

# Het belang van de tumormarge na conservatieve chirurgie bij borstkanker in een vroeg stadium

The importance of tumor margin after conservative breast cancer surgery for early disease

**Auteurs** P.A. Coucke, P. Vavassis, J. Vanderick en G. Jerusalem

**Trefwoorden** conservatieve mammachirurgie, extensieve intraductale component, leeftijd, margestatus

**Key words** age, conservative breast surgery, extensive intraductal component, margin status

## Samenvatting

Conservatieve mammachirurgie (tumorectomie) heeft de meer radicale chirurgische benadering, zoals mastectomie en kwadrantectomie, grotendeels vervangen. Het doel van de chirurg is uiteraard het voorkomen van recidieven met daarbij het verkrijgen van een goed cosmetisch resultaat. Na conservatieve mammachirurgie in een vroeg stadium van de ziekte is de standaardbehandeling adjuvante radiotherapie, bestaande uit bestraling van de gehele borst gevolgd door een boostbestraling op het geopereerde gebied. De vraag is echter of met deze benadering een goede lokale controle behouden kan worden onafhankelijk van de grootte van de chirurgische marge. In de literatuur bestaat geen consensus over wat beschouwd moet worden als een minimale, maar veilige marge. Dit overzichtsartikel vat de gepubliceerde data samen met als doel een praktische beleidslijn te definiëren.

*(Ned Tijdschr Oncol 2010;7:227-35)*

## Summary

Conservative breast surgery (tumorectomy), has replaced more radical surgical approaches such as mastectomy and quadrantectomy. The aim of surgeons is to avoid recurrence and still obtain a good cosmetic result. After conservative breast surgery for early disease, adjuvant radiation consisting of whole breast irradiation followed by a boost dose on the surgical bed is standard of care. However, the question is whether this approach is able to consolidate local control irrespective of the extent of the surgical margin. No consensus exists in the literature concerning what should be considered as a minimal and hence a safe margin. This review will summarize the published data in order to try to define a pragmatic treatment approach.

## Inleiding

Mastectomie wordt in toenemende mate vervangen door meer conservatieve benaderingen. In gerandomiseerde klinische studies is voldoende bewijs verkregen om te suggereren dat conservatieve mammachirurgie, mits de tumordiameter dat toelaat, een acceptabel cosmetisch resultaat heeft. Kwadrantectomie is getest in Milanese studies en blijkt als alternatief voor mastectomie te resulteren in een uitstekende lokale controle.<sup>1</sup> Tumorectomie is een alternatief voor kwadrantectomie. Mits adjuvant

uitwendige radiotherapie wordt gegeven, is de lokale controle op lange termijn gelijk aan die na radicale chirurgie en de cosmetische resultaten worden goed tot uitstekend bevonden door zowel artsen als patiënten. Interessant is dat in de Milanese ervaring de lokale controle in de groep die een kwadrantectomie met okselklierdissectie zonder adjuvante radiotherapie onderging, gelijk was aan de lokale controle in de groep die een tumorectomie, okselklierdissectie en radiotherapie kreeg. Hieruit kan worden geconcludeerd dat met radicale chirurgie,

**Tabel 1.** Tumorresidu na conservatieve mammachirurgie is afhankelijk van de margestatus (overgenomen van Wazer et al.).<sup>2,3</sup>

Beoordeling marge	Tumorresidu
tumor in de geïnkte marge	46-67%
marges dicht bij de tumor	23-32%
negatieve marges	12-26%
aanwezigheid van een EIC	31-88%

*EIC=extensieve intraductale component.*

zoals kwadrantectomie, bestraling vermeden kan worden bij lymfekliernegatieve patiënten. De beste lokale controle werd echter gezien na kwadrantectomie, okselklierdissectie en radiotherapie, met een recidiefpercentage dat niet hoger is dan na mastectomie. Dit verschil tussen tumorectomie en kwadrantectomie is vooral duidelijk bij patiënten met een extensieve intraductale component (EIC). Eén verklaring is waarschijnlijk gerelateerd aan de hoeveelheid residuele tumorcellen na tumorectomie, met name in het geval van een EIC, welke in de Milanese studie niet verdween door adjuvante bestraling.<sup>2,3</sup> Gebaseerd op deze resultaten dient men rekening te houden met een optimale marge na resectie van de primaire tumor. Wanneer deze marge wordt verkregen, is de residuele tumor waarschijnlijk zo laag dat een optimaal effect van adjuvante radiotherapie kan worden verwacht. De incidentie van residuele tumoren is afhankelijk van de margestatus zoals wordt geïllustreerd in *Tabel 1*.

### Definitie van tumorvrije marge

Het vergelijken van gepubliceerde data is om verschillende redenen lastig. De eerste relevante vraag is uiteraard hoe de resectiemarge adequaat gedefinieerd kan worden. Men moet niet vergeten dat de beoordeling van de status van de marge een samplingprocedure is die gevoelig is voor fouten. Men heeft aangetoond dat er ten minste 3.000 histologische coupes nodig zijn om het oppervlak van een sferisch preparaat met een diameter van slechts 2 cm geheel te onderzoeken.<sup>4</sup> Aan de andere kant is de interpretatie van de gegevens bijzonder onzeker omdat recidieven lokaal en op afstand bij de statistische interpretatie van de klinische data vaak worden beschouwd als onafhankelijke 'events'. Het

censureren van patiënten met metastasen op afstand bij de analyse van de lokale controle zal daarom het resultaat sterk vertekenen. Als gevolg hiervan kan worden aangenomen dat de gerapporteerde incidentie van lokale recidieven in de meeste gepubliceerde data extreem variabel is en slechts een gepubliceerde schatting van het werkelijke recidiefpercentage (zie *Tabel 2*). Een methodologie gebaseerd op competitieve risico's is daarom meer van toepassing. Met deze statistische benadering worden patiënten die metastasen op afstand ontwikkelen niet gecensureerd maar beschouwd als succes, mits er geen aanwijzing is voor een lokaal recidief. Bovendien laat het overzicht van Singletary et al. zien dat het ongunstige effect van positieve marges op lokale recidieven (LR) significant wordt beïnvloed door de duur van de follow-up (zie *Tabel 2*). In het geval van negatieve marges is er geen significante verandering in LR-percentages op follow-up-tijden variërend van 36-120 maanden ( $r=-0,31$ ;  $p$ =niet significant), terwijl bij positieve marges de LR-percentages significant toenemen ( $r=0,75$ ;  $p=0,008$ ).<sup>5</sup>

Verder zijn er diverse technieken beschreven voor het beoordelen van de marges, zoals vriescoupe- en 'touch-prep'-analyse. De resectiemarge moet niet alleen beoordeeld worden op 'positief' of 'krap', ook de mate van positiviteit dient gekwantificeerd te worden.<sup>2,6</sup> Het lijkt met andere woorden belangrijk om naast de tumorvrije ruimte rondom de tumor in mm, ook het aantal positieve marges te definiëren (zie *Tabel 3*, pagina 230).<sup>6</sup> In de literatuur bestaat momenteel geen consensus over de definitie van een krappe en een negatieve resectiemarge.<sup>5,7</sup> Er is een groot verschil tussen de Verenigde Staten (VS) en Europa; bijna 50% van de medisch specialisten in de VS betrokken bij borstkankerbehandeling beschouwt

**Tabel 2. Impact van positieve (2A) of krappe (2B) resectiemarges op het percentage lokale recidieven.**

Tabel 2A	Aantal patiënten	Follow-up (maanden) (spreiding)	Marge negatief LRR (%)	Marge positief LRR (%)
+ vs - n=12	44-869	75 (50-120)	4 (3-13)	15 (6-31)
neg >1 mm n=5	134-533	60 (57-127)	3 (0-7)	19 (3-22)
neg >2 mm n=11	210-1.021	86 (36-120)	5 (2-10)	10 (0-22)
neg >3 mm	183	54	3	25
neg >5 mm n=2	108-161	47-60	0-1	0-11
microscopisch n=3	258-723	66 (48-72)	2 (2-4)	16 (9-18)
+ vs - n=4	518-704	<b>120</b> >100	<b>8</b> (4-13)	<b>16</b> (10-31)
neg >1 mm n=2	343-533	<b>&gt;100</b>	<b>3-7</b>	<b>16-19</b>
neg >2 mm n=4	303-984	<b>120</b> >100	<b>2</b> (2-6)	<b>17</b> (14-22)

Tabel 2B	Aantal studies	Follow-up (maanden)	LRR (%)
>1 mm n=3	negatief: 69-204 krap: 28-94 positief: 37-188	45-53	negatief: 3-7 <b>krap: 2-11</b> positief: 16-22
>2 mm n=3	negatief: 157-968 krap: 17-142 positief: 13-152	76-120	negatief: 2-7 <b>krap: 6-24</b> positief: 8-22
>3 mm	negatief: 122 krap: 35 positief: 4	54	negatief: 3 <b>krap: 3</b> positief: 25
>1 microscopisch veld	negatief: 333 krap: 108 positief: 65	66	negatief: 2 <b>krap: 6</b> positief: 16
niet gedefinieerd n=2	negatief: 283-454 krap: 30-87 positief: 23-24	68-76	negatief: 3-6 <b>krap: 8</b> positief: 10-13

De eerste kolom heeft betrekking op de gepubliceerde definitie van de marges. De data zijn gerangschikt naar de definitie van de marge en zijn gegeven in gemiddelden en spreiding. De laatste 3 rijen van *Tabel 2A* refereren aan studies met een follow-up langer dan 100 maanden (vetgedrukte getallen) (overgenomen van Singletary et al.).<sup>5</sup> LRR='local recurrence rate'.

de afwezigheid van cellen in de geïnkte marge als een negatieve marge, terwijl in Europa een minimale vrije marge van 2 mm als negatieve marge wordt

beschouwd.<sup>7</sup> Dit heeft duidelijk consequenties voor de potentiële residuele tumor na conservatieve mammachirurgie (zie *Tabel 1*). In het bijzonder het

**Tabel 3.** Lokale controle na 5 en 10 jaar als een functie van het aantal positieve resectiemarges. In deze set van patiënten is geen verschil in lokale controle tussen patiënten met een R0-resectie en patiënten met een enkele positieve marge (overgenomen van DiBiase et al.).<sup>6</sup>

	5-jaars lokale controle	10-jaars lokale controle
1 positieve marge	91%	74%
>1 positieve marge	77%	63%

vergelijken van de effectiviteit van radiotherapie is in deze context lastig. In de meeste gerandomiseerde studies, geselecteerd in de jaren 90 van de vorige eeuw voor het definiëren van de National Institute of Health consensus statement, is een enorme variabiliteit in de definitie van een negatieve resectiemarge (zie *Tabel 4*).<sup>7</sup> Dit leidt tot een grote variatie in richtlijnen en behandelbeleid tussen instituten. Sommige zijn van mening dat de afwezigheid van tumorcellen in de geïknte marge, zoals gedefinieerd in de National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)-studie adequaat is, terwijl andere een vrije marge van ten minste 1-3 cm vereisen.<sup>7-9</sup> De eerstgenoemde beweren dat lokale controle verkregen kan worden met een agressieve behandeling na conservatieve mammachirurgie, en de laatstgenoemde claimt dat krappe of positieve marges predisponeren voor ipsilaterale mammatumoren met als gevolg een afname van de ziektevrije en totale overleving (zie *Tabel 3*).<sup>10</sup>

### Prognostische factoren bij krappe marges

Krappe resectiemarges hebben niet altijd dezelfde prognostische waarde. Holland et al. beschreven de residuele tumor als een functie van de afstand in mm van de resectiemarge tot de primaire tumor.<sup>11,12</sup> Niet alle histologische subtypen van borstkanker dragen hetzelfde risico. Het is aangetoond dat bij een infiltrerend lobulair carcinoom (ILC) vaker positieve resectiemarges voorkomen dan bij een infiltrerend ductaal carcinoom (IDC), wat gemakkelijk kan worden verklaard door het typische infiltratiepatroon van een ILC. De incidentie van positieve marges bij een ILC is ongeveer 20-50% (zie *Tabel 5*, pagina 232).<sup>13-17</sup>

Het tumortype is niet de enige factor die leidt tot een hoger risico op een positieve marge. De negatieve impact van een EIC werd geïllustreerd in de Milanese studie. In de publicatie van Holland et al.

was de incidentie van residuele cellen op een afstand van  $\geq 2$  cm en  $\geq 4$  cm in grote mate afhankelijk van de aanwezigheid van een EIC in het pathologiepreparaat (zie *Tabel 6*, pagina 233).<sup>11,12</sup>

Diverse malen werd gerapporteerd dat leeftijd een voorspellende factor is voor een slechtere uitkomst bij borstkanker.<sup>18-22</sup> De vraag is waarom de behandeling bij jonge patiënten faalt. Wazer et al. geven diverse redenen; 1 van deze redenen is de aanwezigheid van een EIC waarvan bekend is dat het geassocieerd is met een verhoogd risico op positieve of krappe marges.<sup>21</sup> Samen met andere factoren, zoals slechte histologische graad, aanwezigheid van lymfovasculaire invasie, multicentriciteit, negatieve oestrogenreceptorstatus en aanwezigheid van necrose, maakt dit dat het risico op recidieven verhoogd is, vergeleken met oudere patiënten. Dezelfde auteur toonde een bijna lineaire relatie tussen het risico op residuele tumoren en margestatus aan; dit risico is echter aanzienlijk hoger voor patiënten jonger dan 45 jaar.<sup>21</sup> In het geval van een EIC wordt het risico op residuale tumoren in ditzelfde cohort echter onafhankelijk van leeftijd en tumormarge. Deze observatie illustreert duidelijk de complexe relatie tussen tumor- en gastheergerelateerde factoren en de noodzaak om zich te verlaten op resultaten van grote patiëntcohorten om tot een conclusie van betekenis te komen voor wat betreft de onafhankelijke prognostische en voorspellende waarde van de diverse factoren.

### Lost meer intensieve therapie het probleem op?

Men kan beargumenteren dat de tumor-vrije marge er niet toe doet op voorwaarde dat de resectiemarge vrij is van tumorcellen. Dit argument is steekhoudend indien een behandeling op maat voorgesteld kan worden waarmee het risico op residuele tumor na conservatieve chirurgie tot 0 gereduceerd kan worden. De filosofie achter deze benadering kan het

**Tabel 4.** Definitie van de tumorresectiemarge in gerandomiseerde gecontroleerde studies (gebruikt voor de 'National Institute of Health consensus statement') (overgenomen van Taghian et al.).<sup>7</sup>

Studie	Jaar	Definitie van resectiemarge
NSABP	1976-1984	geen tumorcellen in geïnkte marge
NCI	1979-1987	geen vereisten aan marge
EORTC	1980-1986	macroscopische marge van 1 cm vereist
DBCSG	1983-1989	<R <sub>2</sub> -resectie vereist
IGR	1972-1980	marge van 2 cm vereist
Milaan	1973-1980	kwadrectomie met een marge van 2-3 cm vereist

*NSABP=National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NCI=National Cancer institute, EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer, DBCSG=Danish Breast Cancer Study Group, IGR=Institut Gustave Roussy.*

gemakkelijkst worden begrepen als men erop doelt het best mogelijke cosmetische resultaat te bereiken.<sup>9</sup> De vraag is echter of er enig gepubliceerd bewijs is rond de bewering dat met een agressievere lokale post-operatieve behandeling ziektecontrole bereikt kan worden zonder de cosmetische uitkomst op de lange termijn te belemmeren.

Boosten van het tumorgebied wordt traditioneel gebruikt in de radiotherapie na conservatieve chirurgie.<sup>23</sup> Deze benadering is gebaseerd op bewijs afkomstig van gerandomiseerde studies. In de EORTC-studie was de omvang van de impact van de boostbestraling leeftijdsafhankelijk.<sup>24</sup> Hoewel geen patiëntenpopulatie kan worden onderscheiden die geen voordeel heeft van een boost, is het therapeutische effect groter bij jongere patiënten. Betekent dit dat de boostdosis voldoende is om te compenseren in het geval van krappe marges? Er is niet echt bewijs te vinden in de huidige literatuur om deze bewering te ondersteunen. Integendeel, er zijn data die aantonen dat zelfs een boostdosis afgestemd op de uitgebreidheid van de marge niet compenseert voor het toegenomen risico op lokale recidieven. Leong et al., bijvoorbeeld, hebben de boostdosis verhoogd als functie van de grootte van de marge tot een totale dosis van 81 Gy.<sup>19</sup> Desondanks blijft het percentage lokale recidieven onacceptabel hoog, met name bij jongere patiënten (<35 jaar). Het percentage ipsilaterale borsttumorecidieven bedraagt 50%, 33% en 20% bij respectievelijk positieve, onbepaalde en negatieve marges. Vergelijkbare resultaten zijn gepubliceerd door Neuschatz et al.<sup>25</sup> De boostdosis na een geheleborstbestraling met 50 Gy in hun series variëren van

0 Gy bij een negatieve marge tot 20 Gy bij een positieve marge na conservatieve chirurgie.<sup>25</sup> Daartussen werd de boostdosis aangepast aan de hoeveelheid vrije marge in mm. De olopemde dosis blijkt ook hier niet in staat om het risico op een ipsilateraal borsttumorecidief compleet weg te nemen. Het 12-jaar actuariële risico op een lokaal recidief na een boost van 20 Gy is nog steeds 17% voor positieve marges. Daarentegen is het risico na 10 Gy 0% indien de marges >5 mm vrij zijn. Bij vrije marges van 0-2 mm is het percentage lokale recidieven 9% na een boost van 20 Gy. Men dient zich te realiseren dat op de meeste radiotherapieafdelingen, gebaseerd op de resultaten van de EORTC- en de Lyon-studie, de boostdosis over het algemeen niet hoger is dan 16 Gy.<sup>23,26</sup> In de context van een heropleving van gehyfracioneerde bestraling, een behandelingschema dat wordt gebruikt om de behandellast te reduceren en machinetijd te besparen op drukke afdelingen, is het herdefiniëren van de rol van boostbestraling voor het schatten van het exacte risico op een recidief in de ipsilaterale borst bij krappe marges nog problematischer.<sup>27</sup>

Het effect van het bestralen van de partiële borst in plaats van de gehele borst, gevolgd door een boostbestraling, wordt momenteel onderzocht.<sup>28</sup> Deze benadering kan het ontwerpen van een margeafhankelijke intensieve dosisescalatie mogelijk maken, maar wordt nog als experimenteel beschouwd en moet getest worden in goed ontworpen gerandomiseerde studies met een uitgebreide kwaliteitscontrole op de analyse van het pathologiepreparaat en de beoordeling van de resectiemarges. Langetermijn-

**Tabel 5.** Verschillende percentages van positieve resectiemarges kunnen worden verklaard door de tumorhistologie van infiltrerend lobulair carcinoom (ILC) versus infiltrerend ductaal carcinoom (IDC).

Auteur	ILC	IDC	p-waarde
Mai et al. <sup>13</sup>	52%	26%	nb
Moore et al. <sup>14</sup>	51%	15%	<0,05
Silverstein et al. <sup>15</sup>	59%	43%	<0,003
White et al. <sup>17</sup>	63%	60%	ns
Yeatman et al. <sup>16</sup>	17,5%	6,9%	0,018

*Nb=niet beschikbaar, ns=niet significant.*

**Tabel 6.** Residuaal carcinoom op een afstand van 2 en 4 cm is afhankelijk van de aanwezigheid van een extensieve intraductale component (EIC) (overgenomen van Holland et al.).<sup>11,12</sup>

EIC	Positief	Negatief
Residuale tumor op $\geq 2$ cm afstand	59%	29%
Residuale tumor op $\geq 4$ cm afstand	32%	12%

resultaten zijn vereist voor het beoordelen van het effect op de cosmetische uitkomst. Experimentele modellen illustreren dat bij borstkanker de stamcellen, waarvan bekend is dat ze meer resistent zijn tegen de behandeling, gelokaliseerd zijn in de periferie van de tumor, precies in het gebied dat mogelijk wordt achtergelaten bij de resectie. Deze stamcellen zullen niet worden vernietigd door chirurgische en radiotherapeutische technieken, zoals wordt gesuggereerd in de publicaties over partiële borstbestraling.

Men dient zich ook te realiseren dat borstreconstructie, wat vaak plaatsvindt bij conservatieve chirurgie, een grote complicatie vormt voor de definitie van het targetvolume van het risicogebied voor de boostdosis. Er zijn 2 manieren om met dit probleem om te gaan. De eerste manier is het nemen van een groter volume, maar dit houdt het risico in van toegenomen langetermijntoxiciteit en een slechtere cosmetische uitkomst. De tweede manier omvat het ongemoeid laten van de holte, maar ook dit kan nadelig zijn voor het uiteindelijke cosmetische resultaat. In elk geval wordt de chirurg sterk aanbevolen het chirurgische tumorgebied te reseceren, hoewel ook dit misleidend kan zijn voor het definiëren van het doelvolume voor de boostbestraling, vooral wanneer een remodel-

lerende ingreep wordt uitgevoerd.

Voor patiënten die systemische therapie behoeven, kan worden aangedragen dat adjuvante chemotherapie het risico op lokale recidieven sterk verlaagt. Er zijn geen gerandomiseerde studies beschikbaar met voldoende 'power' om definitief de vraag over de optimale volgorde van radio- en chemotherapie te beantwoorden indien deze modaliteiten gecombineerd moeten worden in de adjuvante setting.<sup>29,30</sup> Het gelijktijdige gebruik van doxorubicine bevattende schema's en radiotherapie is niet haalbaar, vanwege de mogelijk sterke interacties en de resulterende toxiciteit. Het vertragen van lokale adjuvante bestraling na systemische therapie kan leiden tot een hogere kans op lokale recidieven, met name wanneer de resectiemarge krap is. Men dient daarom voorzichtig te zijn bij deze patiënten. Bellon et al. stellen vast dat het verstandig is vrije marges te verkrijgen door re-excisie voordat gestart wordt met chemotherapie.<sup>29</sup> In een gerandomiseerde studie van Recht et al. wordt het belang van de status van de tumor-marge benadrukt. Uit dit onderzoek bleek dat indien de marge krap, positief of niet-gedefinieerd is, de incidentie van lokale recidieven hoger is in de groep die eerst chemotherapie (cyclofosfamide, methotrexaat, 5-FU en prednison (CMF-P)) kreeg, vergeleken met

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De evaluatie van de resectiemarge na conservatieve mammachirurgie moet worden beschouwd als een samplingprocedure.
2. Er is geen consensus over wat moet worden beschouwd als een veilige marge.
3. De associatie van een krappe marge met de leeftijd en een extensieve intraductale component (EIC) leidt tot een verhoogd risico op een lokaal recidief, dat niet kan worden verlaagd met radiotherapie.
4. Chemotherapie (antracycline bevattend en geïntensifieerd met taxanen) leidt tot een verhoogde lokale controle. De vertraging van de start van radiotherapie kan echter nadelig zijn, met name bij patiënten met een krappe, positieve of niet-gedefinieerde marge.
5. Re-interventie, zowel conservatieve chirurgie als mastectomie, dient te worden overwogen bij met name jonge patiënten met een EIC.

de 'radiotherapie-eerst'-groep. De hoge incidentie van metastasen op afstand in de radiotherapie-eerst-groep, bleef wel bestaan.<sup>30</sup> In het tijdperk van antracycline bevattende chemotherapie publiceerden Bellon et al. een abstract met de geupdate resultaten van een gerandomiseerde studie naar het effect van de volgorde in de adjuvante setting, waarin een lokaal-recidiefpercentage van 32% in de 'chemotherapie-eerst'-groep werd gezien, vergeleken met 4% in de radiotherapie-eerst-groep.<sup>31</sup>

Tot op heden is er geen bewijs beschikbaar over de mogelijkheid van risicoreductie door het verhogen van de intensiteit van de adjuvante benadering. In een retrospectieve analyse van de prospectieve, gerandomiseerde studies door de Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9344) toonden Sartor et al. dat het toevoegen van paclitaxel aan doxorubicine en cyclofosfamide bij kliernegeatieve borstkankerpatiënten het risico op een lokaal recidief na 5 jaar nog meer verlaagt, ondanks een langere vertraging met het starten van radiotherapie na lumpectomie of in geselecteerde gevallen na mastectomie.<sup>32</sup> De auteur stelt ook vast dat de status van de marge het risico op lokale recidieven beïnvloedt, maar kwantitatieve data over de marges zijn niet beschikbaar.

### Conclusie

Zo conservatief mogelijk opereren is een prijswaardige benadering, zeker, maar niet alleen, bij

jonge borstkankerpatiënten. Deze betrachting mag echter geen prioriteit worden ten opzichte van het risico op lokale recidieven met duidelijk nadelige gevolgen voor de overleving. Men dient zich ervan bewust te zijn dat, met name bij jonge patiënten en in het geval van een EIC, met radiotherapie het risico op lokale recidieven niet altijd voldoende verlaagd kan worden. Het verhogen van de dosis lijkt echter niet te helpen dit probleem op te lossen. Verhoging van de intensiteit van de chemotherapie verbetert de lokale controle wel, maar kan leiden tot een vertraging van de bestraling, vooral bij patiënten met een verhoogd risico op een lokaal recidief. Extra voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten met een krappe marge. Daarnaast dient de mogelijkheid van een chirurgische re-interventie overwogen te worden, en eventueel een mastectomie en reconstructie, vooral bij jonge patiënten en patiënten met een EIC.

Dit artikel is eerder gepubliceerd in *Belgian Journal of Medical Oncology* (Belg J Med Oncol 2009;3:93-100).

### Referenties

1. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1574-9.
2. Wazer DE, Jabro G, Ruthazer R, Schmid C, Safaii H, Schmidt-

- Ullrich RK. Extent of margin positivity as a predictor for local recurrence after breast conserving irradiation. *Radiat Oncol Investig* 1999;7:111-7.
3. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Schmid CH, Ruthazer R, Kramer B, Safaii H, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:291-9.
  4. Carter D. Margins of "lumpectomy" for breast cancer. *Hum Pathol* 1986;17:330-2.
  5. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002;184:383-93.
  6. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, Xie Y, Mansfield CM. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer* 1998;82:2212-20.
  7. Taghian A, Mohiuddin M, Jagsi R, Goldberg S, Ceilley E, Powell S. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. *Ann Surg* 2005;241:629-39.
  8. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:17-22.
  9. Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, Blackstock W, Hebert M, Reddick R, et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993;218:22-8.
  10. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97:926-33.
  11. Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990;8:113-8.
  12. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56:979-90.
  13. Mai KT, Yazdi HM, Isotalo PA. Resection margin status in lumpectomy specimens of infiltrating lobular carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2000;60:29-33.
  14. Moore MM, Borossa G, Imbrie JZ, Fechner RE, Harvey JA, Slingluff CL Jr, et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy. *Ann Surg* 2000;231:877-82.
  15. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, Gierson ED, Colburn WJ, Senofsky GM, et al. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994;73:1673-7.
  16. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, Smith SK, Reintgen DS, Miller MS, et al. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 1995;222:549-59; discussion 59-61.
  17. White JR, Gustafson GS, Wimbish K, Ingold JA, Lucas RJ, Levine AJ, et al. Conservative surgery and radiation therapy for infiltrating lobular carcinoma of the breast. The role of preoperative mammograms in guiding treatment. *Cancer* 1994;74:640-7.
  18. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Bressac C, et al. Mammary recurrences in women younger than forty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:271-6.
  19. Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, Bilous M, Ung O, Chua B, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:1823-32.
  20. Jobsen JJ, Van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. The value of a positive margin for invasive carcinoma in breast-conservative treatment in relation to local recurrence is limited to young women only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:724-31.
  21. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, DiPetrillo T, Boyle T, Kanski J, et al. The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:885-91.
  22. Freedman GM, Hanlon AL, Fowble BL, Anderson PR, Nicolaou N. Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast-conserving surgery and radiation. *J Clin Oncol* 2002;20:4015-21.
  23. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-65.
  24. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-87.
  25. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, Price LL, Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97:30-9.
  26. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-8.
  27. Whelan TJ, Kim DH, Sussman J. Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin*

*Radiat Oncol* 2008;18:257-64.

28. Swanson TA, Vicini FA. Overview of accelerated partial breast irradiation. *Curr Oncol Rep* 2008;10:54-60.

29. Bellon JR, Harris JR. Chemotherapy and radiation therapy for breast cancer: what is the optimal sequence? *J Clin Oncol* 2005;23:5-7.

30. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-61.

31. Bellon JR, Come S, Gelman, R. Sequencing of chemotherapy with radiation therapy in early stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:2-4.

32. Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, Fitzgerald TJ, Laurie F, Turrisi AJ, et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. *J Clin Oncol* 2005;23:30-40.

## Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. P.A. Coucke, hoofd afdeling Radiotherapie

Dhr. dr. J. Vanderick, radiotherapeut

Universitair Ziekenhuis Luik  
Afdeling Radiotherapie  
Domaine du Sart Tilman B35  
4000 Luik, België  
Tel.: 0032 4 366 79 49  
E-mailadres: pcoucke@chu.ulg.ac.be

Dhr. prof. dr. G. Jerusalem, hoofd afdeling Medische Oncologie

Afdeling Medische Oncologie

Dhr. dr. P. Vavassis, radiotherapeut

Ziekenhuis Maisonneuve-Rosemont  
Afdeling Radiotherapie  
Boulevard de l'Assomption 5415  
Montréal Quebec H1T 2M4, Canada

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.