

*Acta Oncologica Symposium 22.-23. maj 2008*  
*DBCG ' 30 års jubilæum*

Strålebehandling ved cancer mammae

**Udvikling de sidste 30 år**

Marie Overgaard

Department of Oncology,  
Aarhus University Hospital, Denmark

[marie@oncology.dk](mailto:marie@oncology.dk)

SAMLERENS **SP** PAPERBACKS

LINDA LAY SHULER  
**KVINDEN  
DER HUSKER**

”Jeg kunne ikke slippe KVINDEN DER HUSKER.”  
-Jean M. Auel



”Tiden er en vældig kreds.  
Der er ingen begyndelse,  
ingen ende.  
Alt vender tilbage  
igen og igen,  
I al evighed.”

# DBC G`S RT UDVALG GENNEM 30 ÅR!

Læger og fysikere fra alle 7 centre, DBCG statistiker, professorer, Ph.D. studerende og andre interesserede.



## **Standardbehandling af brystkræft før DBCG:**

**Simpel mastektomi + RT til alle operable ptt.  
Ingen adjuverende systemisk behandling.**

**Højvoltage blev anbefalet.**

Teknik: Forfræfelt mod axil og periklavikulære region samt tangentielle felter til thoraxvæggen.

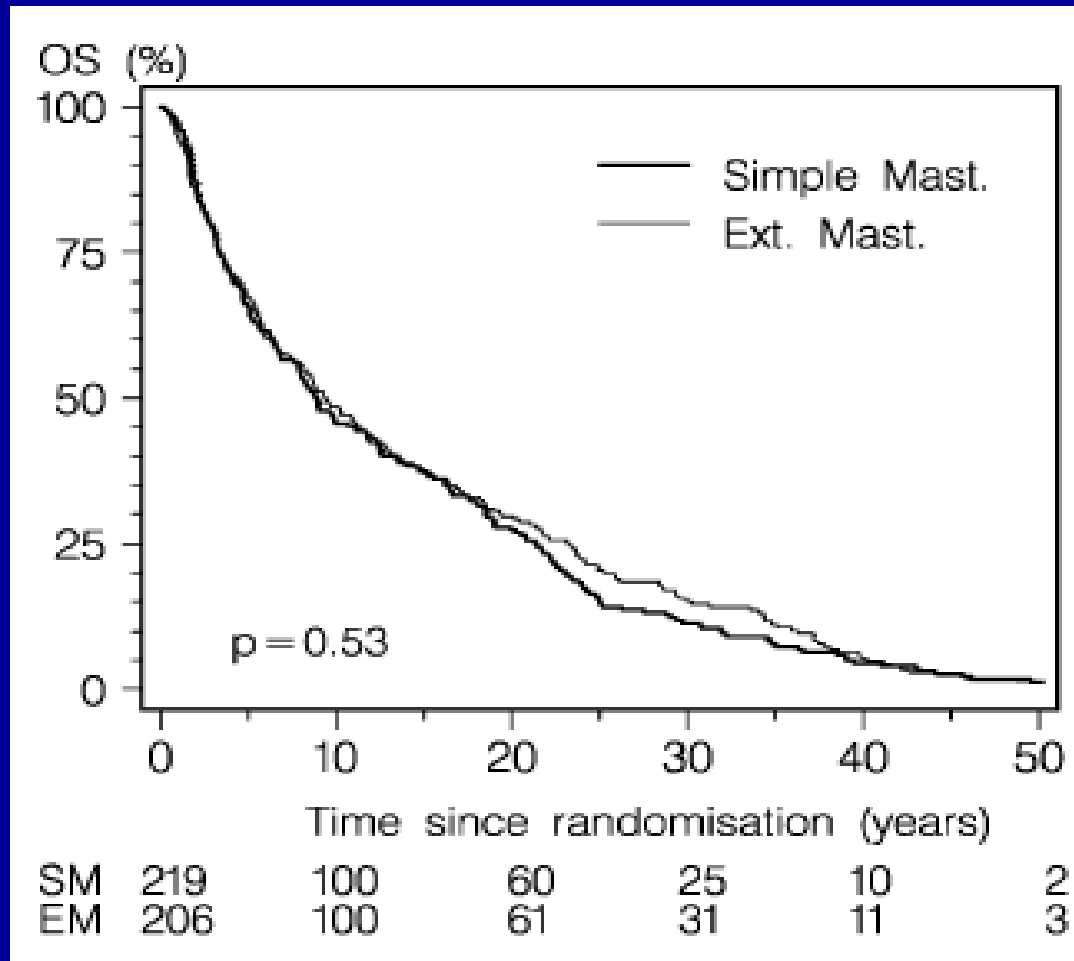
Dosis: 50-55 Gy/25 fx over 5 uger

**Ortovoltage fortsatte dog på decentrale afd.**

Teknik: McWhirter,

Dosis: 40-45 Gy/18 fx over 3 uger

# Copenhagen study 1951-57



10-years loco-regional  
recurrence

Simple Mast.: 22%

Ext. Mast.: 27%

*Johansen, Kaae et al. – Acta Oncologica 2008*

# Strålebehandling (RT) i DBCG 1977 - 2007

## **DBCG 77**

RT standard til højrisiko patienter,- adjuverende systemisk behandling undersøges.

## **DBCG 82**

Effekten af RT efter mastektomi og adjuverende systemisk behandling undersøges.  
Effekten af brystbevarende operation og RT sammenlignes med mastektomi

## **DBCG 89**

RT efter lumpektomi er standard  
RT efter mastektomi afventer resultatet af 82 protokollen

## **DBCG 99**

RT efter mastektomi er genindført til højrisiko patienter  
Kvalitetskontrol, justering af guidelines, timing, target og 3D - dosisplanlægning.  
Effekten af RT af parasternale lymfeknuder undersøges fra 2003

## **DBCG 07**

Planlægning af protokoller vedrørende partiel RT og hypofraktionering efter lumpektomi

# Strålebehandling (RT) i DBCG 1977 - 2007

## DBCG 77

RT standard til højrisiko patienter,- adjuverende systemisk behandling undersøges.

## DBCG 82

Effekten af RT efter mastektomi og adjuverende systemisk behandling undersøges.  
Effekten af brystbevarende operation og RT sammenlignes med mastektomi

## DBCG 89

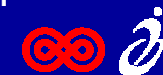
RT efter lumpektomi er standard  
RT efter mastektomi afventer resultatet af 82 protokollen

## DBCG 99

RT efter mastektomi er genindført til højrisiko patienter  
Kvalitetskontrol, justering af guidelines, timing, target og 3D - dosisplanlægning.  
Effekten af RT af parasternale lymfeknuder undersøges fra 2003

## DBCG 07

Planlægning af protokoller vedrørende partiel RT og hypofraktionering efter lumpektomi



## **DBCG 77**

All high-risk patients received radiotherapy after mastectomy.

Premenopausal:  
(DBCG-77 b)

- RT
- RT + Levamisole
- RT + C
- RT + CMF

Postmenopausal:  
(DBCG-77 c)

- RT
- RT + Levamisole
- RT + TAM



# DBCG 77

## Guidelines for radiotherapy

**Target:** Supraclavicular and axillary lymph nodes.  
Chest wall with 3-4 cm margin around the scar.

**Dose:** 36.60 Gy / 12 fract. / 6 weeks  
or  
40.95 Gy / 22 fract. / 5½ week  
(schedules equated by **NSD**)



# DBCG 77

## postmastectomy radiotherapy fields

**Ny teknik...**

Axillary and supraclavicular  
photon field

Bolus covering mastectomy  
scar

Chest wall electron field



# DBCG 77

## Konklusion

- Acceptabel loko-regional tumor kontrol efter mastektomi og RT. (Lokalrecidiv frekv. 8-12%)
- Adjuvant systemisk terapi forbedrer den lokale kontrol og overlevelsen hos både præ - og postmenopausale patienter.

# DBCG 77

## Konklusion (fort.)

Postmastektomi strålebehandling medførte en hyppig forekomst af komplikationer, så som:

- arm ødem
- nedsat skulderbevægelighed
- fibrose og telangiektasier i huden,
- lunge fibrose og spontane ribbensbrud

# Lymfødem og fibrose

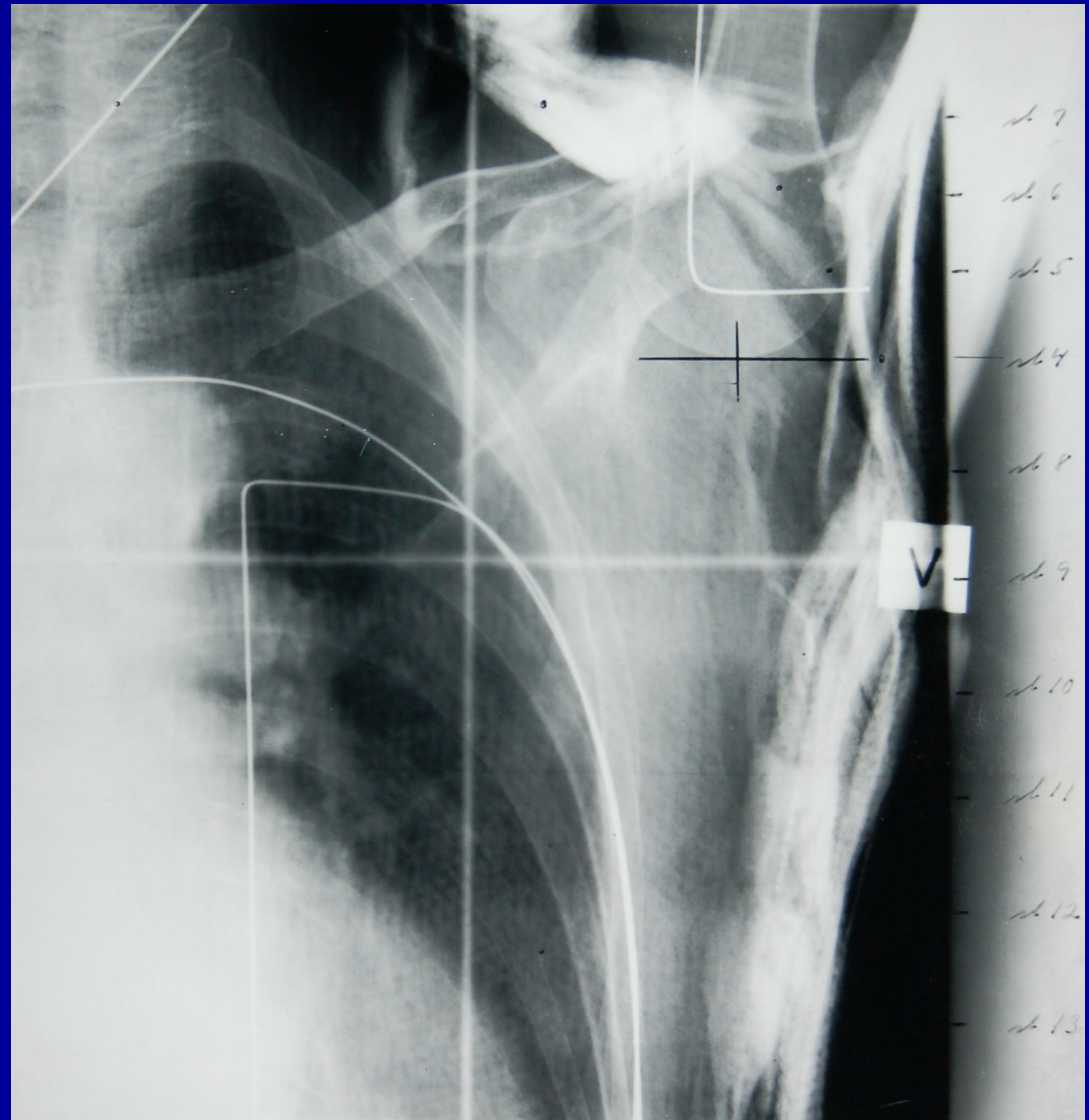


36,6 Gy /12 fx (min. Dose)

# DBCG 77

Det magiske  
referencepunkt i  
midt-axillen!

ved fastlæggelse  
af minimum dosis  
til dette punkt  
øges maximum  
dosis i forhold til  
pt` s størrelse!



# Strålebehandling (RT) i DBCG 1977 - 2007

## DBCG 77

RT standard til højrisiko patienter,- adjuverende systemisk behandling undersøges.

## DBCG 82

Effekten af RT efter mastektomi og adjuverende systemisk behandling undersøges.

Effekten af brystbevarende operation og RT sammenlignes med mastektomi

## DBCG 89

RT efter lumpektomi er standard

RT efter mastektomi afventer resultatet af 82 protokollen

## DBCG 99

RT efter mastektomi er genindført til højrisiko patienter

Kvalitetskontrol, justering af guidelines, timing, target og 3D - dosisplanlægning.

Effekten af RT af parasternale lymfeknuder undersøges fra 2003

## DBCG 07

Planlægning af protokoller vedrørende partiel RT og hypofraktionering efter lumpektomi 

# DBCG 82 b & c

?

Er postoperativ RT nødvendig hos højrisikopatienter, der også får systemisk behandling?

?

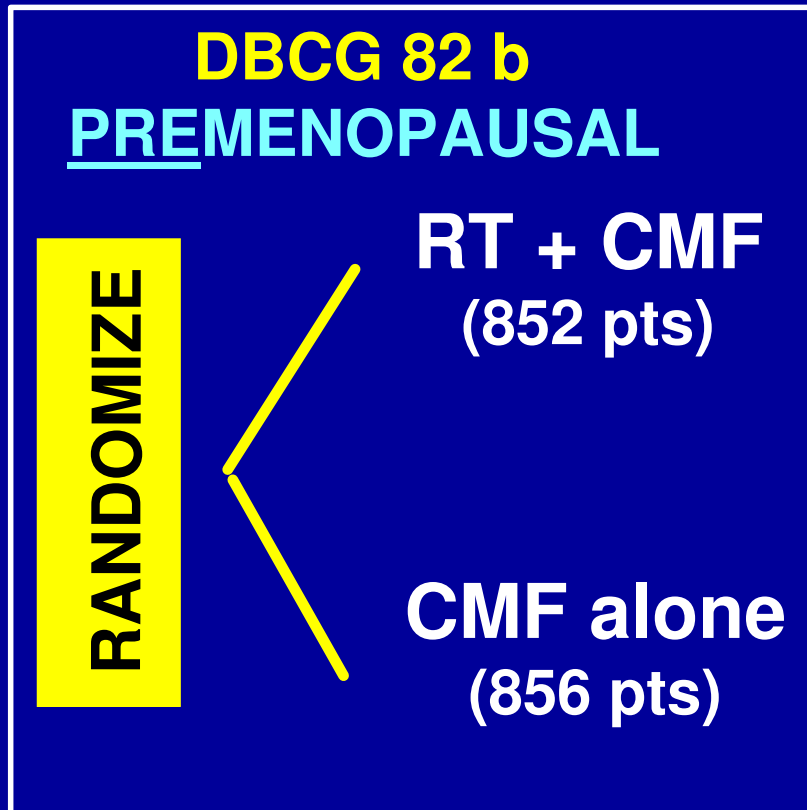
Har optimal loko-regional tumorkontrol betydning for overlevelsen hos højrisikopatienter, der også får adjuverende systemisk behandling?



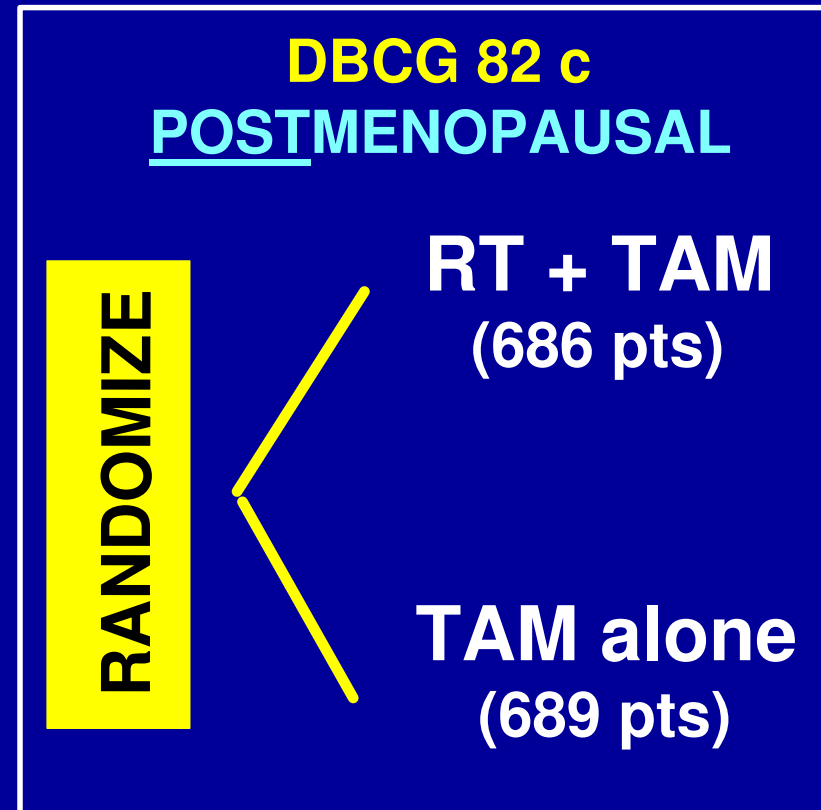
Danish Breast Cancer Cooperative Group

# DBCG 82 b & c

Allocation of patients: 1982-89



Overgaard et al. N Engl J Med 1997



Overgaard et al. Lancet 1999

# DBCG 82 b & c

## Summary

“High-risk”: T3,T4 tumor and/or node-positive and/or skin or deep fascia invasion.

Accrual: November 1982- March 1990.  
3083 patients included.

DBCG 82 b: Pre-menopausal patients (1708 pts).

DBCG 82 c: Post-menopausal patients < 70 years (1375 pts).

# DBCG 82 b & c

## Treatment

### Surgery:

Total mastectomy with partial axillary dissection.

### Radiotherapy:

Postoperative to chestwall and regional lymphnodes, including parasternal nodes. (48-50 Gy/22-25 fx, 5 weeks)

### Systemic therapy (DBCG 82 b):

CMF (600, 40, 600 mg/m<sup>2</sup>) i.v. every 4 weeks for 9 months.

### Systemic therapy (DBCG 82 c):

Tamoxifen (30 mg daily for 48 weeks)

# DBCG 82

## Retningslinier for strålebehandling

Target definition med CT-scan.

Dosis individualisering i flere områder af target.

Normal fraktionering.

Sekventiel kemo- og strålebehandling.

Prospektiv registrering af acutte og sene komplikationer i bestrålet normalt væv.

**igen og igen..**

# Target definition in DBCG 82

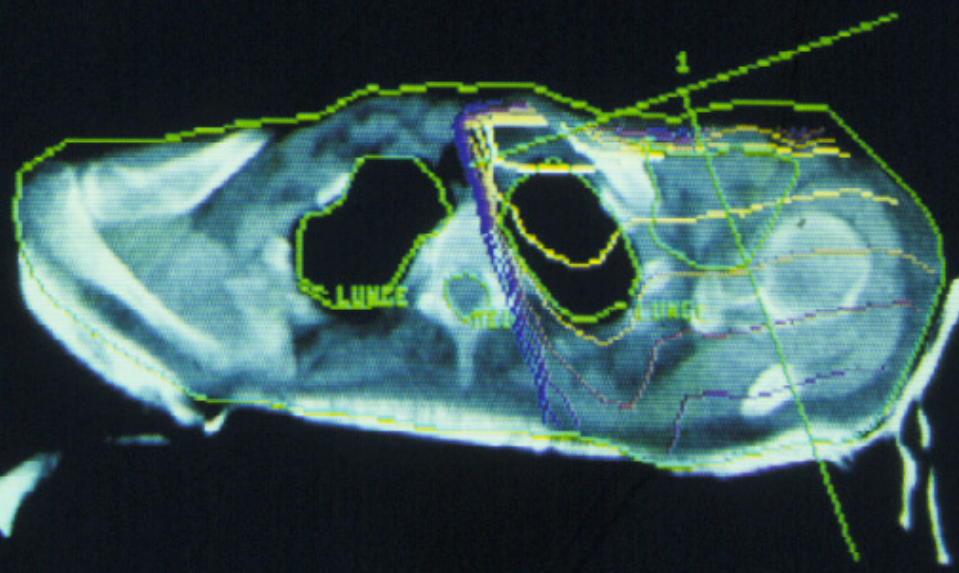
SL: 5 DFFRX: -56  
21/08/81

NORM: 83  
CONTOURS



A vertical color scale legend for contours, ranging from dark blue at the bottom to yellow at the top. The scale is labeled with numerical values: 80, 90, 100, 110, 120.

RT/PLAN  
REV 2.06



ZOOM

RULER

CROSS HAIR

OPTIONS

WW 600

CONTOURS

WL+0100

CHANGE BEAM

TUNOUR

SSD

REMOVE

ISODOME

HOT SPOT

<< < WEIGHT > >>

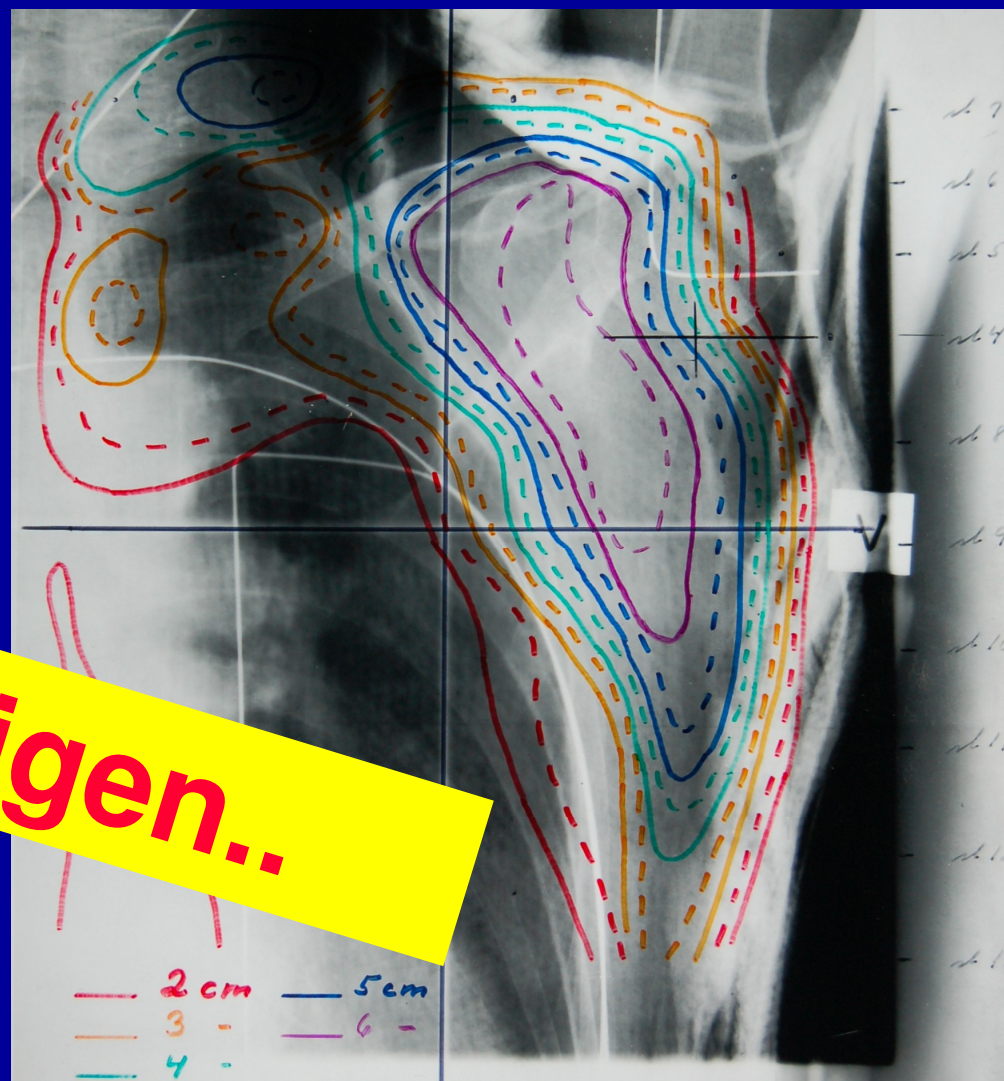
MIN 101 MAX 120 AVG 111 VARC 20.76

## Fra 3D til 2D

”Juulske” beregning af targetdybden i periklavikulær regionen og axillen ud fra de indtegnede CT snit.

Midtaxillær referencepunkt for beregning af median dosis.

*Acta Oncol. 2008*



# DBCG 82 b & c

Endpoints: Loco-regional recurrence, distant metastases, disease-free and overall survival, and cardiac morbidity

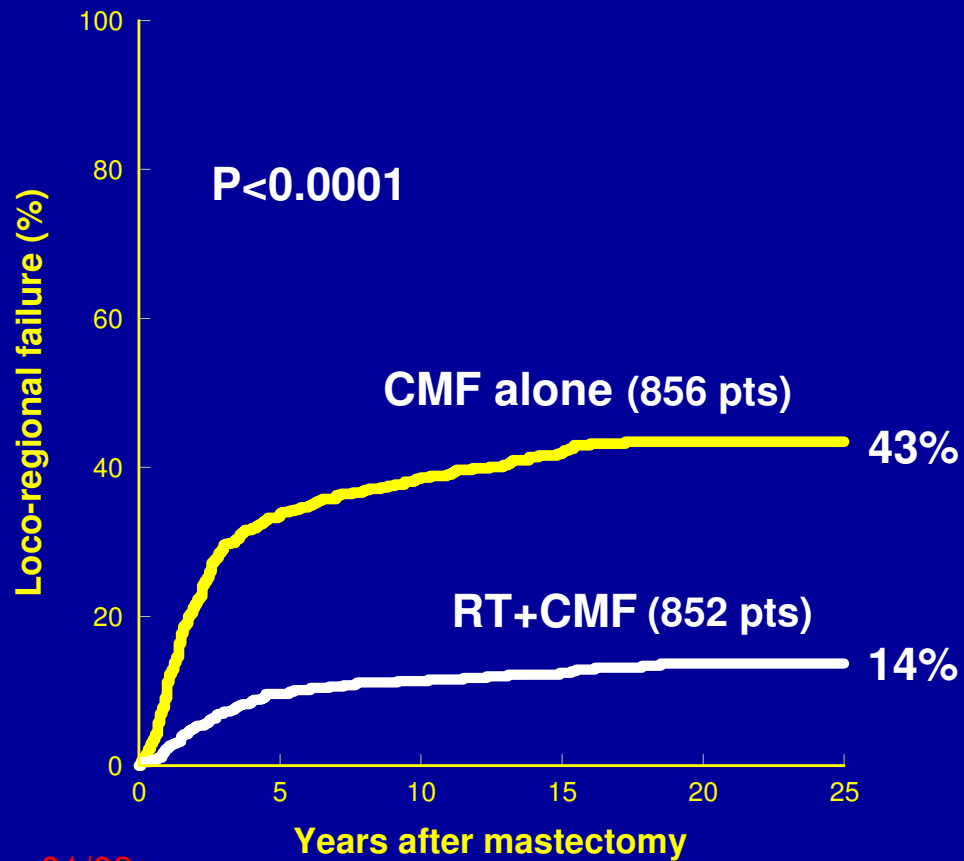
Evaluated: January 1, 2008

Median observation time: 22 years (range: 19-26).

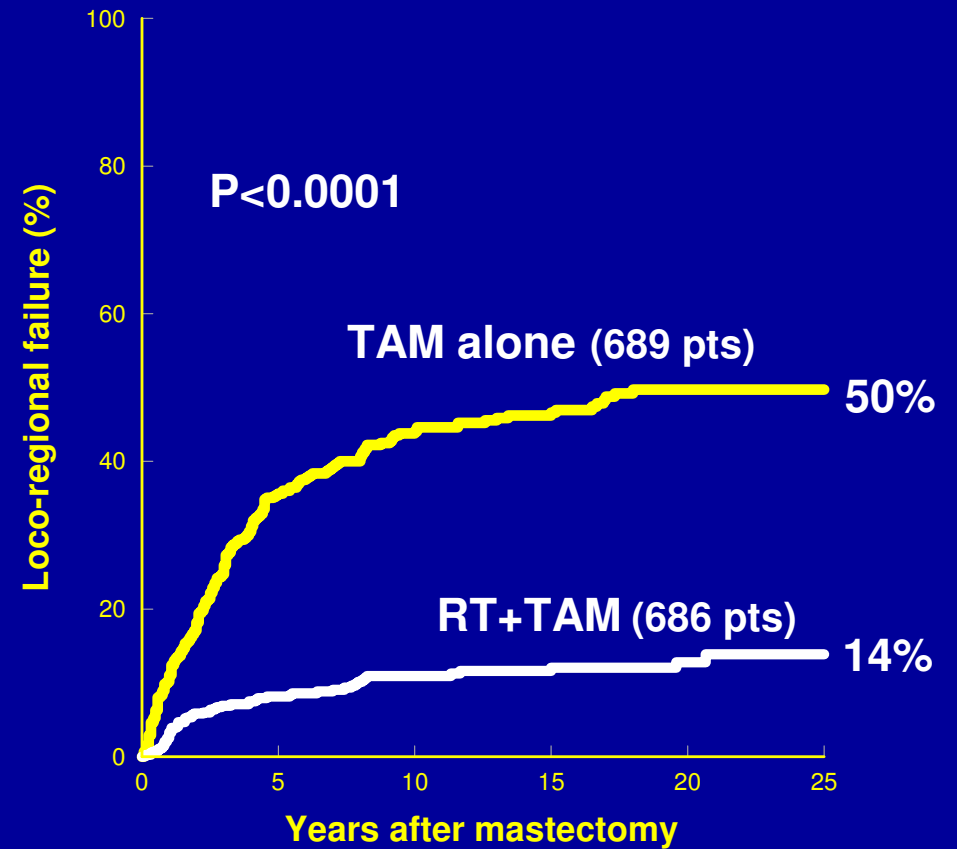
# DBCG 82 b & c

## EFFECT OF RADIOTHERAPY ON LOCO-REGIONAL FAILURE

### PREMENOPAUSAL PATIENTS



### POSTMENOPAUSAL PATIENTS

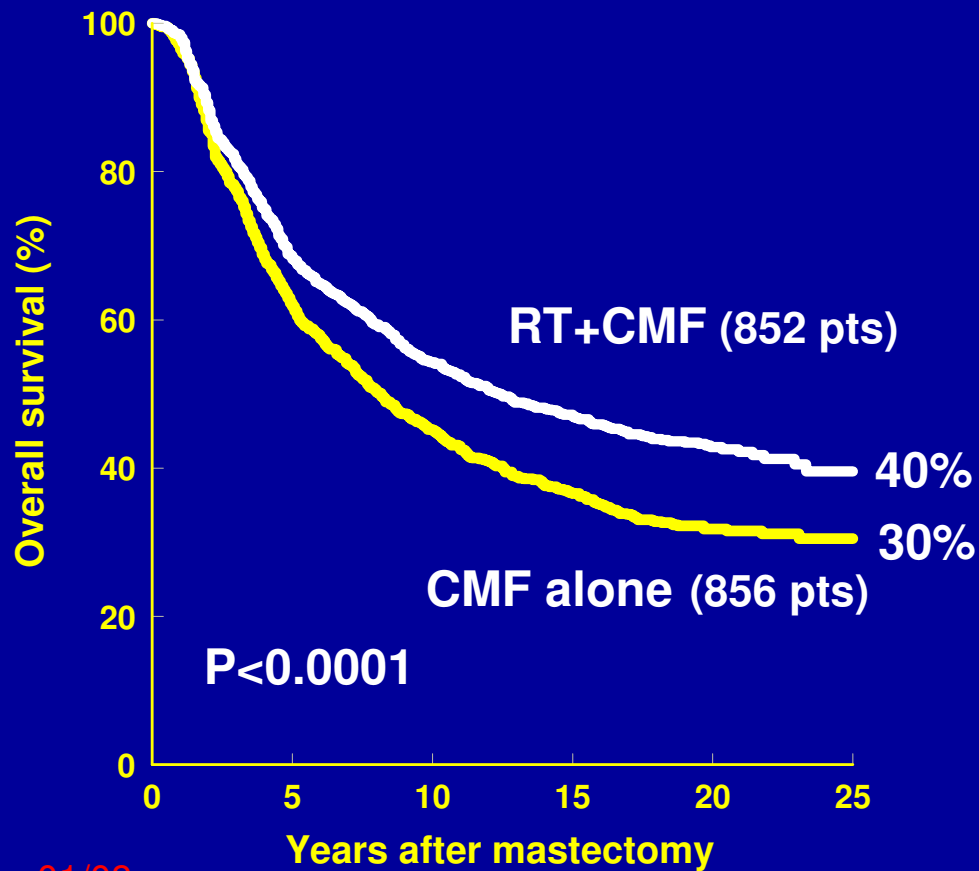




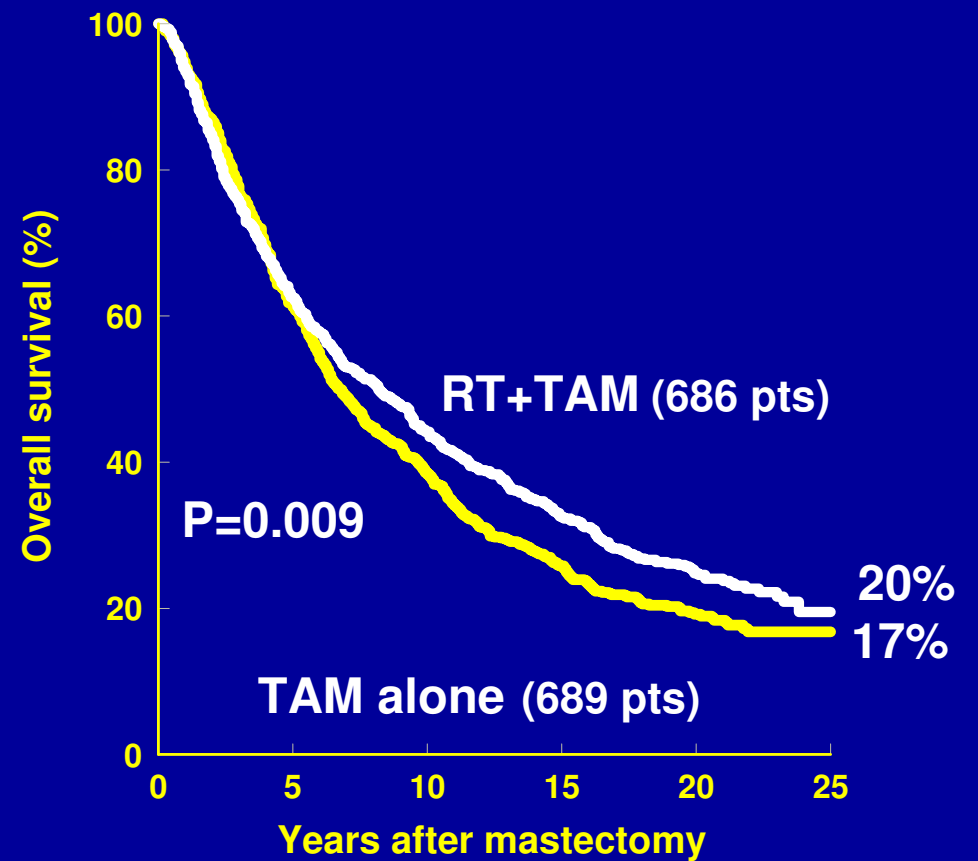
# DBCG 82 b & c

## EFFECT OF RADIOTHERAPY ON OVERALL SURVIVAL

### PREMENOPAUSAL PATIENTS

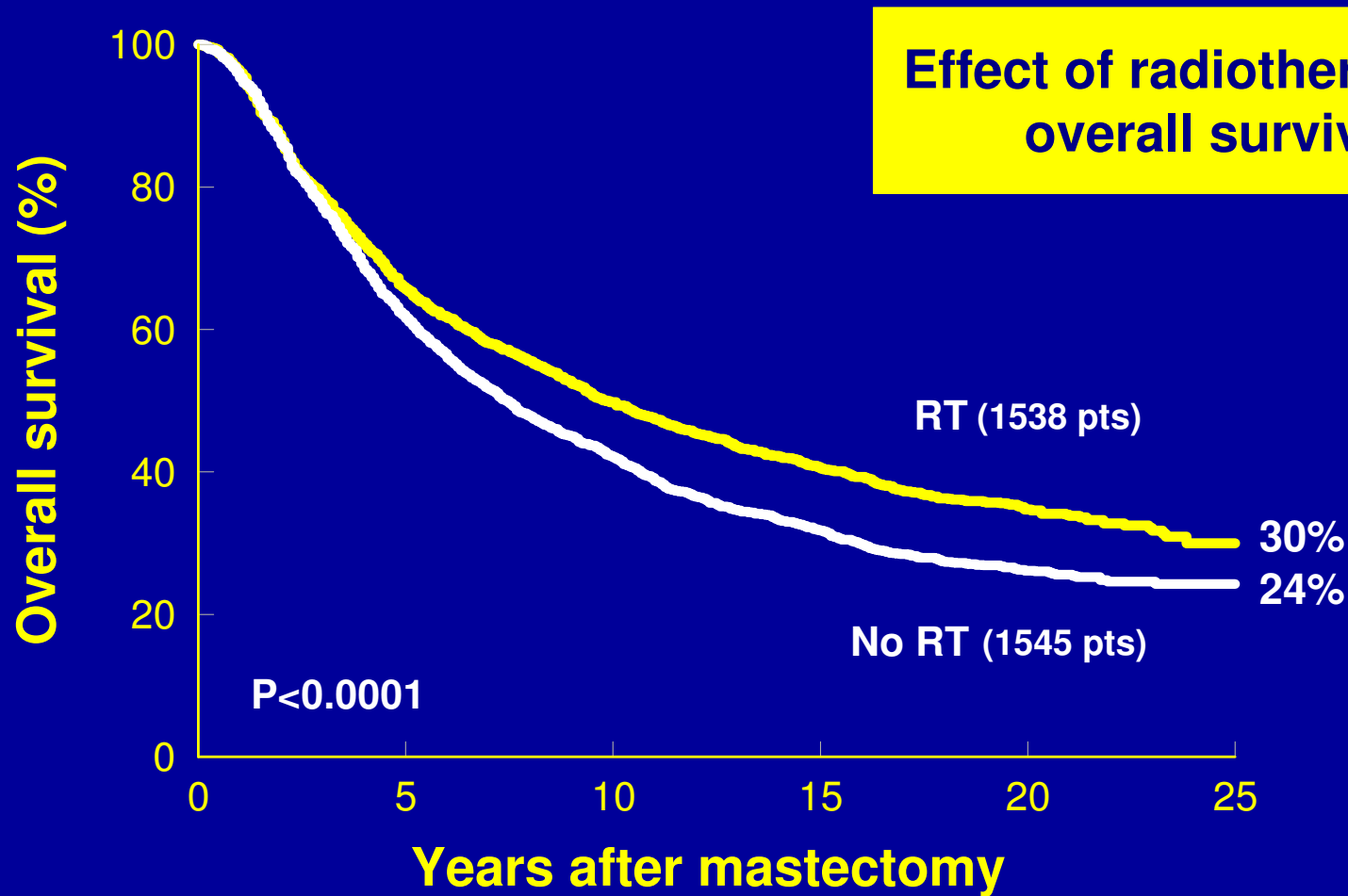


### POSTMENOPAUSAL PATIENTS



# DBCG 82 b & c

## ADJUVANT SYSTEMIC TREATMENT +/- RADIOTHERAPY



# DBCG 82 b & c

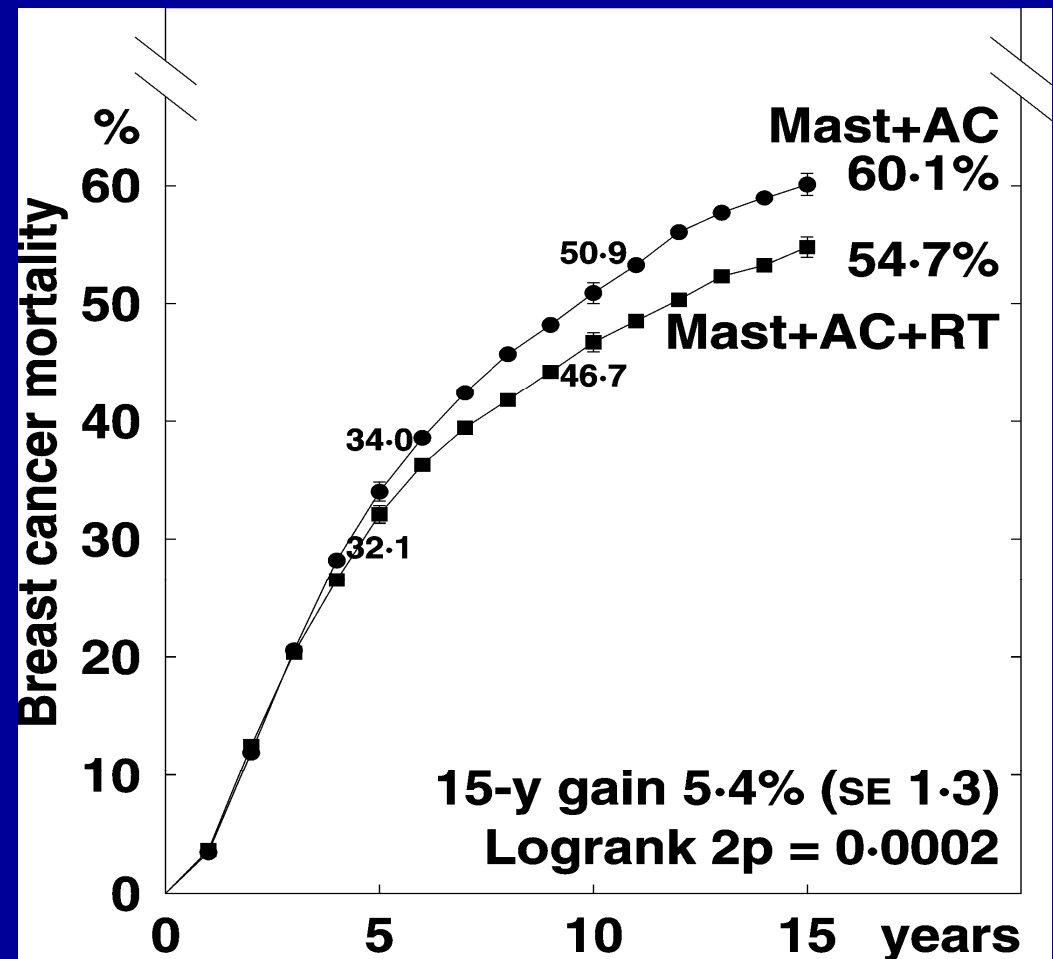
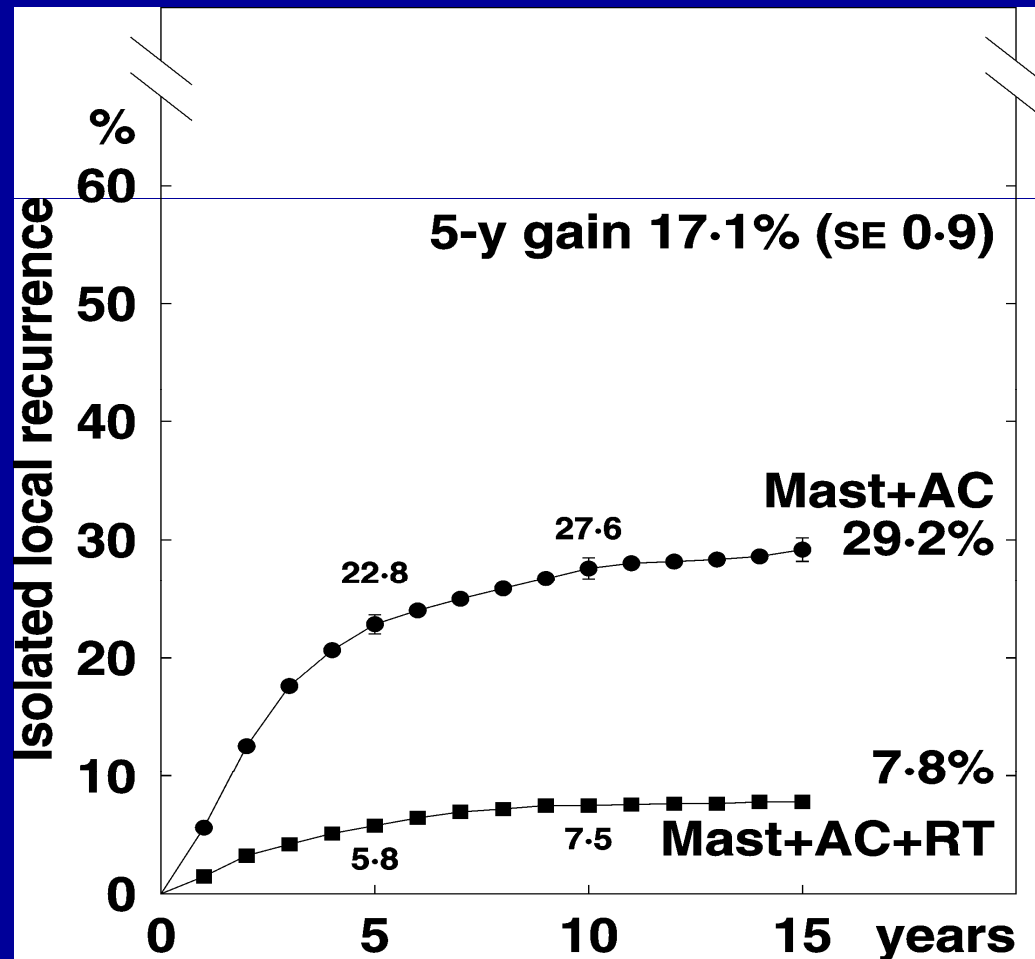
ADJUVANT SYSTEMIC TREATMENT +/- RADIOTHERAPY

**"The Bottom line" after 25 year**

Endpoint	Local failure	DM	DFS	Dead
Relative Risk Reduction	73%	14%	12%	11%
Absolute Risk Reduction	28%	9%	10%	8%
No. of patients needed to treat (to achieve benefit)	4	10	9	11

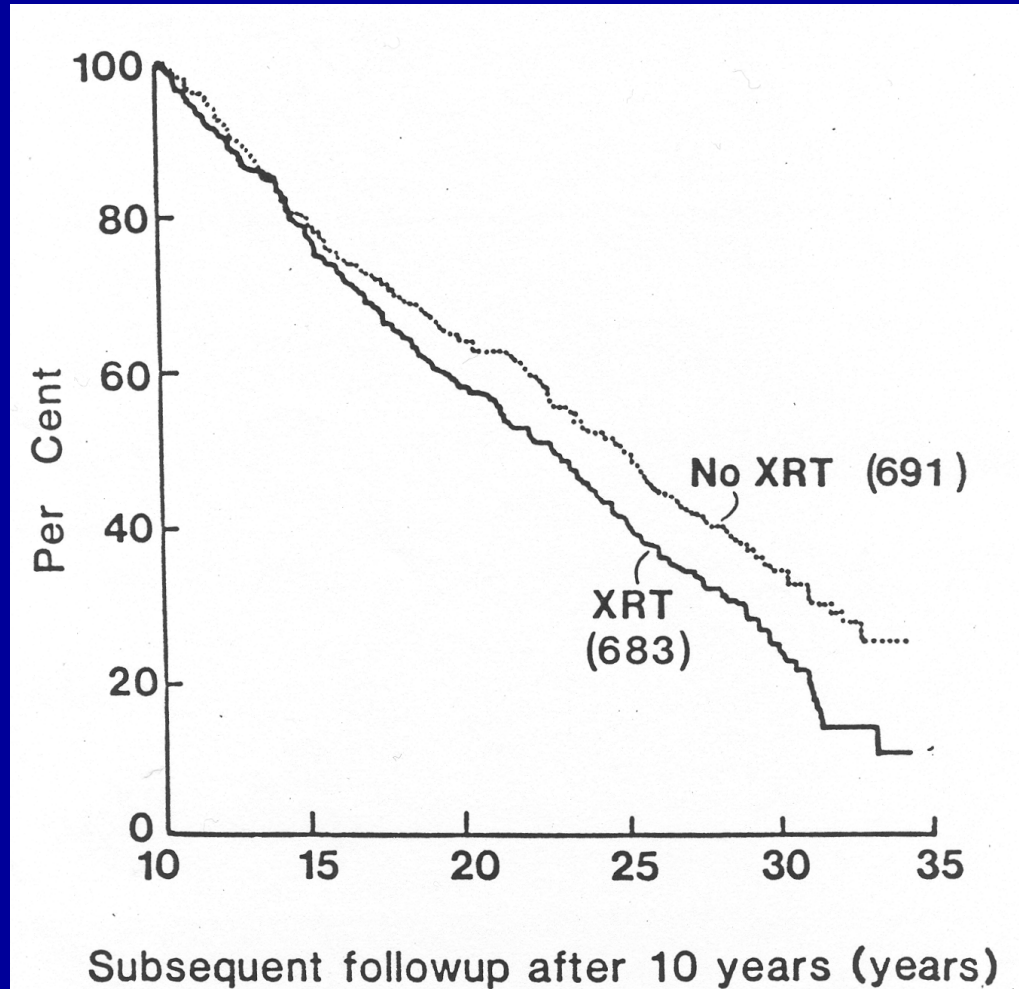
# Effect of RT after mastectomy and axillary clearance on local recurrence and on breast cancer mortality

8505 women with node-positive disease (28 Trials)



C u z i c k m e t a - a n a l y s i s :

1 3 3 7 p a t i e n t s s u r v i v i n g m o r e t h a n 1 0 y e a r s



DBCG 82 b

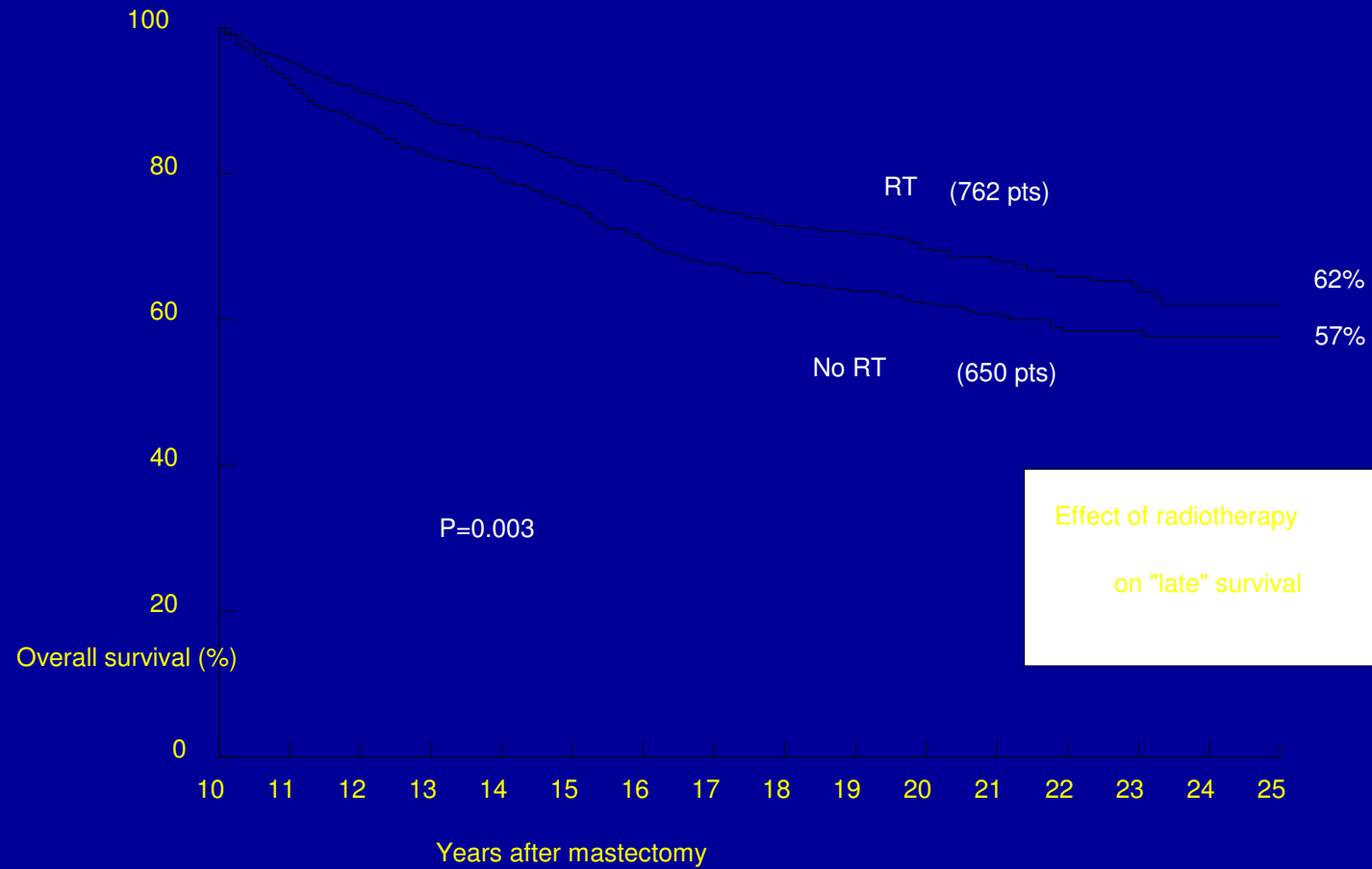
& c

ADJUVANT SYSTEMIC TREATMENT +/- RADIOTHERAPY

(1412 pts. surviving

more than 10 years

after treatment)



# B r e a s t c a n c e r

## I m p o r t a n t r a d i a t i o n r e l a t e d m o r b i d i t y

A r m e d e m a .

I m p a i r m e n t o f s h o u l d e r  
m o v e m e n t .

B r a c h i a l p l e x u s d a m a g e .

T e l a n g i e c t a s i a .

B r e a s t a p p e a r e n c e .

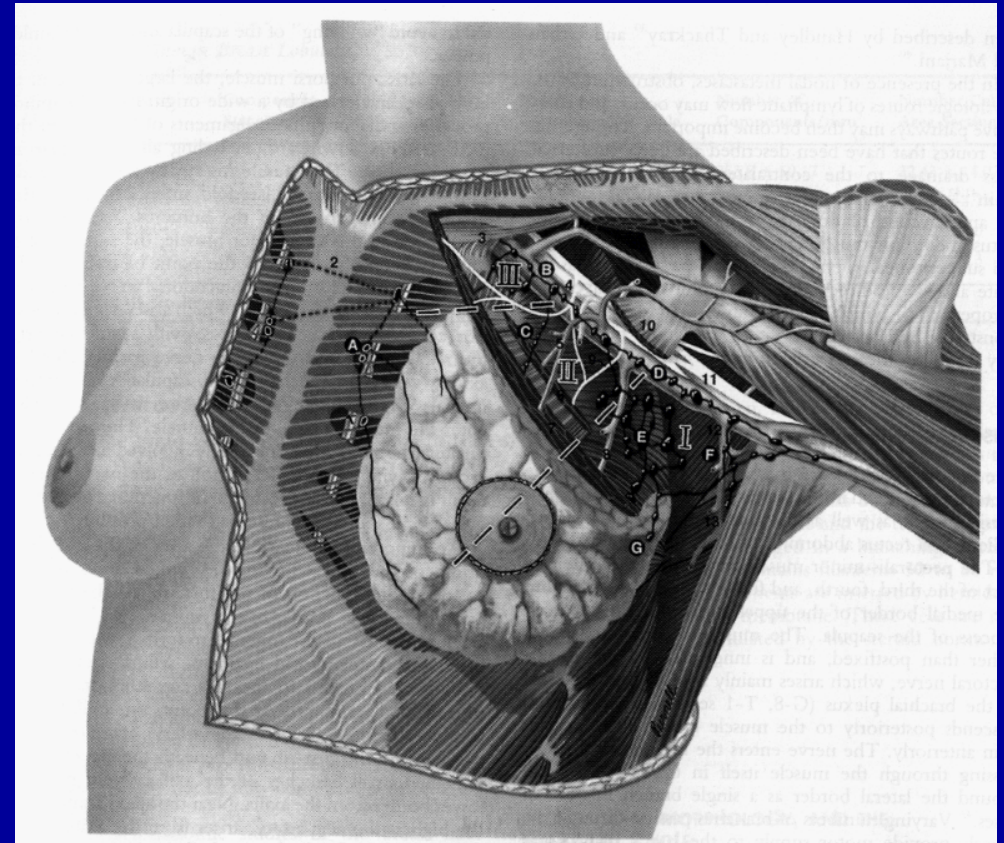
S u b c u t a n e o u s f i b r o s i s .

R i b f r a c t u r e s

P n e u m o n i t i s a n d l u n g f i b r o s i s .

I s c h e m i c h e a r t d i s e a s e .

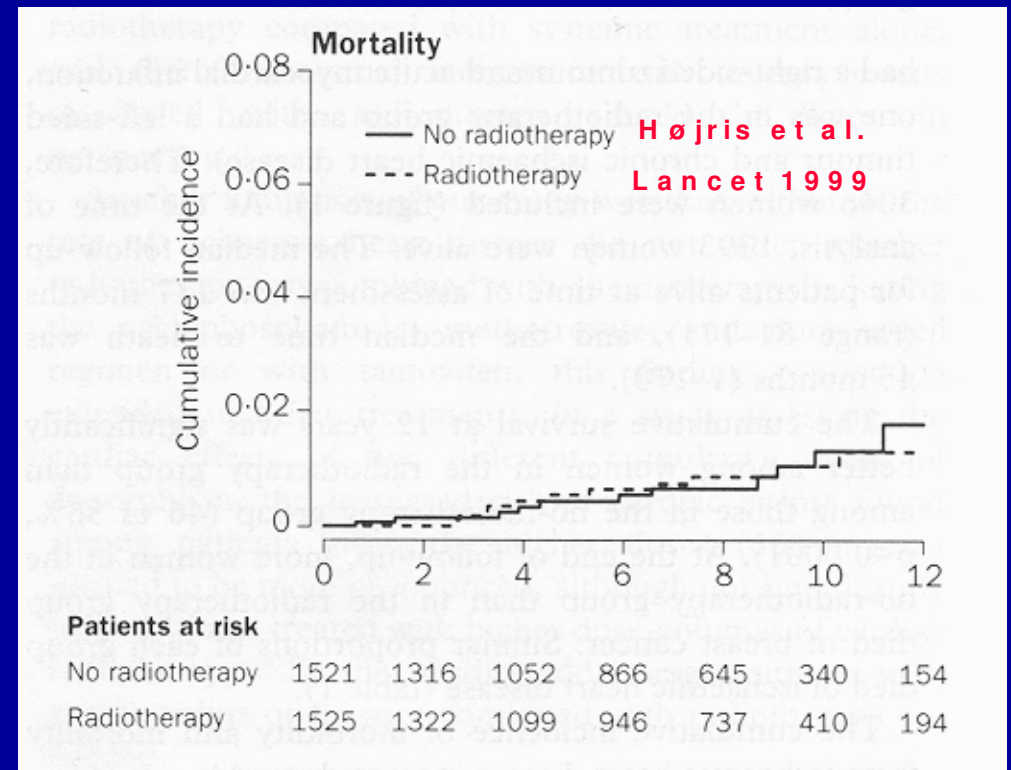
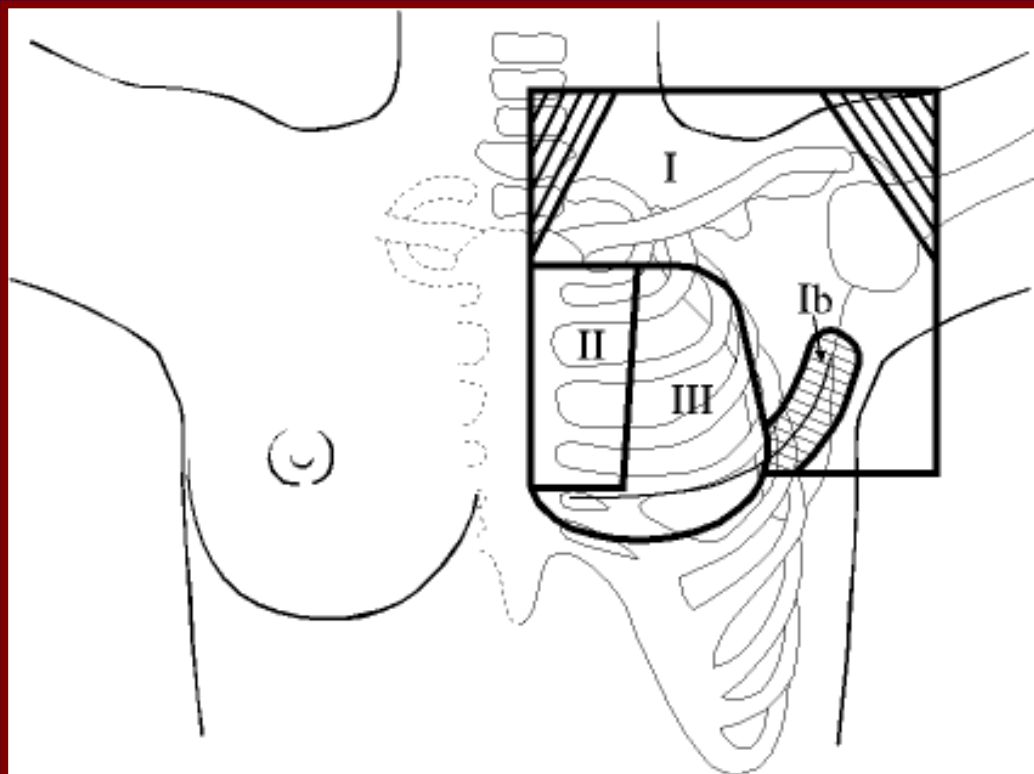
S e c o n d a r y m a l i g n a n c y



Danish Breast Cancer Cooperative Group

N o e x c e s s c a r d i a c d i s e a s e a n d d e a t h

i n p a t i e n t s i r r a d i a t e d w i t h p r o p e r t e c h n i q u e

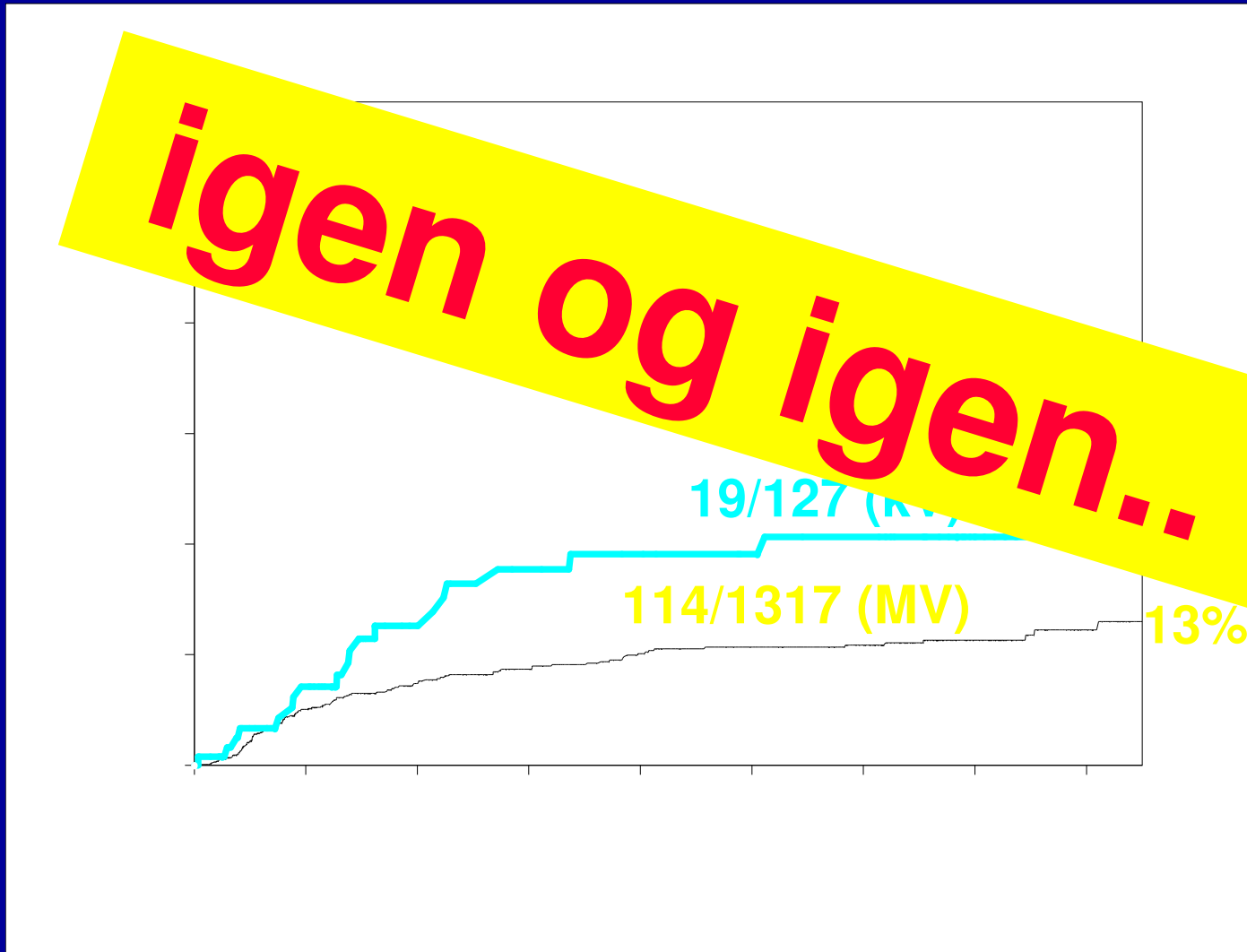




L o c o - r e g i o n a l f a i l u r e a s f i r s t s i t e o f r e l a p s e

D o s e - r e s p o n s e ( n o n e v s . O r t h o - v s . m e g a v o l t a g e )

( H a n n e M e l g a a r d N i e l s e n )

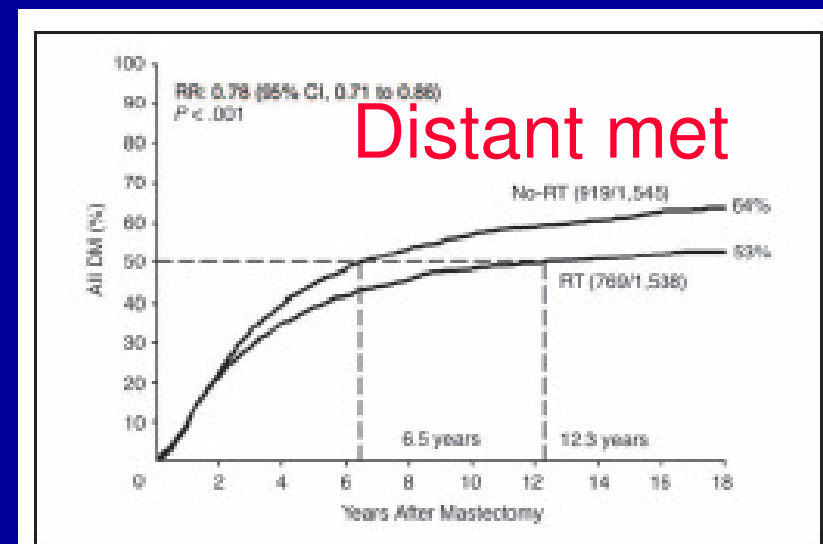
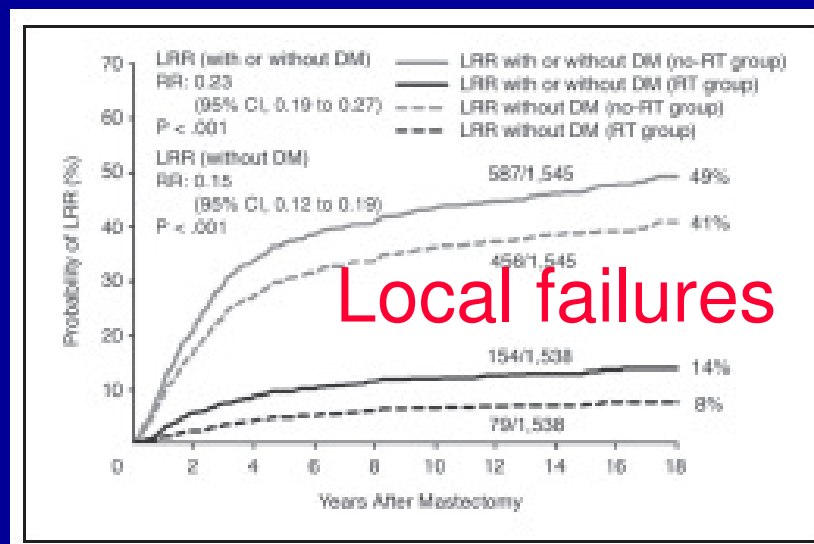
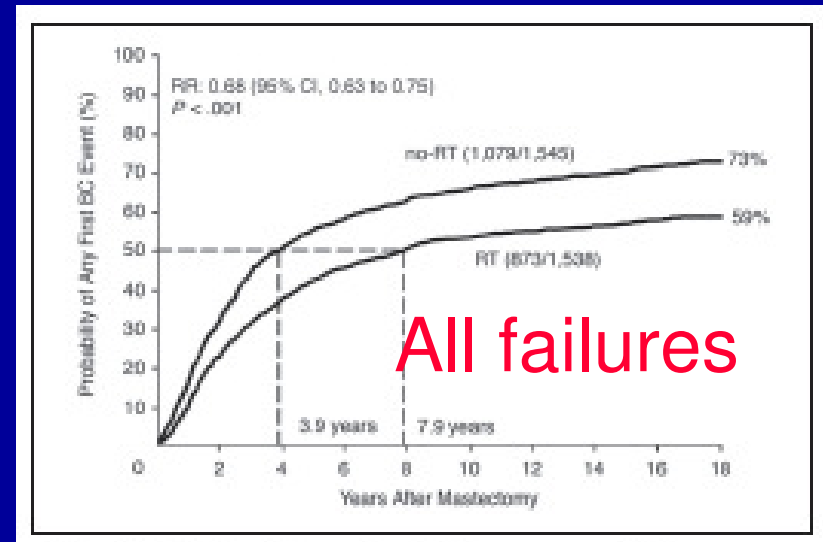


Study of Failure Pattern Among High-Risk Breast Cancer Patients With or Without Postmastectomy Radiotherapy in Addition to Adjuvant Systemic Therapy: Long-Term Results From the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c Randomized Studies

Hanne M. Nielsen, Marie Overgaard, Cai Grau, Anni E. Jensen, and Jens Overgaard

Hanne Melgaard Nielsen

J Clin Oncol 2006



DBCG 82 b & c

?

Er overlevelsesgevinsten af RT  
begrænset til patienter med 4 eller  
flere positive lymfeknuder?

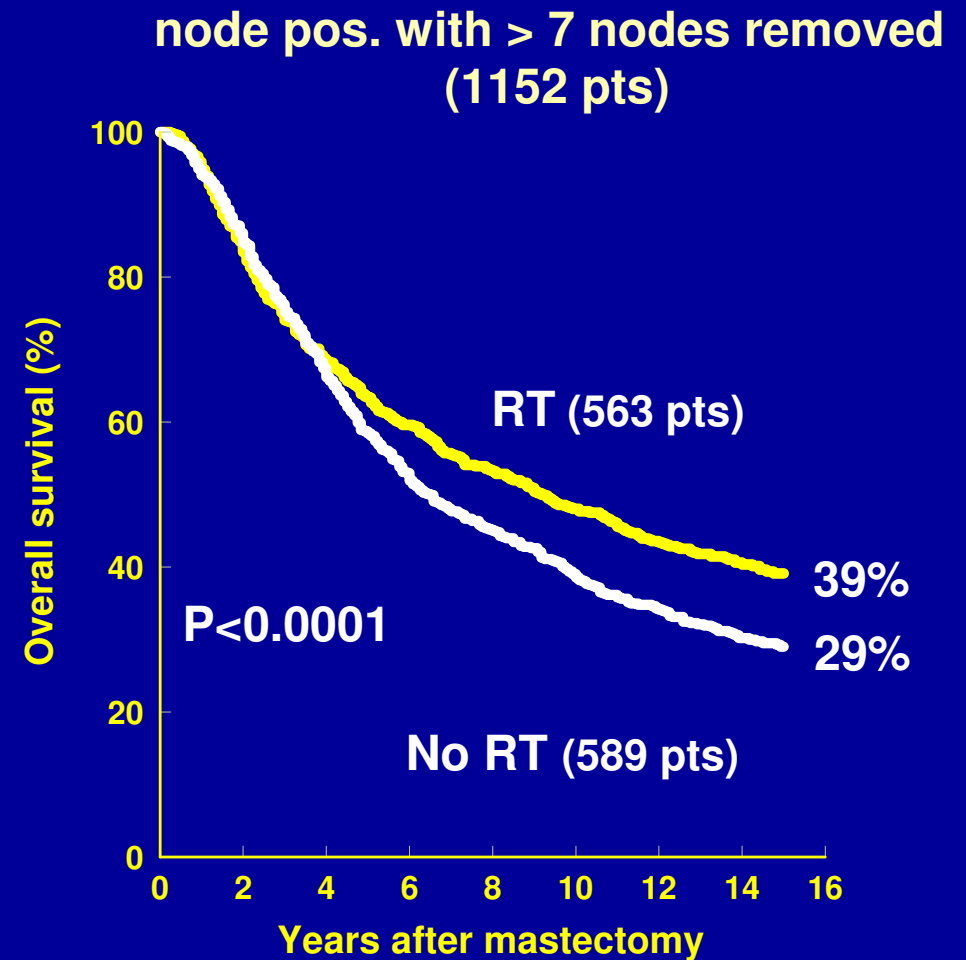
- som anbefalet i internationale konsensus rapporter og guidelines

# DBCG 82 b & c

## EFFECT OF RADIOTHERAPY ON OVERALL SURVIVAL

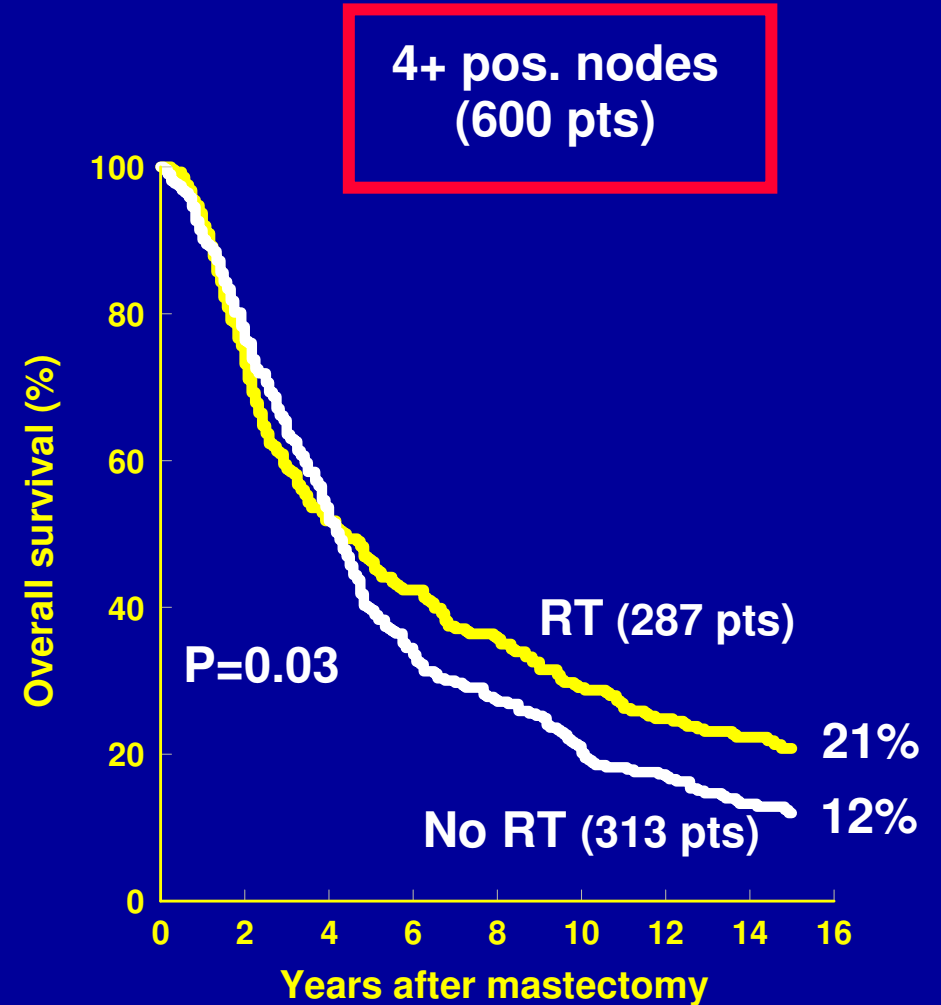
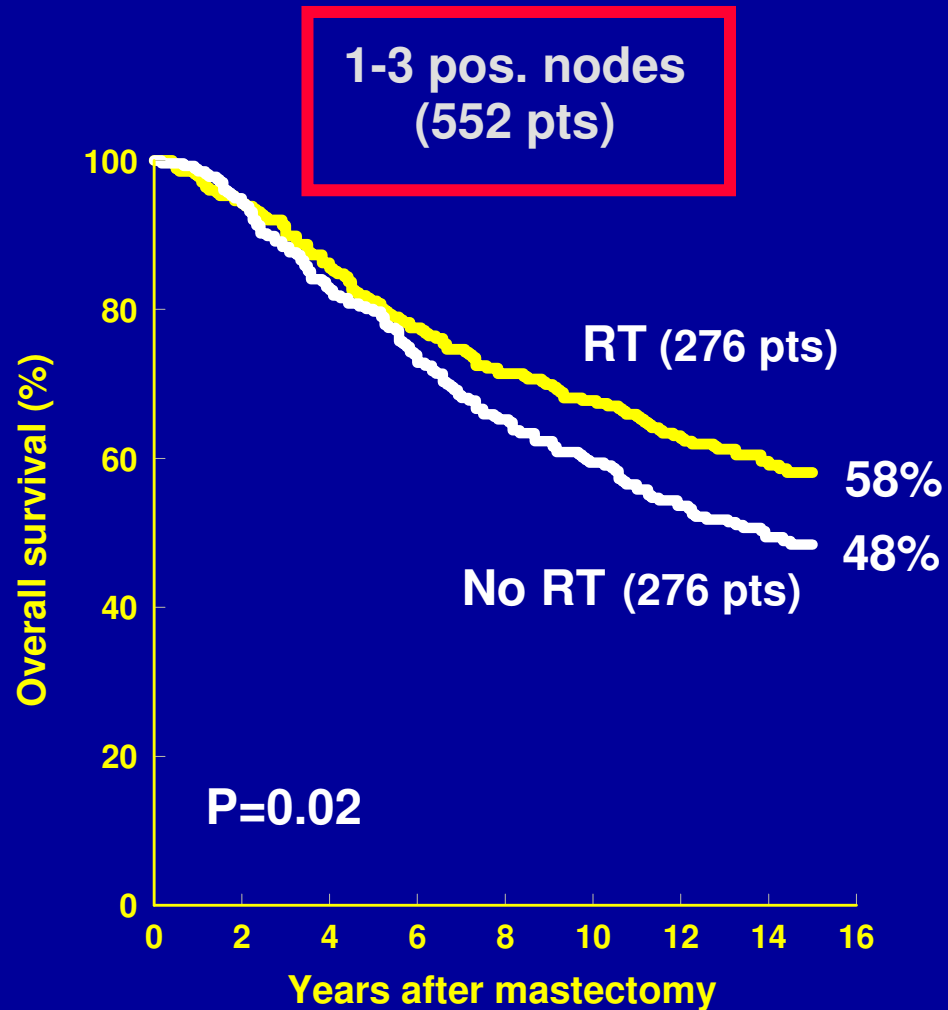
Effect of RT on subgroup  
with positive nodes and 8  
or more nodes removed.

1152 pts.



# DBCG 82 b & c

## OVERALL SURVIVAL vs POSITIVE NODES and RT



## DBCG 82 - No. Pos. nodes vs. survival benefit

### "The Bottom line"

Parameter	1-3 pos. nodes	4+ pos. nodes
Relative Risk Reduction	19%	11%
Absolute Risk Reduction	11%	10%
Number of patients needed to treat (to achieve benefit)	9.5	10.2

*Overgaard et al. Radiother Oncol 2007*

# DBCG 82 - No. Pos. nodes vs. loco-regional benefit

## "The Bottom line"

Parameter	1-3 pos. nodes	4+ pos. nodes
Relative Risk Reduction	84%	67%
Absolute Risk Reduction	21%	28%
Number of patients needed to treat (to achieve benefit)	4.7	3.5

*Overgaard et al. Radiother Oncol 2007*

# Indikation for RT efter mastektomi på basis af 82 b & c

- Patienter  $\geq 45$  år, og  $> 4$  pos. lymfeknuder fra 1989
- Præmenopausale patienter fra 1995
- Postmenopausale højrisiko - patienter

**igen og igen...**

Og så fik vi ventetider..



# Strålebehandling (RT) i DBCG 1977 - 2007

## DBCG 77

RT standard til højrisiko patienter,- adjuverende systemisk behandling undersøges.

## DBCG 82

Effekten af RT efter mastektomi og adjuverende systemisk behandling undersøges.

Effekten af brystbevarende operation og RT sammenlignes med mastektomi

## DBCG 89

RT efter lumpektomi er standard

RT efter mastektomi afventer resultatet af 82 protokollen

## DBCG 99

RT efter mastektomi er genindført til højrisiko patienter

Kvalitetskontrol, justering af guidelines, timing, target og 3D - dosisplanlægning.

Effekten af RT af parasternale lymfeknuder undersøges fra 2003

## DBCG 07

Planlægning af protokoller vedrørende partiel RT og hypofraktionering efter lumpektomi  

# Breast cancer

## Overview analysis

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group  
N

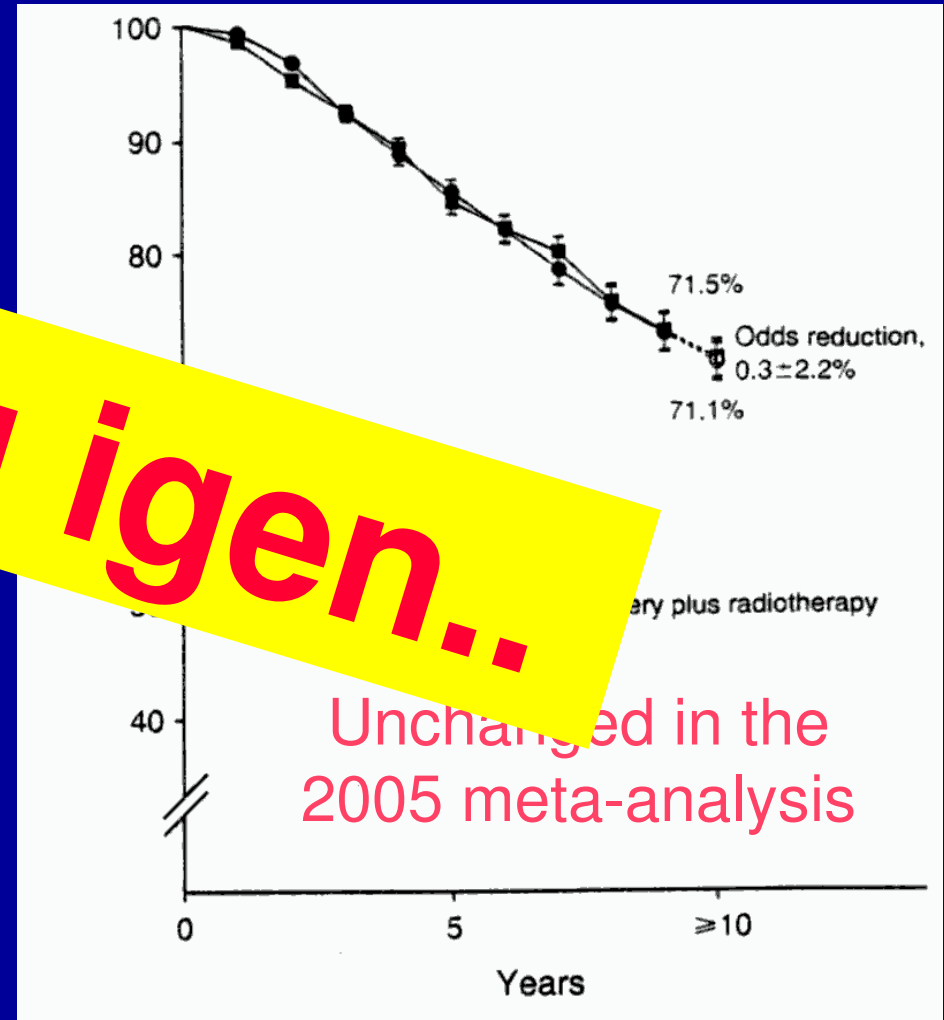
mastectomy

versus

breast conserving  
therapy + RT

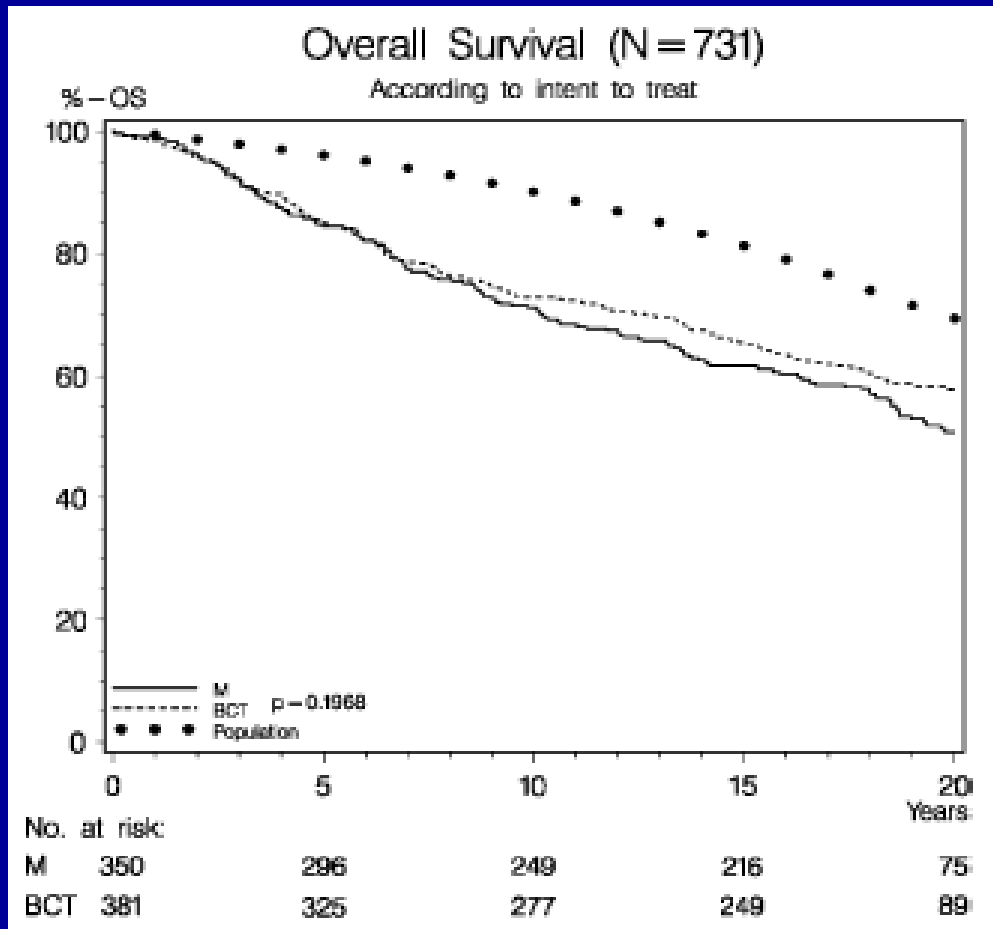
### No difference in survival

**igen og igen...**



# DBCG TM82

## Breast Conserving Surgery + RT vs Mastectomy (20-years overall survival)



Local recurrence\*

BCT	M
56/521 (11%)	55/612 (9%)

\*10-years value

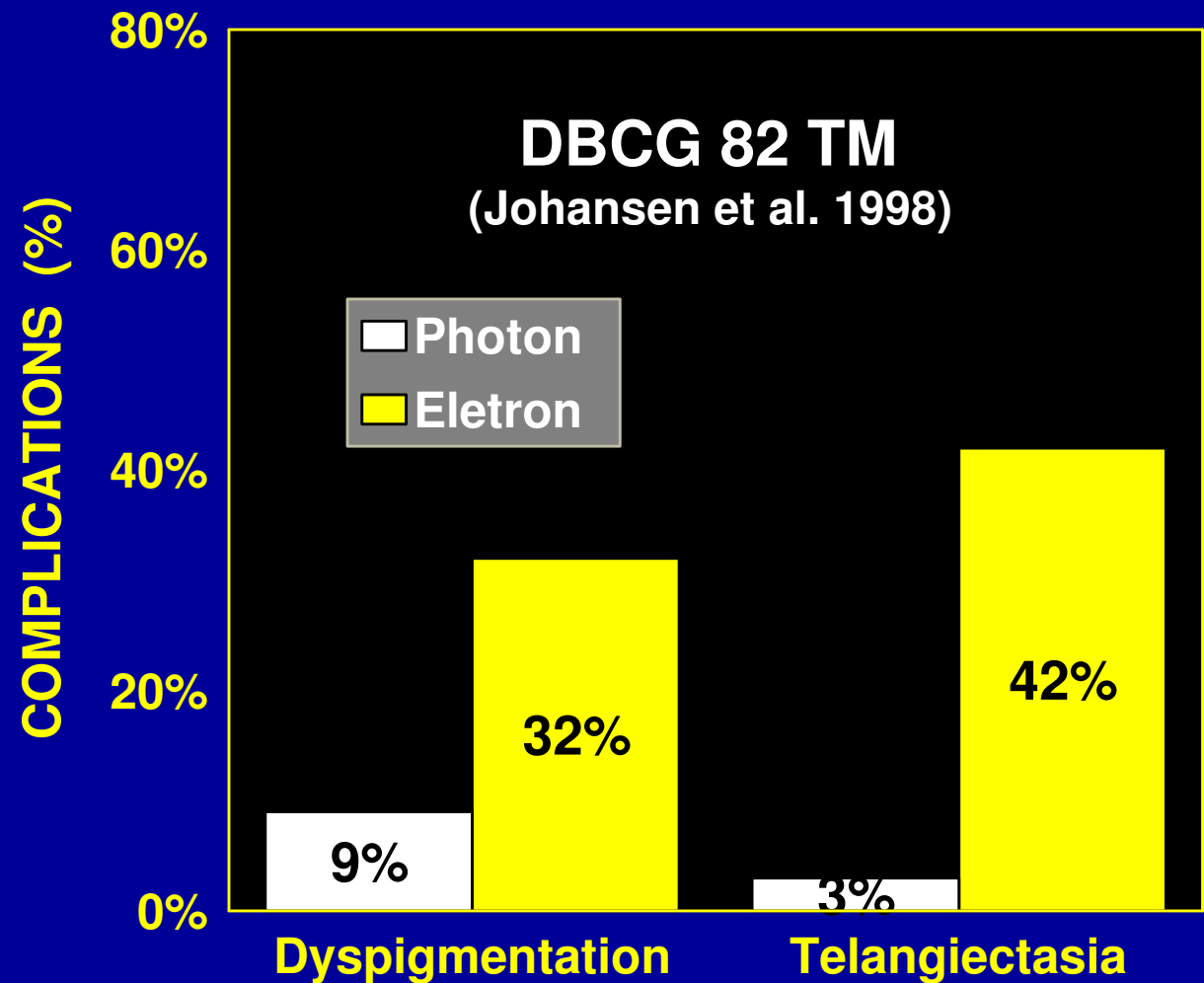
# Importance of technique and target volume (photon vs electron irradiation)



Electron irradiation



Photon irradiation



# Strålebehandling (RT) i DBCG 1977 - 2007

## DBCG 77

RT standard til højrisiko patienter,- adjuverende systemisk behandling undersøges.

## DBCG 82

Effekten af RT efter mastektomi og adjuverende systemisk behandling undersøges.

Effekten af brystbevarende operation og RT sammenlignes med mastektomi

## DBCG 89

RT efter lumpektomi er standard

RT efter mastektomi afventer resultatet af 82 protokollen

## DBCG 99

RT efter mastektomi er genindført til højrisiko patienter

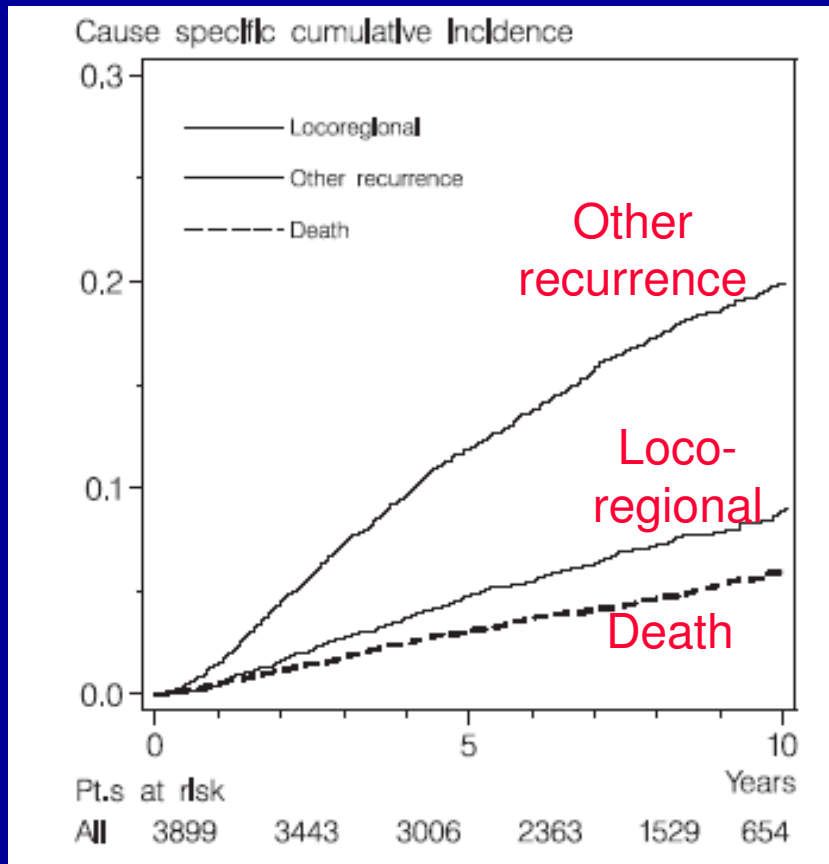
Kvalitetskontrol, justering af guidelines, timing, target og 3D - dosisplanlægning.

Effekten af RT af parasternale lymfeknuder undersøges fra 2003

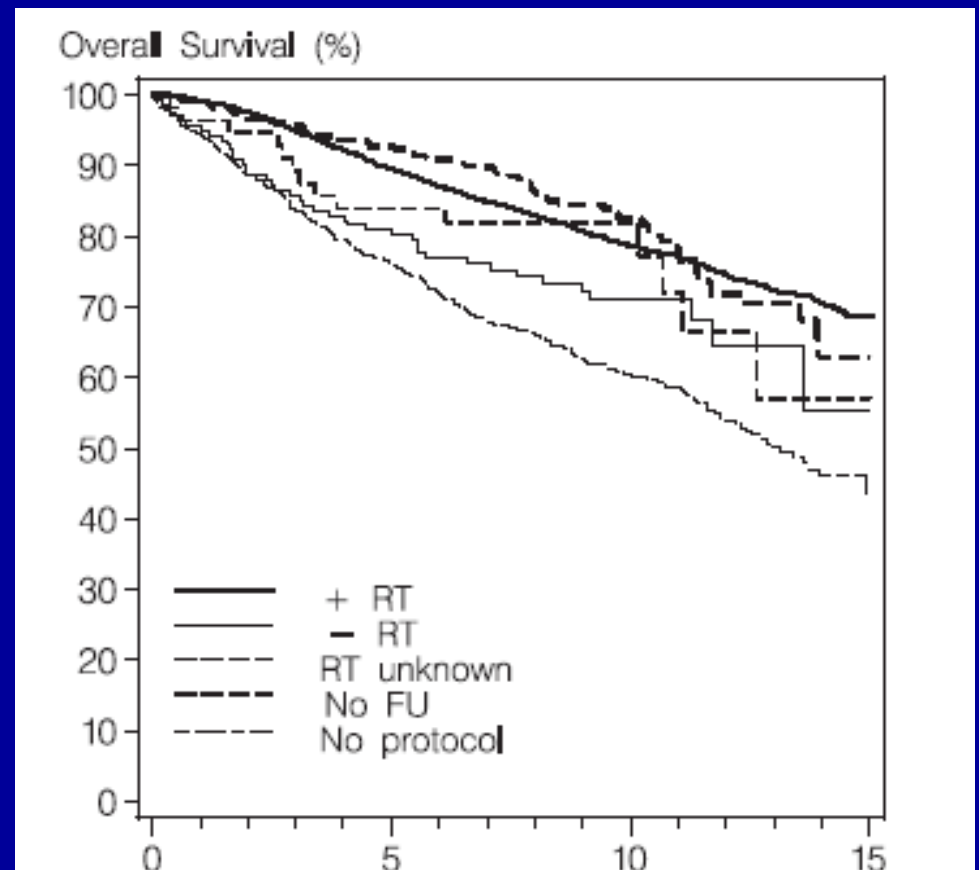
## DBCG 07

Planlægning af protokoller vedrørende partiel RT og hypofraktionering efter lumpektomi  

# DBCG TM 89



Recurrence and death



Overall survival

# Strålebehandling (RT) i DBCG 1977 - 2007

## **DBCG 77**

RT standard til højrisiko patienter,- adjuverende systemisk behandling undersøges.

## **DBCG 82**

Effekten af RT efter mastektomi og adjuverende systemisk behandling undersøges.  
Effekten af brystbevarende operation og RT sammenlignes med mastektomi

## **DBCG 89**

RT efter lumpektomi er standard  
RT efter mastektomi afventer resultatet af 82 protokollen

## **DBCG 99**

RT efter mastektomi er genindført til højrisiko patienter

Kvalitetskontrol, justering af guidelines, timing, target og 3D - dosisplanlægning.  
Effekten af RT af parasternale lymfeknuder undersøges fra 2003

## **DBCG 07**

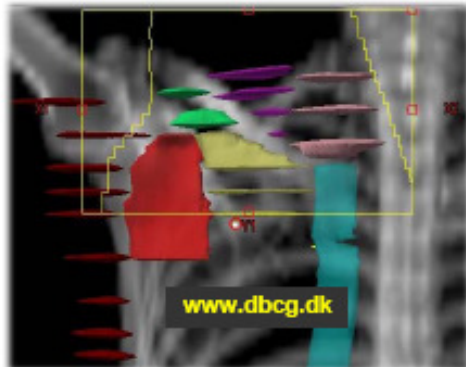
Planlægning af protokoller vedrørende partiel RT og hypofraktionering efter lumpektomi



# Fra 2D til 3D

DBCG - The Danish Breast Cancer Cooperative Group

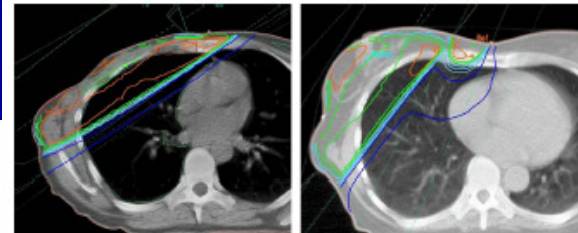
## RETNINGSLINIER FOR CT-BASERET POSTOPERATIV STRÅLEBEHANDLING AF BRYSTKRÆFT



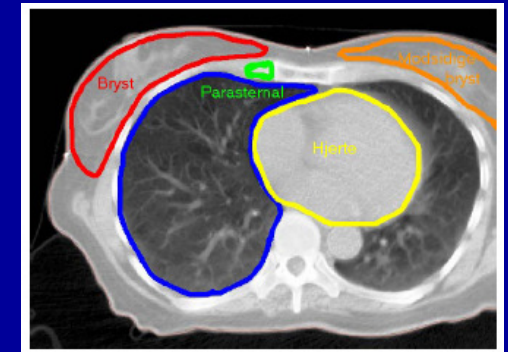
DBCG's radioterapiudvalg  
2002, 2006

Redaktionsgruppe:  
Cai Grau  
Erik Hugger Jakobsen  
Ole Nørrevang  
Mette Skovhus Thomsen  
Hanne Melgaard Nielsen  
Martin Berg  
Anders Navrsted Pedersen

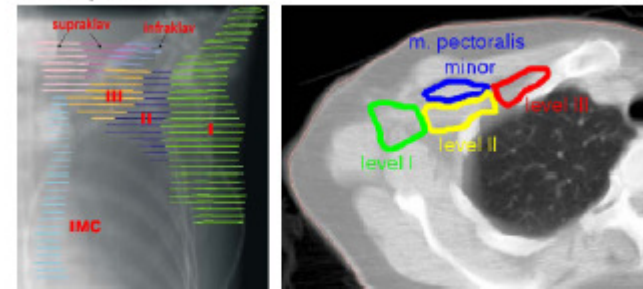
Parzial Wide Tangent teknik (PWT)



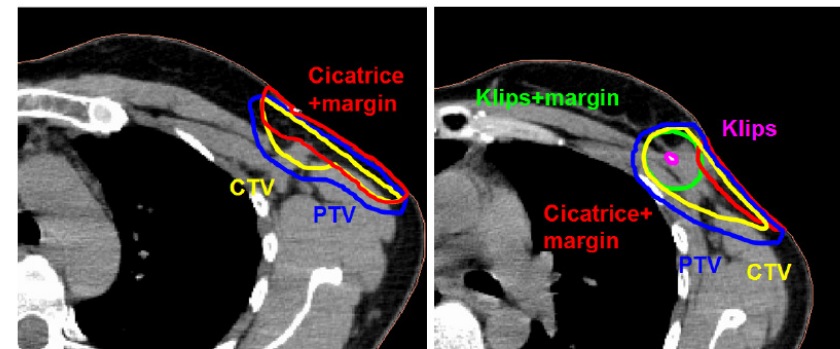
Med PWT-teknik behandles thoraxvæggen med tangentielle fotoanfer med mindst et felt fra hver side. Evt. suppleres med et medielt elektroanfelt (se figur til) for at nå de hjerte- og/eller lungeotis.



\*CTV-axil/perklav



Skal indeholde de ipsilaterale periklavikulære lymfeknuder og aksil level II-III. Hvis der er efterladt tumorvæv i aksillen ved operationen inkluderes det suspekte område i aksilfelter. Level I er beliggende lateralt for pectoralis minor, level II posterort for pectoralis minor og level III medialt for pectoralis minor (ref. 2,3,9).

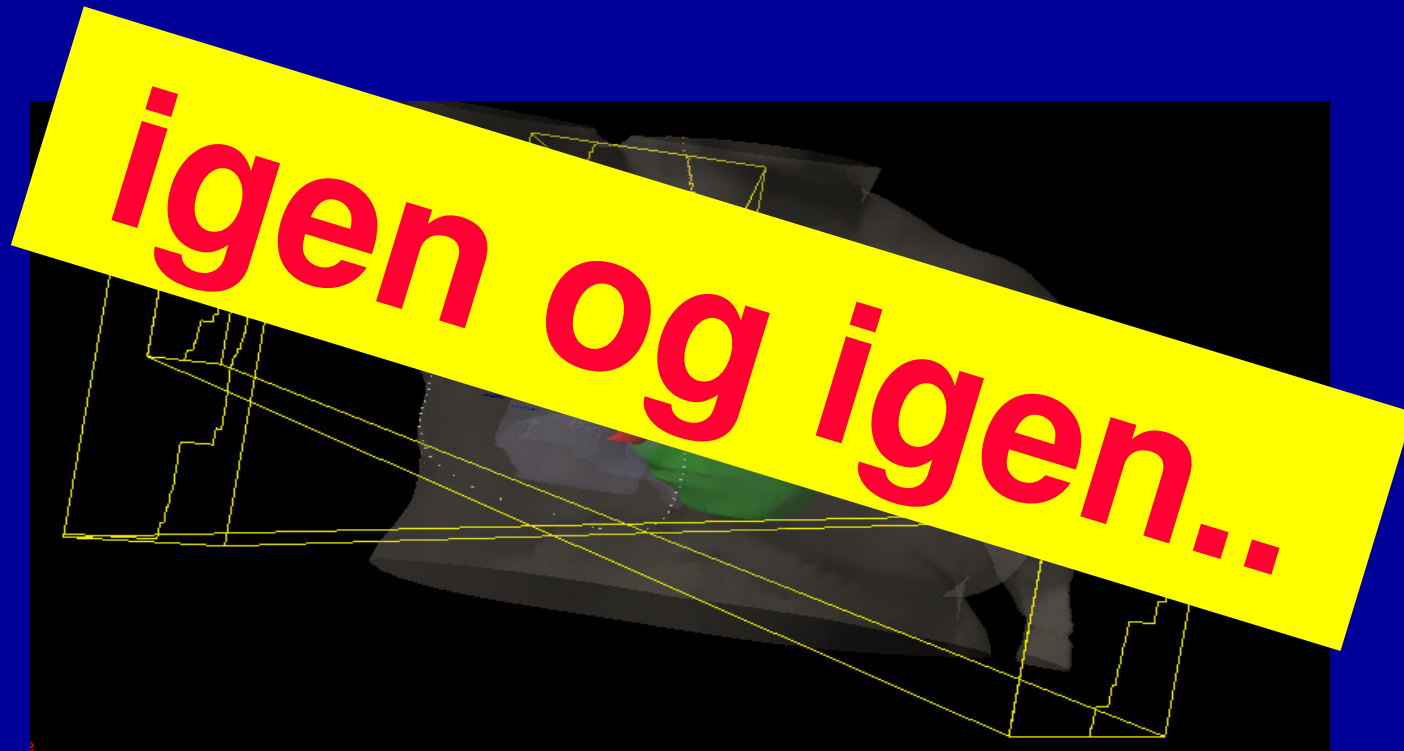


Eksempel på indtegning hvor området under cicatricen er tegnet ned til fascien.

Eksempel på indtegning hvor der er klips, og hvor CTV-boost derfor strækker sig helt ned til ydersiden af den benede thoraxvæg.



# Tangentielle felter og forfrafelt mod periklavikulærregionen



# Strålebehandling (RT) i DBCG 1977 - 2007

## **DBCG 77**

RT standard til højrisiko patienter,- adjuverende systemisk behandling undersøges.

## **DBCG 82**

Effekten af RT efter mastektomi og adjuverende systemisk behandling undersøges.  
Effekten af brystbevarende operation og RT sammenlignes med mastektomi

## **DBCG 89**

RT efter lumpektomi er standard  
RT efter mastektomi afventer resultatet af 82 protokollen

## **DBCG 99**

RT efter mastektomi er genindført til højrisiko patienter  
Kvalitetskontrol, justering af guidelines, timing, target og 3D - dosisplanlægning.  
Effekten af RT af parasternale lymfeknuder undersøges fra 2003

## **DBCG 07**

Planlægning af protokoller vedrørende partiel RT og hypofraktionering efter lumpektomi



Hvad med den fornyede  
interesse for  
hyppig seksualitet efter  
brystbevarende behandling?

**igen og igen...**

# Er partiel ortovolt bestråling af brystet fremtiden?



# Igangværende aktiviteter og projekter I DBCG RT gruppen

- Workshops vedrørende 3D stråleplanlægning.
- Kvalitetskontrol
- Prospekter for behandling til IMN
- Vurdering af muligheder for (aktive for RT)
- Fortsat forskning i stråleterapi
- Validering af nye teknikker ( IMRT, Gabor )
- Partiel strålebehandling. Protokol under udarbejdelse
- Hypofraktionering. Protokol under udarbejdelse
- Timing af RT med kirurgi og adjuverende systemisk behandling. Protokol om neoadjuvant behandling.

**igen og igen...**

# Konklusion – generelt om RT

- RT medfører betydelig forbedring af den lokale tumor kontrol efter mastektomi og lumpektomi.
- Lokal tumor kontrol har betydning for overlevelsen ved brystkræft.
- Der er evidens for, at residual loko-regional sygdom kan være nidus for efterfølgende disseminering.
- RT er en vigtig del af den multidisciplinære behandling af brystkræft.

# KVINDEN DER HUSKER



Mit budskab er at det er vigtigt at kende historien, for der er meget, der vender tilbage igen og igen..

Tak til kvinderne, fordi de er så modige og for det, de har bidraget med ...igen og igen..