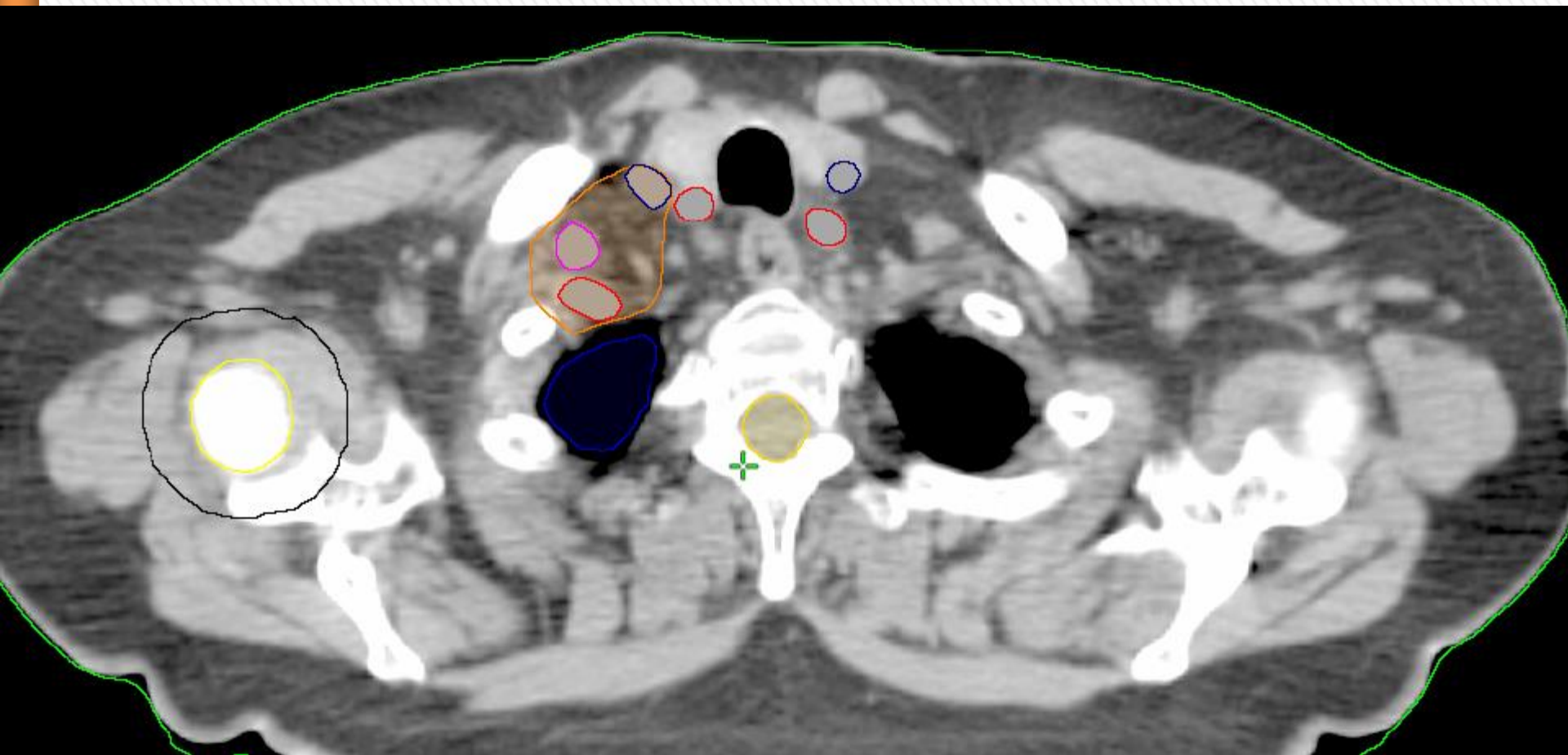
samme retningslinjer
som ved inntegning av CTV bryst

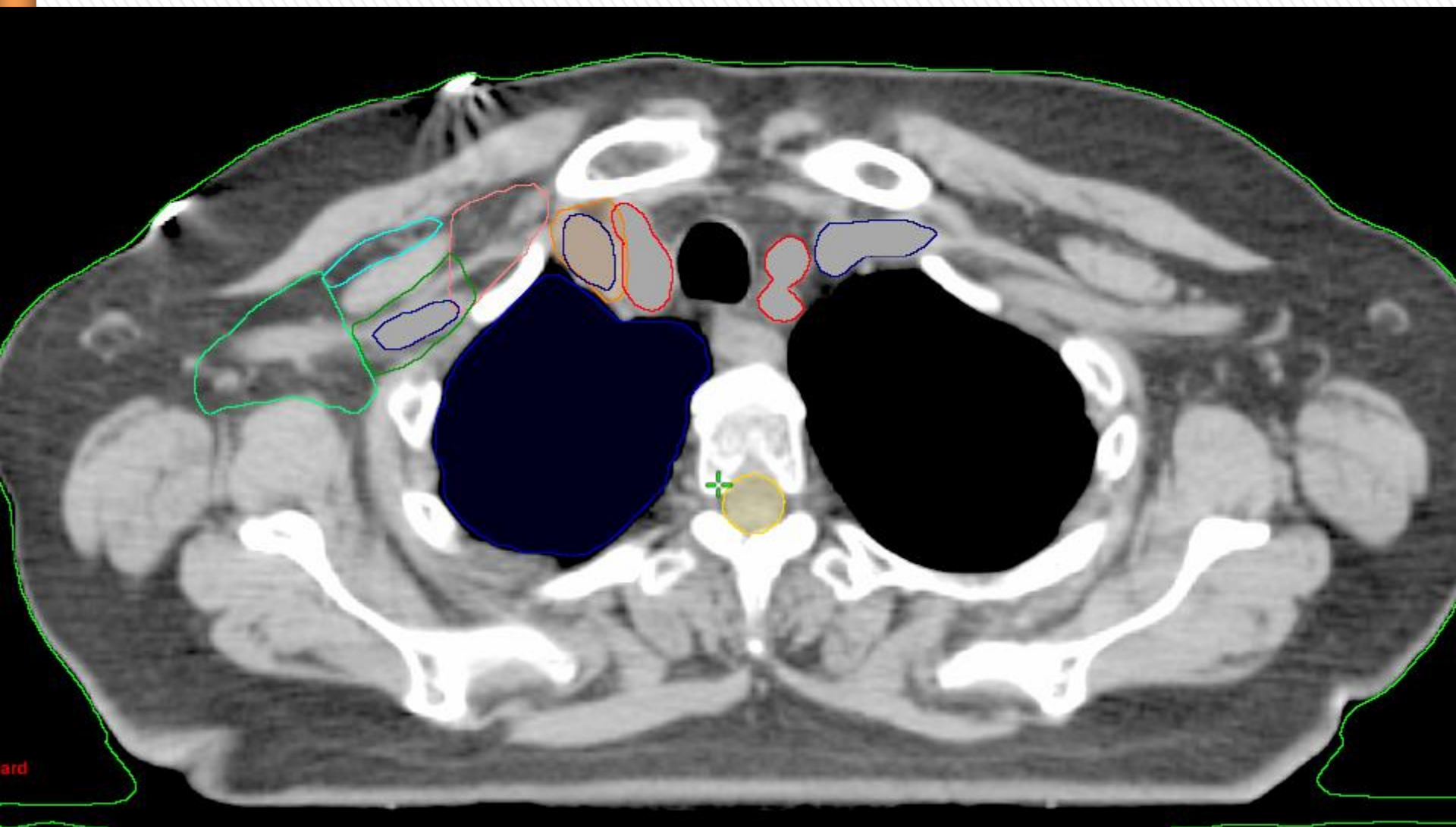
ved svært tynne pasienter
kan det være aktuelt å
utvide målvolumet helt ut
til hudoverflaten,
bolus i enkelte tilfeller

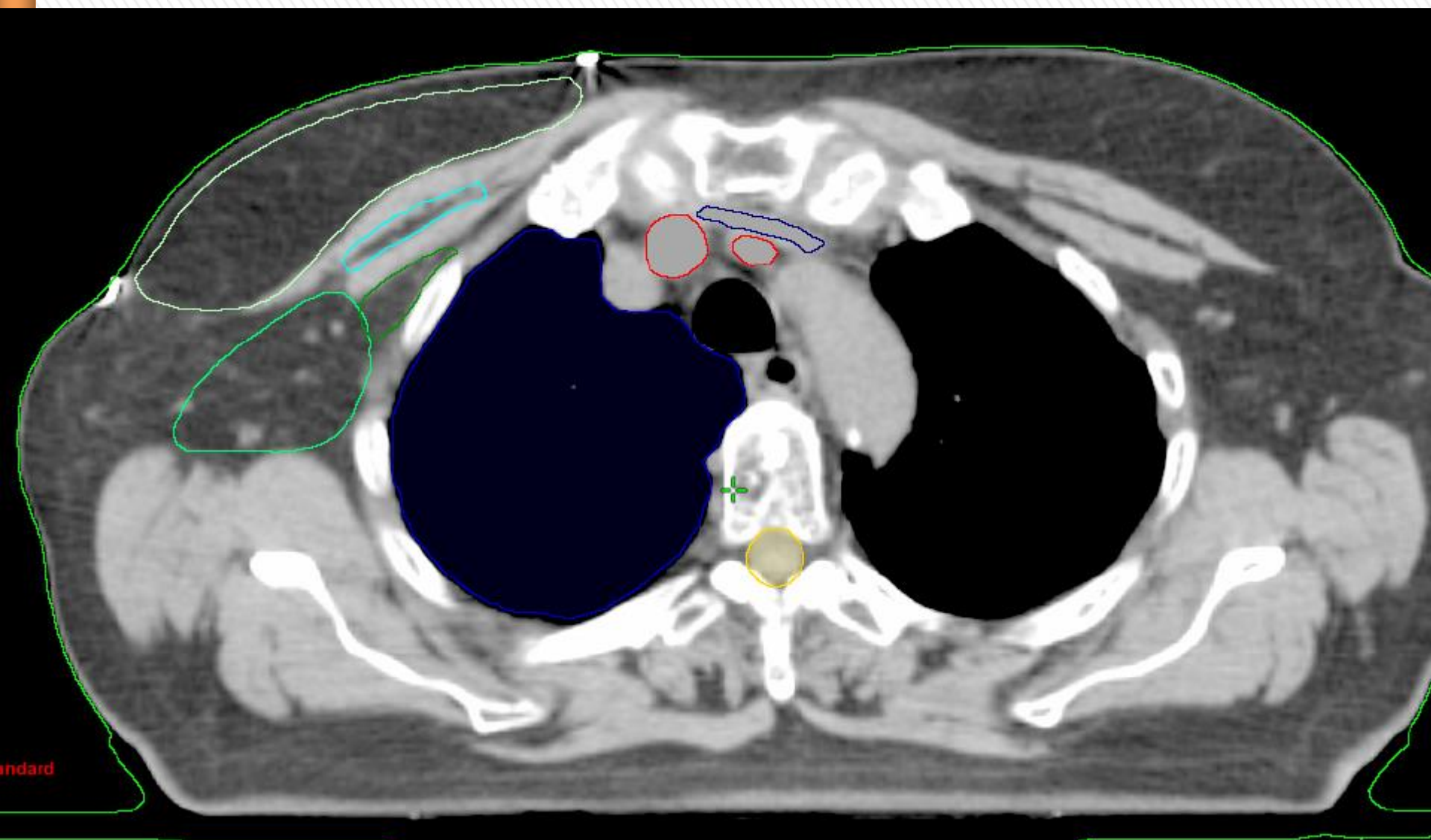


- Br1-4 sin
- ☒ CT_Br Ln1-4 sin
 - Registered Images
 - ☐ CT_Br Ln1-4 sin
 - ☒ arterier sin
 - ☐ CouchInterior
 - ☐ CouchSurface
 - ☒ CTV 0-50
 - ☒ CTVn_interpect
 - ☒ CTVn_L1
 - ☒ CTVn_L2
 - ☒ CTVn_L3
 - ☒ CTVn_L4
 - ☒ CTVn_sum
 - ☒ CTVp_breast
 - ☒ Heart
 - ☒ Humeral_head
 - ☒ Ipsilat lung
 - ☒ kar2
 - ☒ m.scalenus
 - ☒ PRV_Humeral head
 - ☒ PTV 0-50
 - ☒ Spinal cord
 - ☐ Surface
 - ☒ vena ax sin
 - ☐ User Origin
 - ☒ Reference Points
 - ☐ Dose
 - ☐ Fields

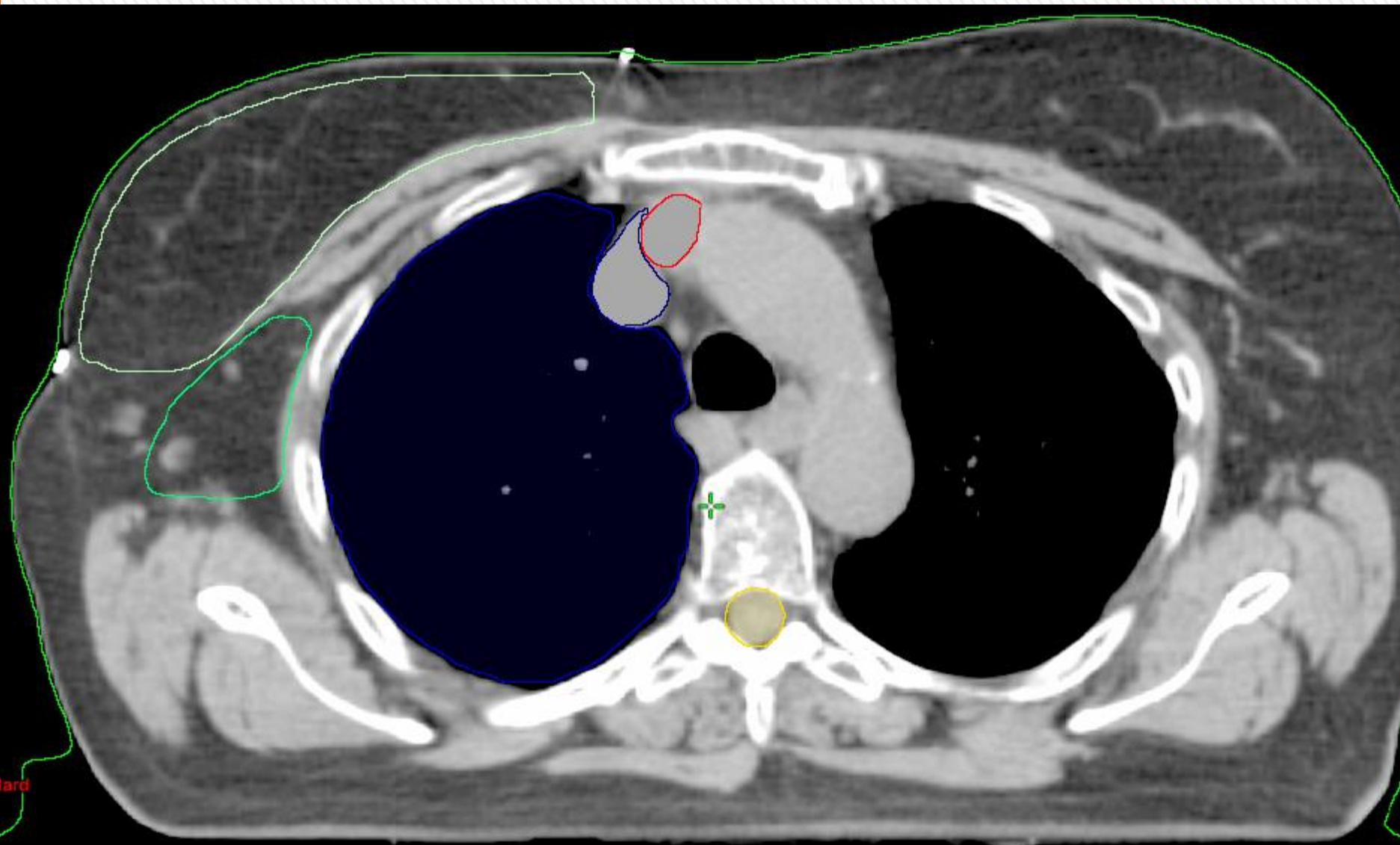


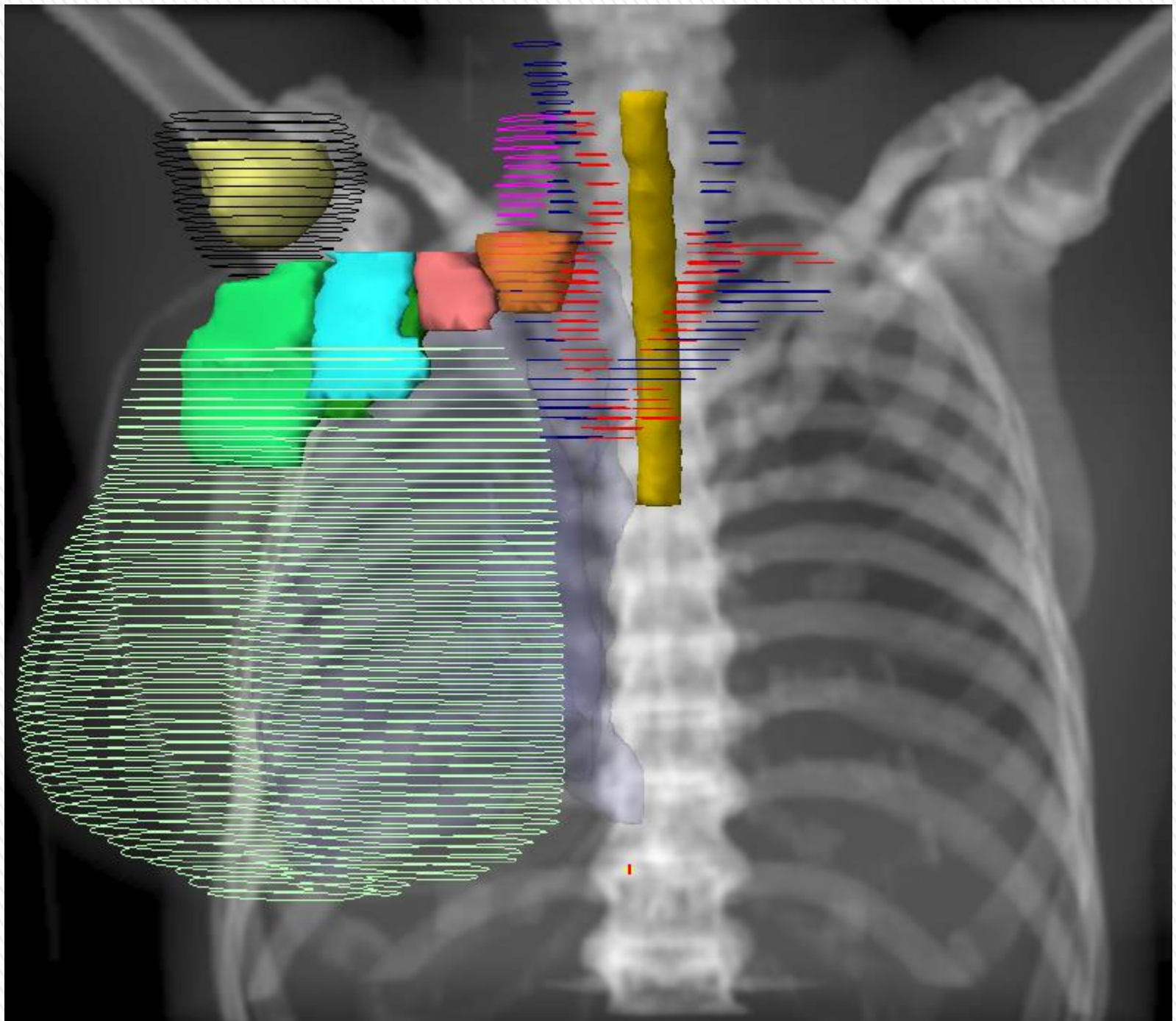






standard





Localisation of locoregional recurrences

Radiotherapy and Oncology 114 (2015) 1–2



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Editorial

Regional recurrence after adjuvant breast cancer radiotherapy is not due to insufficient target coverage



Hanne Melgaard Nielsen, Birgitte Vrou Offersen*

Department of Oncology, Aarhus University Hospital, Denmark

Anatomical localisation of all RR diagnosed from 2000 to 2013 in Aarhus, analysed in detail:

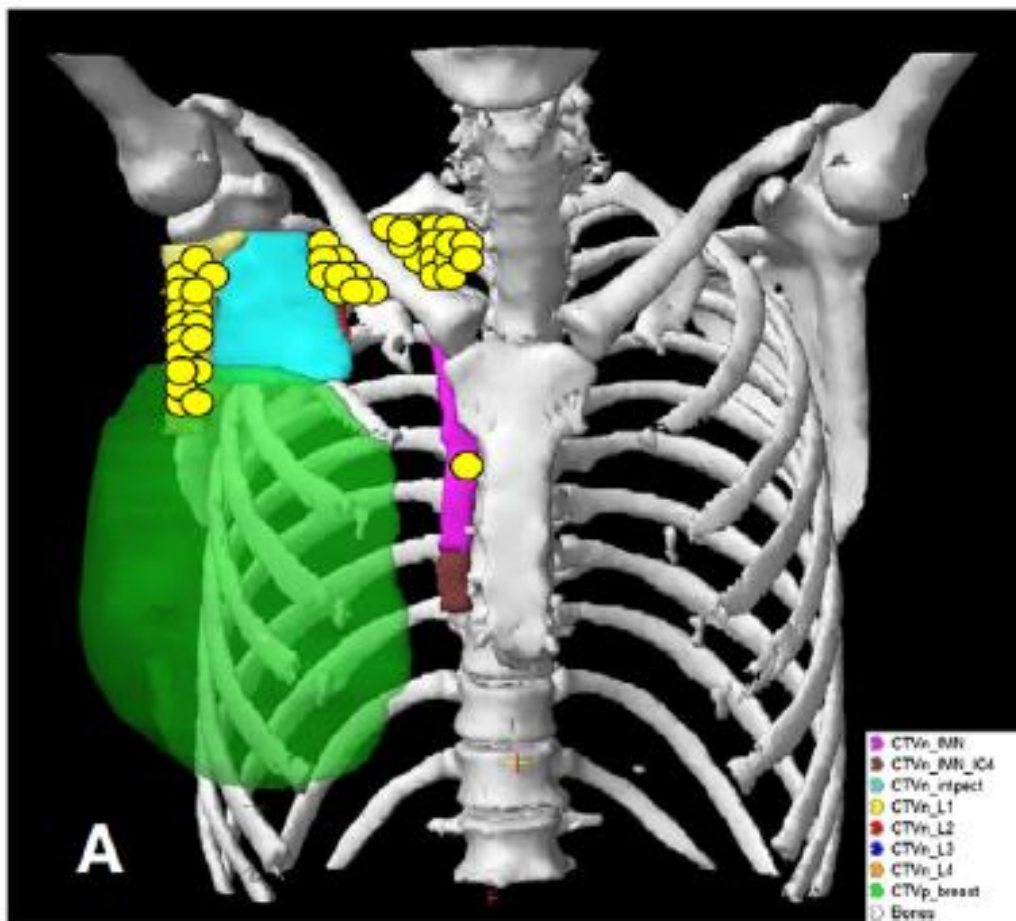
Svært lav risiko for isolert lokoregionalt residiv: 0.4% etter 7 års oppfølging
Skyldes ikke for lav stråledose



Slide:

Courtesy of Birgitte Offersen, Århus

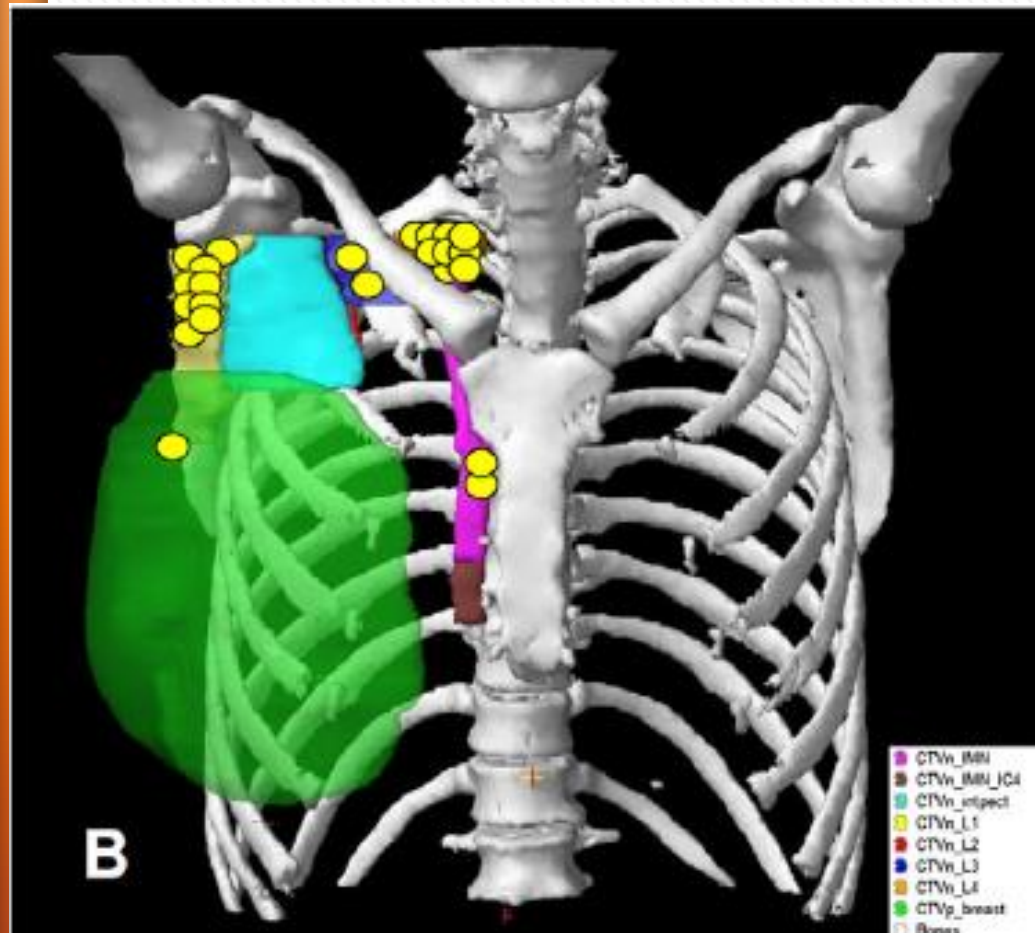
Localisation of RR in pN+ patients WITHOUT adjuvant



- 38 patients with 53 RR
- Patients had an indication for loco-reg RT, but not given due to patients' refusal or comorbidity
- Most frequent localisations: axilla levels 1, 3 & 4

Slide:
Courtesy of Birgitte Offersen, Århus

Localisation of RR in pN+ patients AFTER adjuvant locoregional rt



- 21 patients with 25 RR.
- Most frequent localisations:
level 1 & 4
- 1 recurrence outside RT fields, very caudal in level 1 (pat with 17 positive nodes)

Data on reg rec from Aarhus (part of the DBCG IMN study) for pts treated 2003-2006:

The risk of isolated regional recurrence : 0.40%

Risk of reg rec combined with distant failure approx 2.5%

Median follow up 7 years



Slide: Birgitte Offersen

Rekonstruksjoner og stråleterapi



Rekonstruksjon av bryst- økende

Metoder:

- Rekonstruksjon med eget vev, autolog
- Skin sparing mastektomi med implant-basert rekonstruksjon, ett- eller to-steg

Problemer:

- Manglende internasjonale standarder
- Manglende randomiserte prospektive studier

Tilbud avhengig av:

- Alder
- Planlagt postmastektomi radioterapi (pmrt)
- Forsikring
- Ressurser

Norge: store geografiske forskjeller



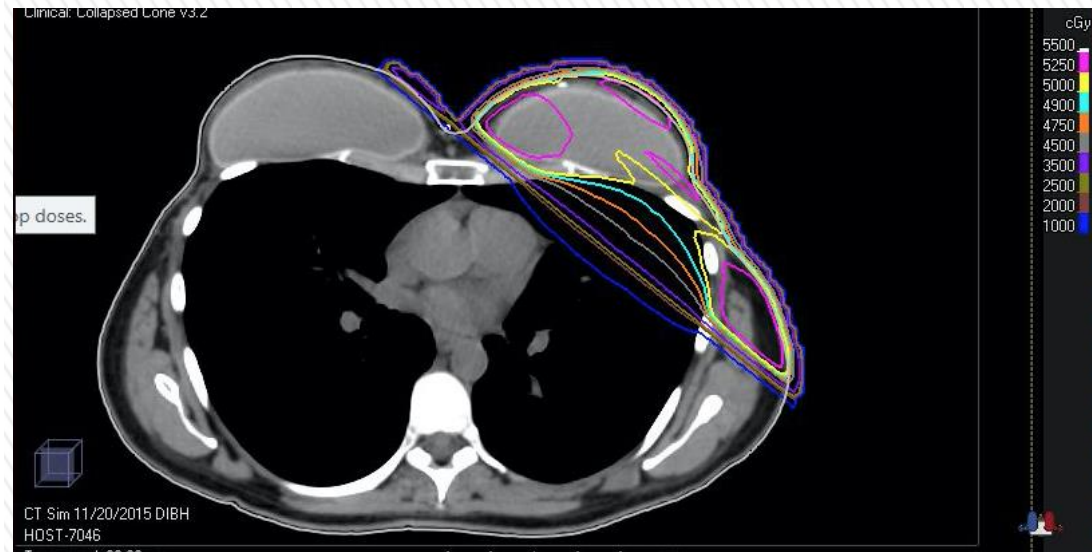
Komplikasjoner & tekniske utfordringer protesebasert rekonstruksjon

Alvorlige: 5-36%

Tap av protese/havari: 10-29%

Store forskjeller i rapporterte hendelser

Betydelig høyere risiko for
komplikasjoner ved protesebasert
sammenlignet med
autolog rekonstruksjon, **HR 2.64!**



ref:

Jagsi et al, 2018

Momoh et al, AnnSurgOnc2014

Kaidar-Person et al, Plast Reconstr Surg Glob, 2017

Anbefalinger fra en onkolog

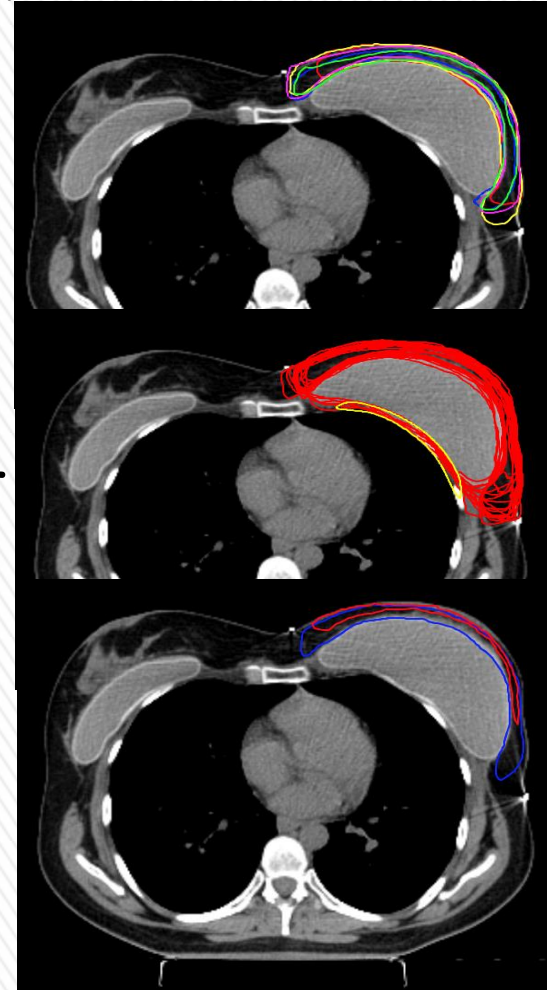
- Øke andelen brystbevarende inngrep
- Øke andelen rekonstruksjoner med autologt vev
- Unngå unødvendige mastektomier
 - Mastektomi fører til rekonstruksjon
 - Ønske om symmetri fører til bilateral mastektomi, fører til rekonstruksjon
- Tverrfaglig samarbeid
 - Primær/neoadjuvant systemisk terapi (downstaging)
 - Bevissthet (også hos kirurg) vedrørende definisjon av målvolum
 - Delta i studier (danske RECON)

Nye guidelines for definisjon av målvolum



ESTRO consensus guideline for target volume delineation in implant based reconstruction

- Retningslinjene er et resultat av et bredt tverrfaglig og internasjonalt samarbeid
- Bygger på ESTRO guidelines for målvolumdefinisjon ved lokoregional strålebehandling



ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer

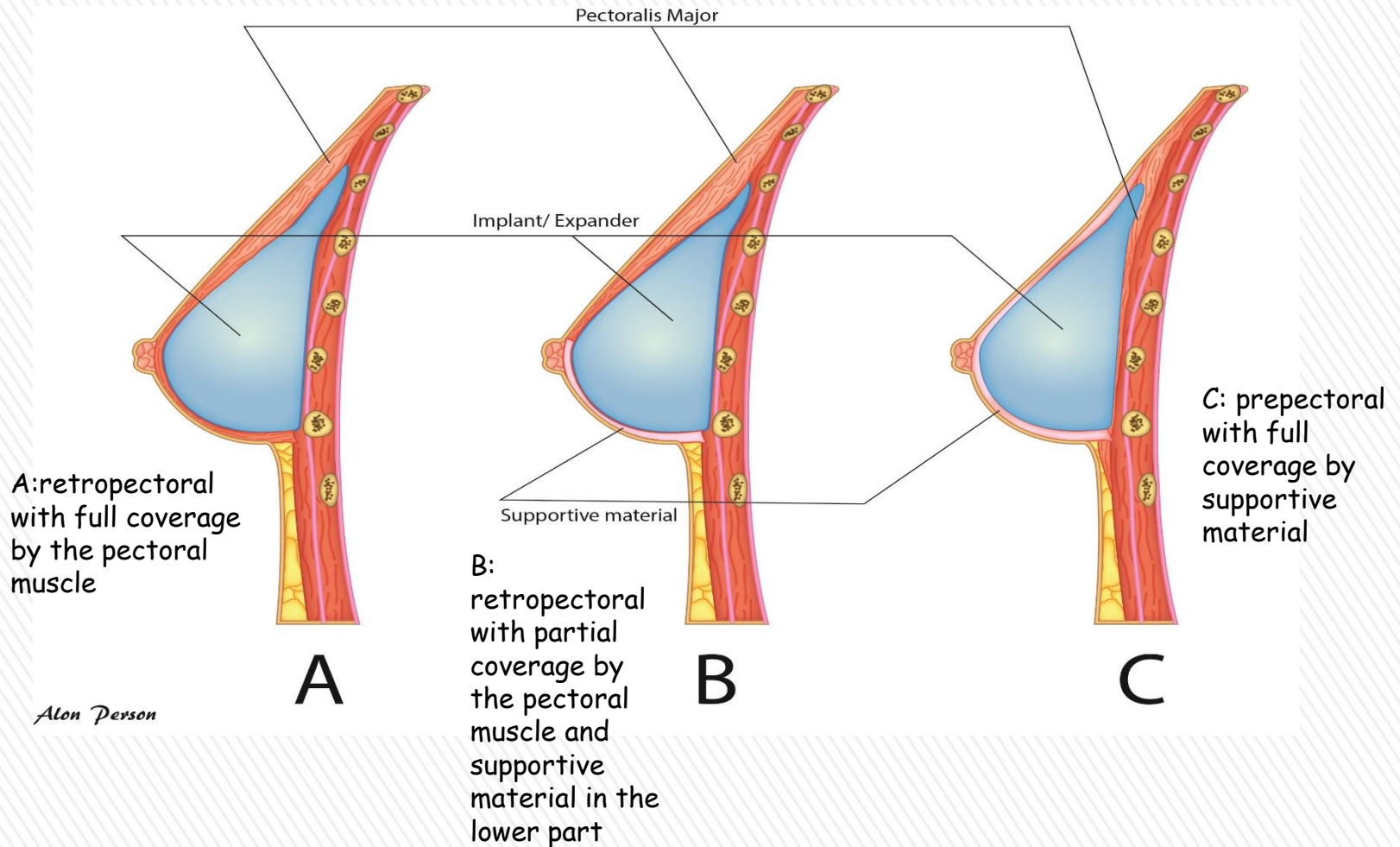
Orit Kaidar-Person*, Birgitte Vrou Offersen*, Sandra Hol, Meritxell Arenas, Cynthia Aristei, Celine Bourgier, Maria Joao Cardoso, Boon Chua, Charlotte Coles, Tine Engberg Damsgaard, Dorota Gabrys, Reshma Jagsi, Rachel Jimenez, Anna M. Kirby, Carine Kirkove, Youlia Kirova, Vassilis Kouloulis, Tanja Marinko, Icro Meattini, Ingvil Mjaaland, Gustavo Nader Marta, Petra Witt Nystroem, Elzbieta Senkus, Tanja Skyttä, Tove F Tvedskov, Karolien Verhoeven, Philip Poortmans.

Radiotherapy & Oncology

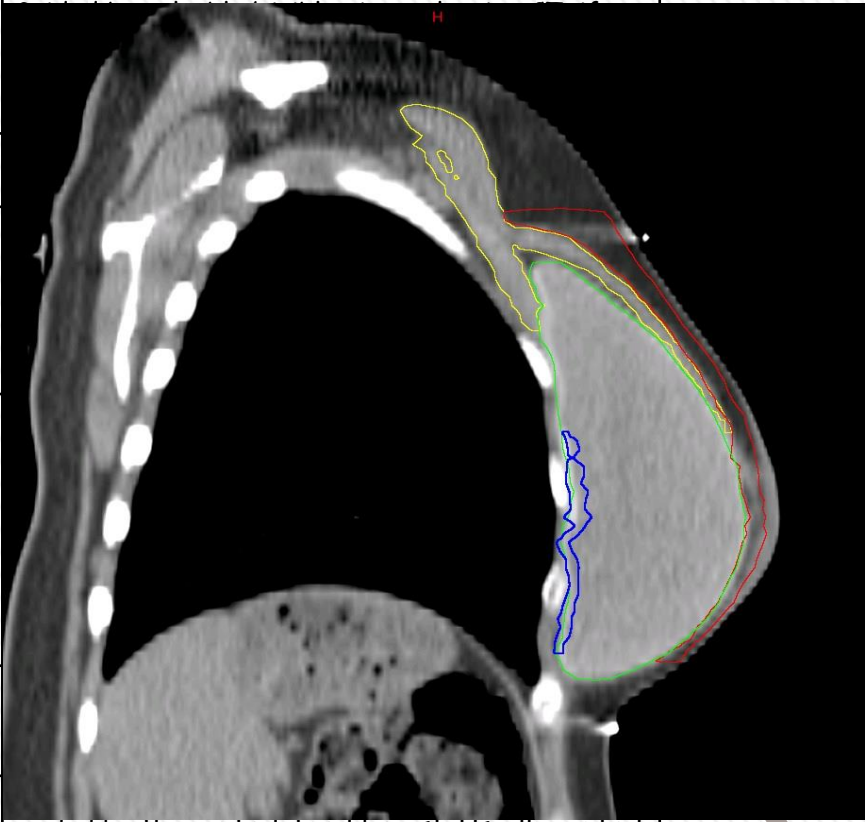
Slides : Birgitte Offersen, fra presentasjonen på ESTRO vegne av arbeidsgruppen, april 2019, modifisert



Plassering av implantatet



ESTRO consensus on target volume determination in early breast cancer operated with mastectomy and immediate implant reconstruction

Border per region	CTV Retro-pectoral implant	CTV Pre-pectoral implant
Cranial	Guided by palpable/visible signs, planning CT; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the caudal edge of the sterno-clavicular joint	
Caudal	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast	
Ventral	1. Ventral part: if possible, up to 3-5 mm under the skin surface; 2. Dorsal part caudal from original insertion of pectoral muscle: the dorsal side of the implant.	
Dorsal	1. Ventral part: major pectoral muscle or implant where no muscle; 2. Dorsal part caudal from original insertion of pectoral muscle: ribs and intercostal muscles. ** consider including the superficial part of the pectoral muscle if it is thin or in case of local invasion.	
Medial	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Lateral to the medial perforating mammary vessels.	
Lateral	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually ventral to the mid-axillary line (important, location of most residual glandular tissue). Ventral to the lateral thoracic artery.	

ESTRO consensus on target volume determination in early breast cancer operated with mastectomy and immediate implant reconstruction



CTV Pre-pectoral implant

Guided by palpable/visible signs, planning CT; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the caudal edge of the sternoclavicular joint

Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast

- 1) Ventral part: if possible up to 3-5 mm under the skin surface;
- 2) Dorsal part: the dorsal side of the implant.

- 1) Ventral part: ventral side of the implant.
- 2) Dorsal part: ventral side of the pectoral muscles or ribs and intercostal muscles where no muscle is present.

**** consider including the superficial part of the pectoral muscle in case of local invasion**

Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Lateral to the medial perforating mammary vessels.

Lateral
Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually ventral to the mid-axillary line (important, location of most residual glandular tissue). Ventral to the lateral thoracic artery.

Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually ventral to the mid-axillary line (important, location of most residual glandular tissue). Ventral to the lateral thoracic artery.



Indikasjoner for å inkludere et volum dorsalt for implantatet i CTVp_brystvegg:

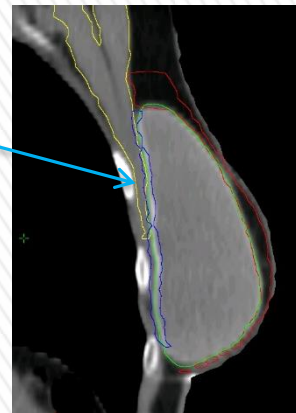
- **Delvis inklusjon ved post-pectoralt implantat:**

in case of the presence of **adverse factors** and/or if the tumour was localised in areas within the breast **close to the dorsal fascia** that was not covered by the initial position of the major pectoral muscle: separate volume (blue volume)



- **Komplett inklusjon ved pre-pectoralt implantat:**

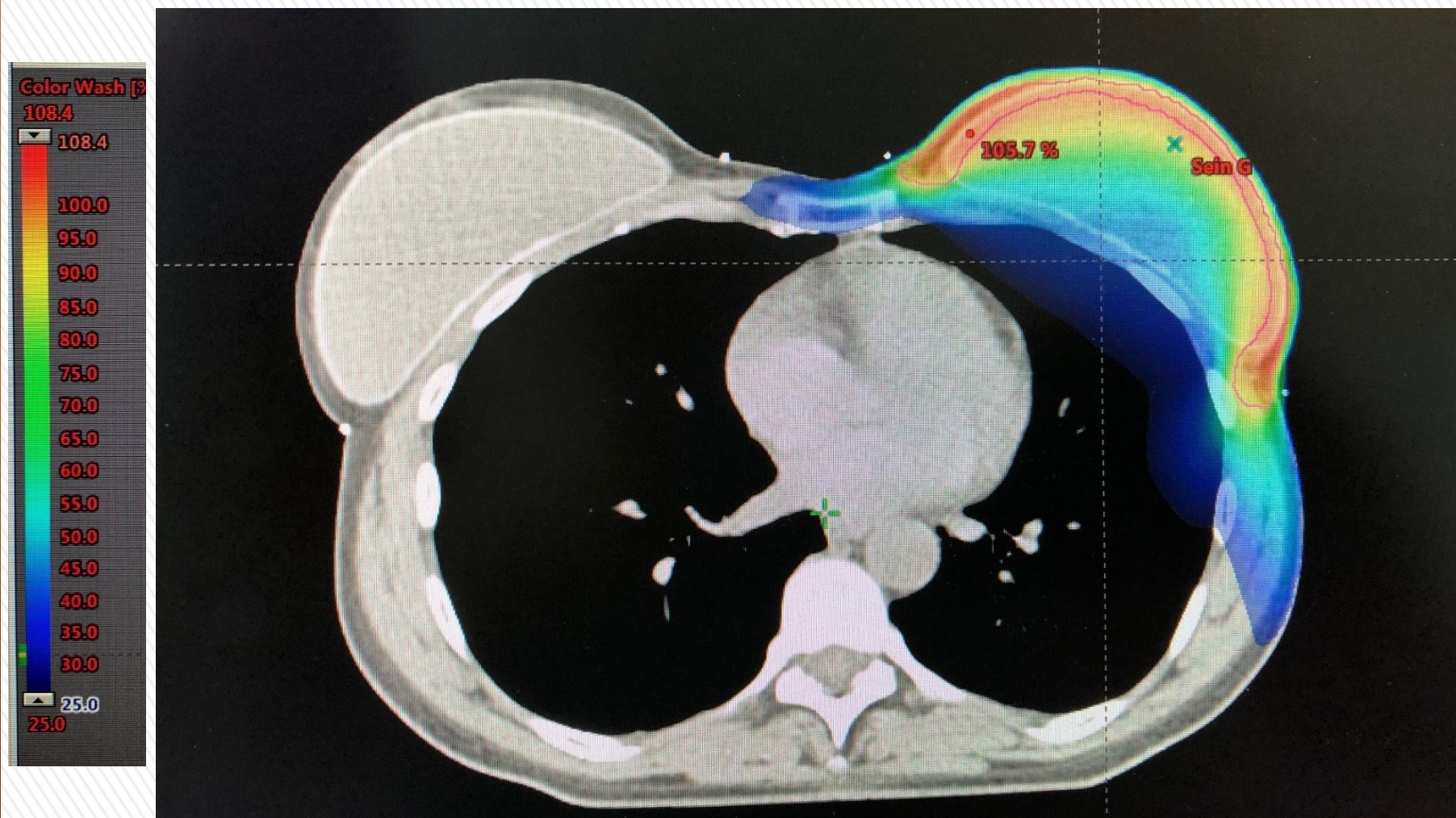
in case of the presence of **adverse factors** and/or if the tumour was localised in areas within the breast **close to the dorsal fascia** (blue volume)



- **Adverse prognostic tumour characteristics** include:

- Large primary breast cancer (pT3) treated by mastectomy and IBR-i
- Locally advanced breast cancer (LABC) with non-pathological complete response to primary systemic therapy
- Invasion of the major pectoral muscle and/or the chest wall





Courtesy Philip Poortmans, Institute Curie, Paris

Guidelines for RT & Reconstruction

Konsensus guidelines for autolog rekonstruksjon
er under arbeid



Strålebehandling ved tidlig brystkreft

- Historien bak
- Dagens standard
- ESTRO guidelines

Inntegning av målvolum ved lokoregional strålebehandling

Inntegning av målvolum etter rekonstruksjon

- Studieprotokoller



Studieprotokoller

*** hypofraksjonert rt**

* partiell bryst rt

* ingen rt



Hypofraksjonering- *hvorfor?*

- kortere behandlingstider:
 - lavere kostnader
 - mer fornøyde pasienter
 - kortere ventelister
- positive erfaringer fra
Canada (2002) og UK Start trials A&B
- moderne teknikker
- robuste strålebiologiske modeller



Hypofraksjonering- *hvorfor ikke?*

- Lite erfaring med
 - boost
 - store bryst
 - kombinasjon med moderne systembehandling
- Dårlige erfaringer fra tidligere med hypofraksjonering
 - «The Scandinavian experience»



Moderate hypofractionation 36-42 Gy / 12 fr DBCG standard before 1982

Slide:
B. Offersen

Denmark



RT 1980

Komiteens tilråding

Komiteen viser for øvrig til proposisjonen og det som står foran, og råår Stortinget til å gjøre følgende

vedtak:

I statsbudsjettet for 1998 gjøres følgende endring:

Kap. 739	Andre utgifter		
	73 (ny)	Erstatning for stråleskader, kan overføres,	
		bevilges med	kr 85000000

Norway

~9.3 mio Euro

Besvær efter åtte år

En av de drabbade, Marianne Mosserud, berättade för Aktuellt om hur besvären i armen som började åtta år efter bröstoperationen nu gör henne allt mer handikappad.



Marianne Mosserud

-Jag kan ju inte lyfta ett papper ens. Jag kan inte knipa ihop med fingrarna. Jag kan inte.

Är det nånting som jag ska bära, så får jag ta det i munnen.

Och det är ju svårt med tunga saker...

Ett papper kan man ju ta, nån filt eller så, berättade Marianne.

Ersättning till strålskadade kvinnor
Totalt 30 miljoner kronor
Mellan 50 000 - 200 000 kronor
~3.3 mio Euro

Strålskadade får dela på 30 miljoner

SVT Nyheter

Publicerad 10 november 2005 - 17:55
Uppdaterad 10 november 2005 - 11:26

De strålskadade kvinnor som har fått utslag i huden berättat om i flera rapporter till Stortinget. De får dela på 30 miljoner.

Det handlar om kvinnor som drabbades av svåra skador vid strålbehandling i samband med bröstcanceroperationer.

Få men höga doser

Den här unika ersättningen utgår till de kvinnor, som fick strålbehandling i mycket få men mycket stora stråldoser. På läkarspråk heter detta hypofraktionering.

Samtidigt som detta är ett effektivt sätt att döda tumörceller dödas och skadas också annan vävnad. Denna typ av

Sweden

1. HYPO-studien

accrual 2009-2014, n= 1883

- Kvinner ≥ 40 år
- **Lavrisiko**, invasiv eller DCIS:
 - pTis-pT2, pN0-pN1 (mic), M0
 - brystbevarende, m/u boost, ikke proteser
 - alle histologiske subtyper, ER, HER2, grad, systemterapi
- Randomisering
 - 50 Gy / 25 fraksjoner
 - 40 Gy / 15 fraksjoner, ev med SIB (simultan integrert boost)
- Stratifisering: bryststørrelse, kjemoterapi, boost, institusjon

Primært endepunkt: $\geq$ grad 2 brystindurasjon 3 år etter rt

oppfølging 10 år

Norge: Stavanger, Kristiansand



HYPO studien: første resultater

ESTRO 2016 og 2018

- Moderat hypofraksjonert strålebehandling
40 Gy/15 er gjennomførbart med moderne teknikker
- Få bivirkninger og ingen forskjell mellom
40 Gy/15 fr (hypo) og 50 Gy/25fr (konv) etter 5 år
- *Store bryst, røyking og boost er uavhengige risikofaktorer*
for å utvikle indurasjon i brystet etter 5 år

Svært få lokale tilbakefall etter 5 år
(1.1% hhv 1.4%), uavhengig av fraksjonering

Practice changing



2. Skagen trial I

lokoregional hypofraksjonert rt

accrual 2015; ongoing

- **Mål**

Reintrodusere moderat hypofraksjonert **lokoregional** strålebehandling hos pasienter med **høyrisiko** tidlig brystkreft

- Kvinner ≥ 18 år
- pT0-4, pN 0-3, M0
- brystbevarende, m/u boost
- mastektomi, m/u proteser

- **Hypotese**

Hypofraksjonert lokoregional strålebehandling

40 Gy/15 fraksjoner fører ikke til økt risiko for lymfødem

etter 3 år sammenliknet med konvensjonell fraksjonering 50 Gy/25 fraksjoner



Skagen trial I

Endpoints

Primary

- Ipsilateral arm lymph edema 3 years after RT

Secondary

- Other loco-regional RT-related morbidities
- Body image scale
- Patient satisfaction with therapy
- Pattern of recurrences
- Patient reported outcomes



Skagen trial I

lokoregional hypofraksjonert rt

status april/november 2019

- antall land: 7
- antall sentre: 17
- antall inkluderte pasienter: 1875 (april 2019)
 - Norge: 344 (november 2019)

• Stavanger	179
• Tromsø	96
• Kristiansand	69


- Svært god inklusjon, foreløpig ingen resultater



Studieprotokoller

* hypofraksjonert rt

* **partiell bryst rt**

* ingen rt



Partiell brystbestråling PBI

- **Hvorfor PBI:** mindre bestrålt volum
 - redusert morbiditet
 - ikke økt risiko for tilbakefall
- **Lav risiko for residiv med moderne teknikker**
 - Spronk et al, 2018:
 - årlig residivrate 0.6%, risiko for kontralateral brystkreft 0.5%
- **Residivrisiko avhengig av**
 - alder
 - prognostiske faktorer
- **De fleste residiv (70 – 80%) opptrer i indeksskvadranten**



Partiell brystbestråling PBI

PBI vs WBI (helbrystbestråling), resultater etter 5 år:

IMPORT LOW trial, UK, n= 2018, 5 år FU: 16 LR (0.5% PBI)

DBCG PBI trial, n= 875; 5 år follow up: 6 LR

GEC-ESTRO: randomisert **brachyterapi**, 5 år FU, LR 1.44%

konklusjon fra disse studiene:

delbrystbestråling med standard **ekstern**

strålebehandlingsteknikk er gjennomførbart

gir lavere doser til risikoorganer (OAR) enn WBI

ikke økt risiko for seneffekter

LR etter 5 år er svært lav

samme nivå som risiko for kontralateral cancer



Partiell brystbestråling

NBCG 01/2019

Anbefaling:

partiell strålebehandling 2,67Gy x 15 vurderes
som alternativ til helbrystbestråling

Pasienter:

lavrisiko kvinner etter brystbevarende kirurgi

kvinner ≥ 60 år

pT1 invasivt, ikke-lobulært karsinom

unilateralt og unifokalt

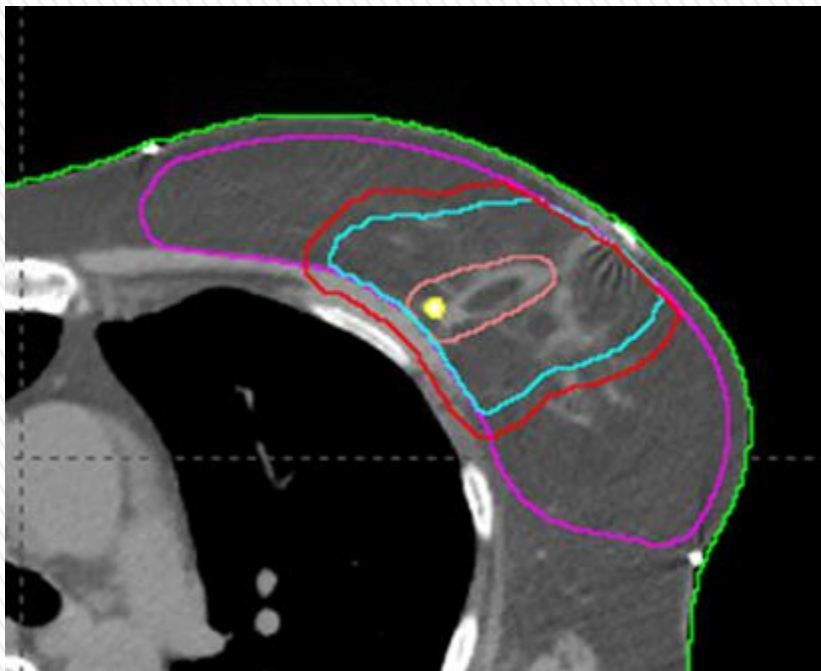
pN0

frie reseksjonsrender (ingen «ink on tumor»)

grad 1-2, ER pos, HER2 neg

ingen DCIS utenfor tumor

Definisjon av målvolum CTV partielt bryst



- ingen veldefinert anatomisk struktur
- tilsvarer tilnærmet en kvadrant av brystet
- defineres ut fra synlig tumorseng som avgrenses av kirurgiske klips, eventuelt serom og arrforandringer
- inntegning baseres på preoperativ diagnostikk, operasjonsbeskrivelse og histologi
- CTV genereres med 15 mm margin til **tumorseng** avgrenses av muskelfascien dorsalt

Ekstremt viktig med godt tverrfaglig samarbeid, nøyaktig diagnostikk og operasjonsbeskrivelse!

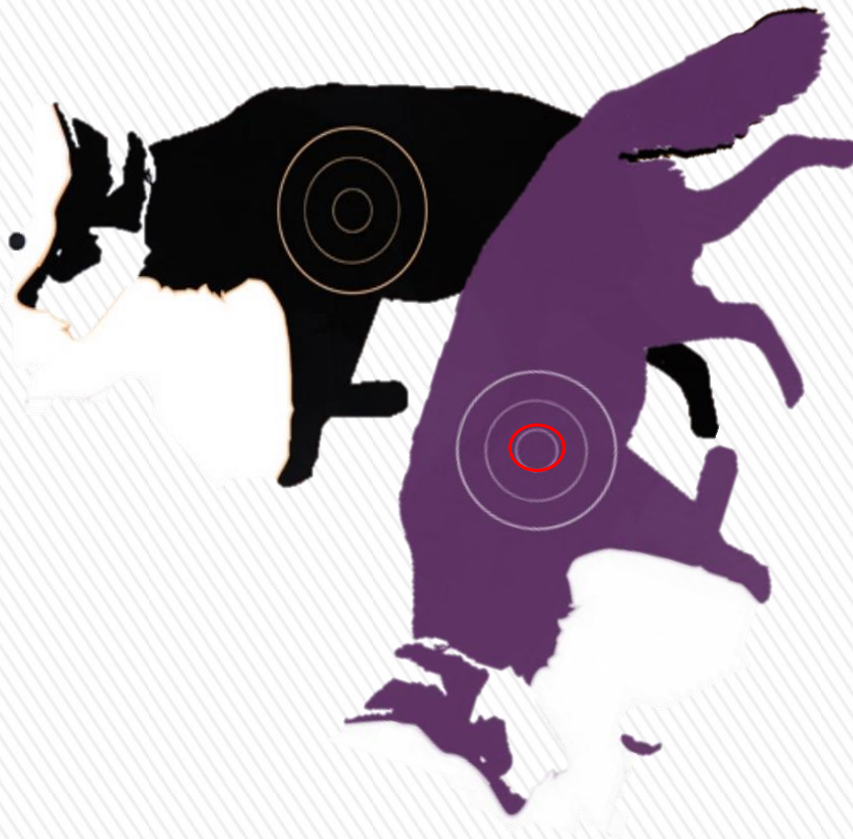
Dosering: 2,67 Gy x 15

Strålebehandling med iso-sentrisk teknikk

- er som å skyte på blink



sikter vi på feil sted skyter vi reven i
foten☹



truffet blink😊



Studieprotokoller

* hypofraksjonert rt

* partiell bryst rt

* ingen rt



Naturalstudien -bakgrunn-

konklusjonen fra studiene som har undersøkt partiell brystbestråling (IMPORT Low og DBCG-PBI):

LR etter 5 år er svært lav

samme nivå som risiko for kontralateral cancer
overbehandling!

risiko for lokalt residiv er så lav at gevinsten ved strålebehandling ikke rettferdiggjør bivirkninger og morbiditet forbundet med slik behandling

De fleste pasienter i denne kategorien har ikke behov for strålebehandling

The DBCG/NBCG Natural trial

Studie:

randomisert

kontrollert

partiell brystbestråling (PBI)

versus

ingen strålebehandling

lavrisiko kvinner ≥ 60 år
brystbevarende kirurgi

The DBCG/NBCG Natural trial

Mål:

undersøke risiko for invasivt lokalt tilbakefall etter 5 år
når postoperativ strålebehandling utelates
«når lite hjelper mest»

Hypotese:

ingen stråleterapi hos selekterte pasienter fører ikke til
uakseptabel høy risiko for lokalt residiv etter 5 år

Sentre i Norge: Bergen, Stavanger, Kristiansand, OUS, Bodø, Tromsø, Ålesund

Oppstart i Norge: juni 2019, antall inkluderte: 16 pasienter (Stavanger)

studiesentre i Norge



7 sentre i Norge

Antall inkluderte: 16

Tromsø

Bodø

Ålesund

Bergen

Stavanger

Inkludert 5 pasienter

Kristiansand

OUS

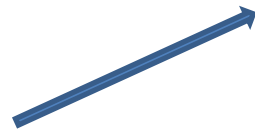


DBCG RT Natural trial

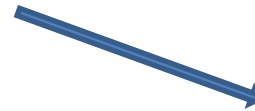


Delbryst strålebehandling
3 uker, 2,67 Gy x 15

- brystkreft, ≥ 60 år
- brystbevarende
- ikke-lobulær type
- max 20 mm,
- pN0
- ER+ $\geq 10\%$
- HER2 neg
- grad 1-2
- ingen frittliggende DCIS utenom tumor
- margin $\geq 2\text{mm}$



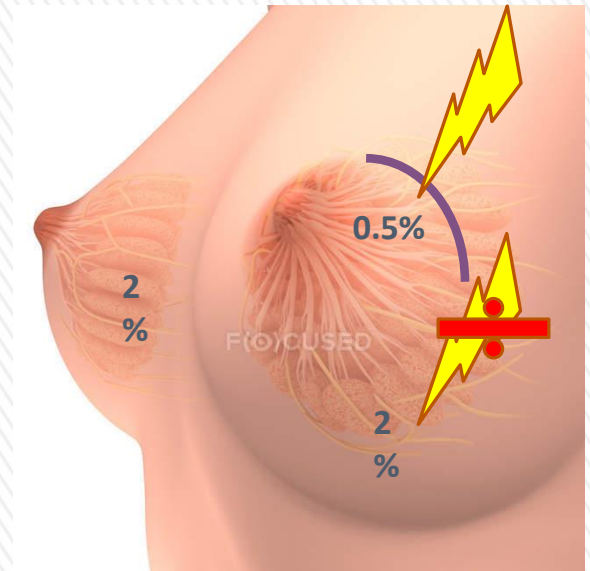
Stratum: institution, endocrine treatment



Ingen strålebehandling

Risiko for kreft i brystene de første 5 år

Operert bryst med stråler	0.5%
Operert bryst uten stråler	2%
Motsatt bryst (ikke behandlet)	2%



Mammografi hvert år i 10 år ved BDS
Oppfølging år 1, 2, 3, 4, 5 og 10 ved kreftavdelingen
Kjemoterapi ikke tillatt

Follow up

- **Yearly screening mammography** for 10 years
- **Baseline and years 1, 2, 3, 4, 5 and 10 morbidity evaluation** induration, dyspigmentation, telangiectasia, scar, pat satisfaction, body image scale, breast photos
- **Fear of recurrence questionnaire** at every follow up visit

All data from randomisation to scores of morbidity are collected online to dbcg.dk, and photos are also stored online





The Skagen group