

DBCG 30-års jubilæumsmøde, København, maj 2008



Strålebehandling i
fremtiden.

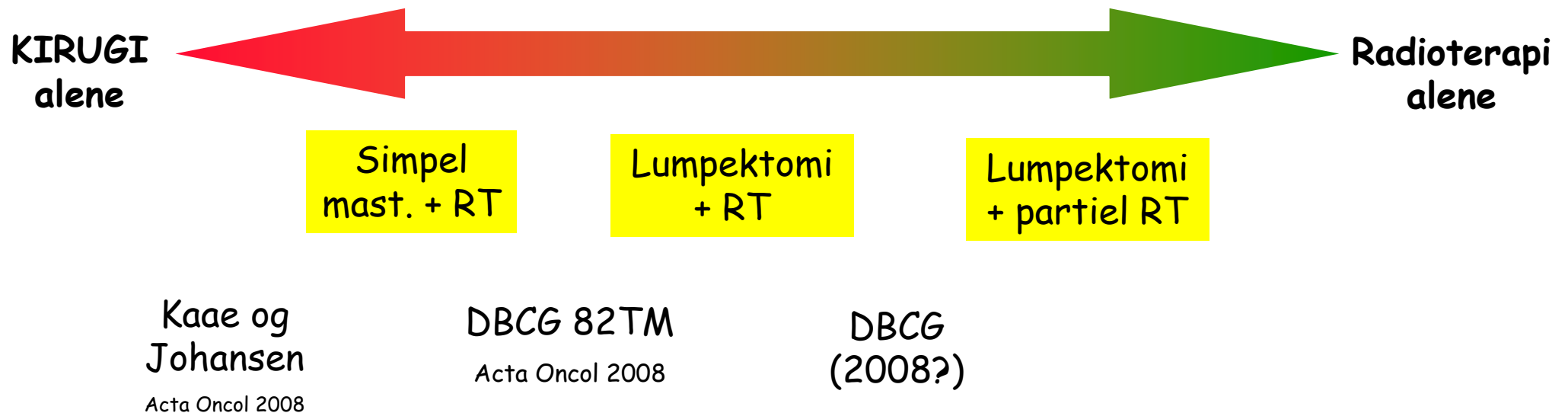
Prædiktive faktorer.

Kan vi forudsige
hvordan det vil gå?

Jens Overgaard, Nicolaj Andreassen, Jan Alsner, Birgitte Offersen, Marianne Kyndi, Marie Overgaard
Department of (Experimental) Clinical Oncology, Aarhus University Hospital, Denmark

Loko-regional behandling af brystkræft

Kirurgi og strålebehandling komplementere hinanden



Udviklings tendenser inden for kræftbehandling

Systemisk (medicinsk)
behandling:

Mere
til
flere

Lokal behandling
(kirurgi, strålebehl):

Mindre
til
færre



?????

Hvem skal have strålebehandling?
(hvilke tumorer er “følsomme”)

- og er der forskel på

Hvordan den givne strålebehandling
tåles (hvem får bivirkningerne)



Er der molekylær biologiske prediktive og prognostiske faktorer af betydning for indikationen for stråleterapi?

Er der en genetisk baseret variation i det normale vævs tolerance over for stråleterapi?



Er der molekylær biologiske prediktive og prognostiske faktorer af betydning for indikationen for stråleterapi?

Er der en genetisk baseret variation i det normale vævs tolerance over for stråleterapi?



Tumor biologi og strålebehandling af brystkræft

Indikationen for stråleterapi af høj-risiko brystkræft er i DBCG baseret på resultaterne af 82b og c studierne.

Disse protokoller er verdens største randomiserede undersøgelse af stråleterapi givet sammen med systemisk ved høj-risiko brystkræft.

Resultaterne er fulgt i op til 25 år, og er nu detaljeret beskrevet med hensyn til follow-up, recidiv hyppighed og mønster, morbiditet (bl.a. iskæmisk hjertesygdom).



Tumor biologi og strålebehandling af brystkræft

Vi ved at den undersøgte population er heterogen, og såvel loko-regional kontrol som overlevelse afhænger af bl.a. tumor størrelse og lymfeknude status.

Vi ved også at en række tumorbiologiske forhold (bl.a. receptor status, HER2 samt en række andre genetiske forhold (f.eks. TP53) kan påvirke stråleresponset, men disse forhold var ikke kendte i 82bc studierne.

Det må forventes at der i nær fremtid introduceres molekylær diagnostiske principper som grundlag for valg af terapi.



Der er lige et problem..

Gode molekylær biologiske studier kræver friskt udtaget væv under optimale tilstande

Gode kliniske data kræver langtidsobservation – og er derfor ofte gamle (og der er intet godt biologisk materiale)

Så vi har valget mellem god biologi eller god klinik

- vi har valgt det gode kliniske materiale (med deraf følgende besværlig biologi)



Molekylær biologiske “metoder”

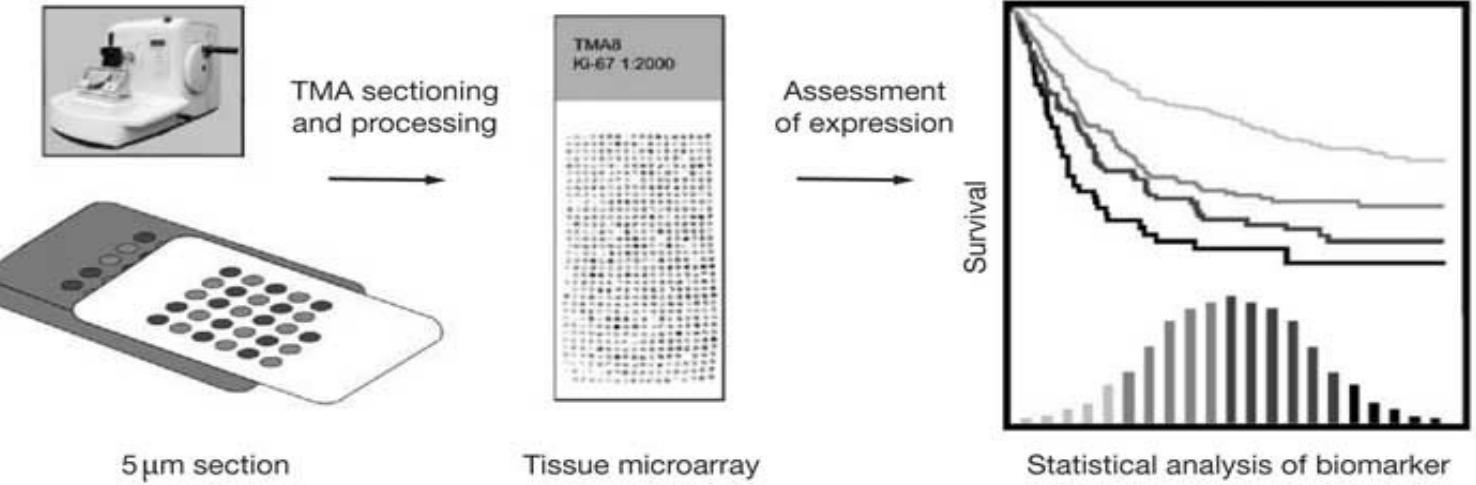
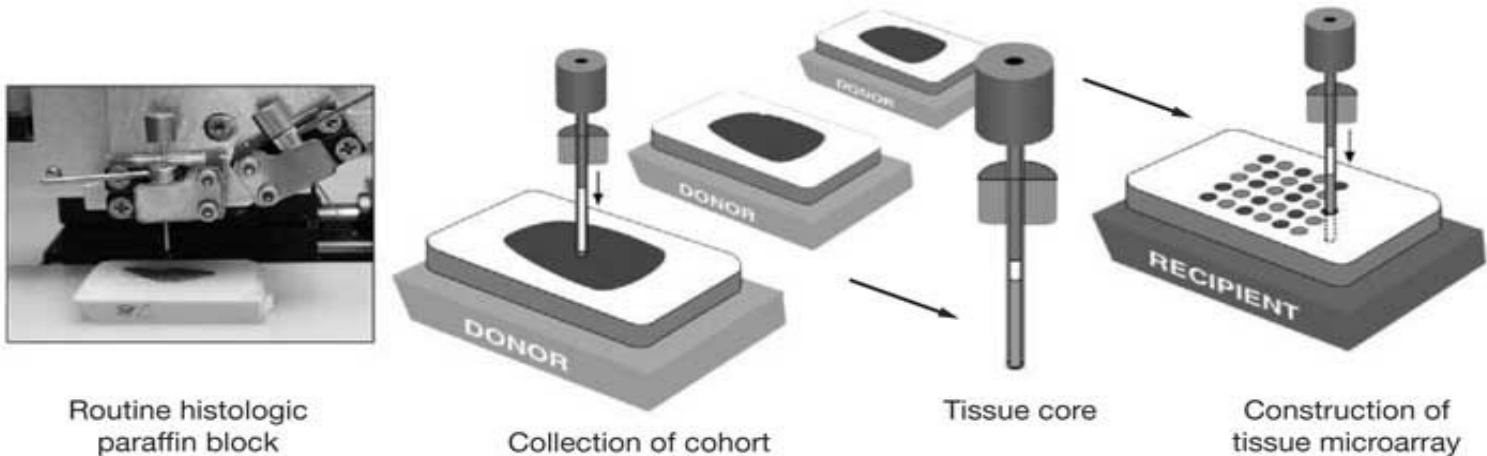
Man kan undersøge

Een ting hos mange

Tissue microarray (TMA)



Construction and use of tissue microarrays for biomarker identification



Molekylær biologiske “metoder”

Man kan undersøge

Een ting hos mange

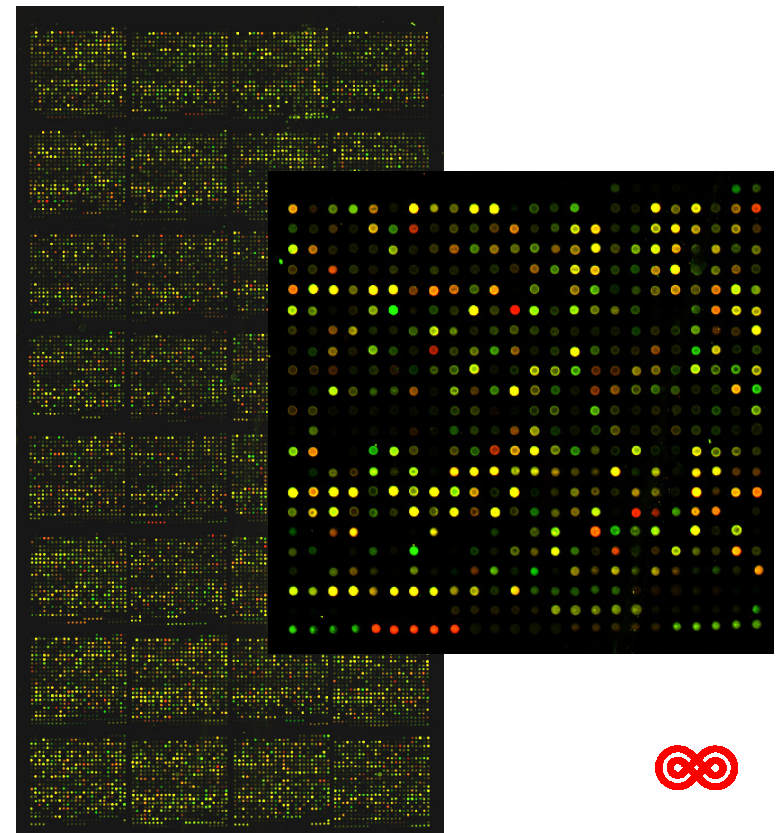
Tissue microarray (TMA)



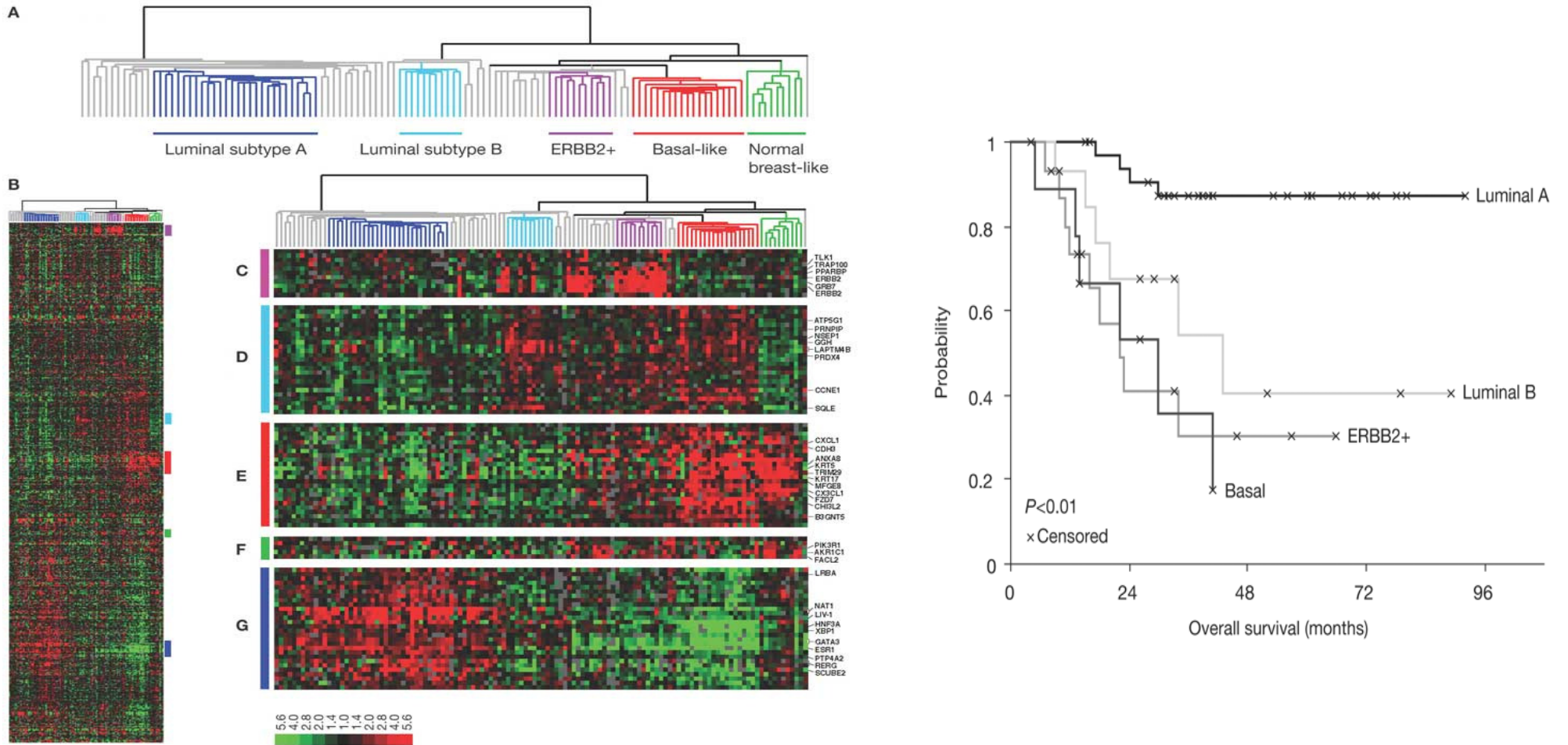
Man kan undersøge

Mange ting hos een

Gene array



Hierarchical clustering of primary breast tumors using the "intrinsic" subset of genes



Data fra Sørli et al.

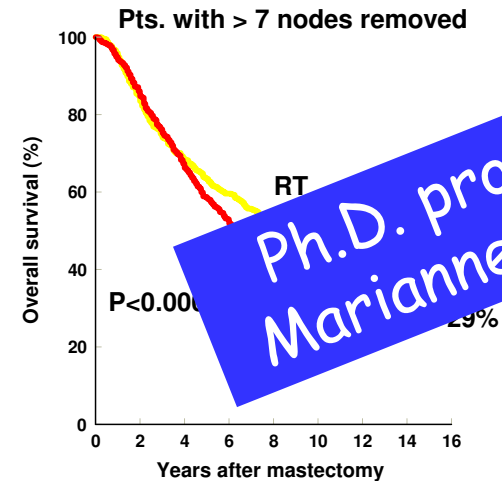
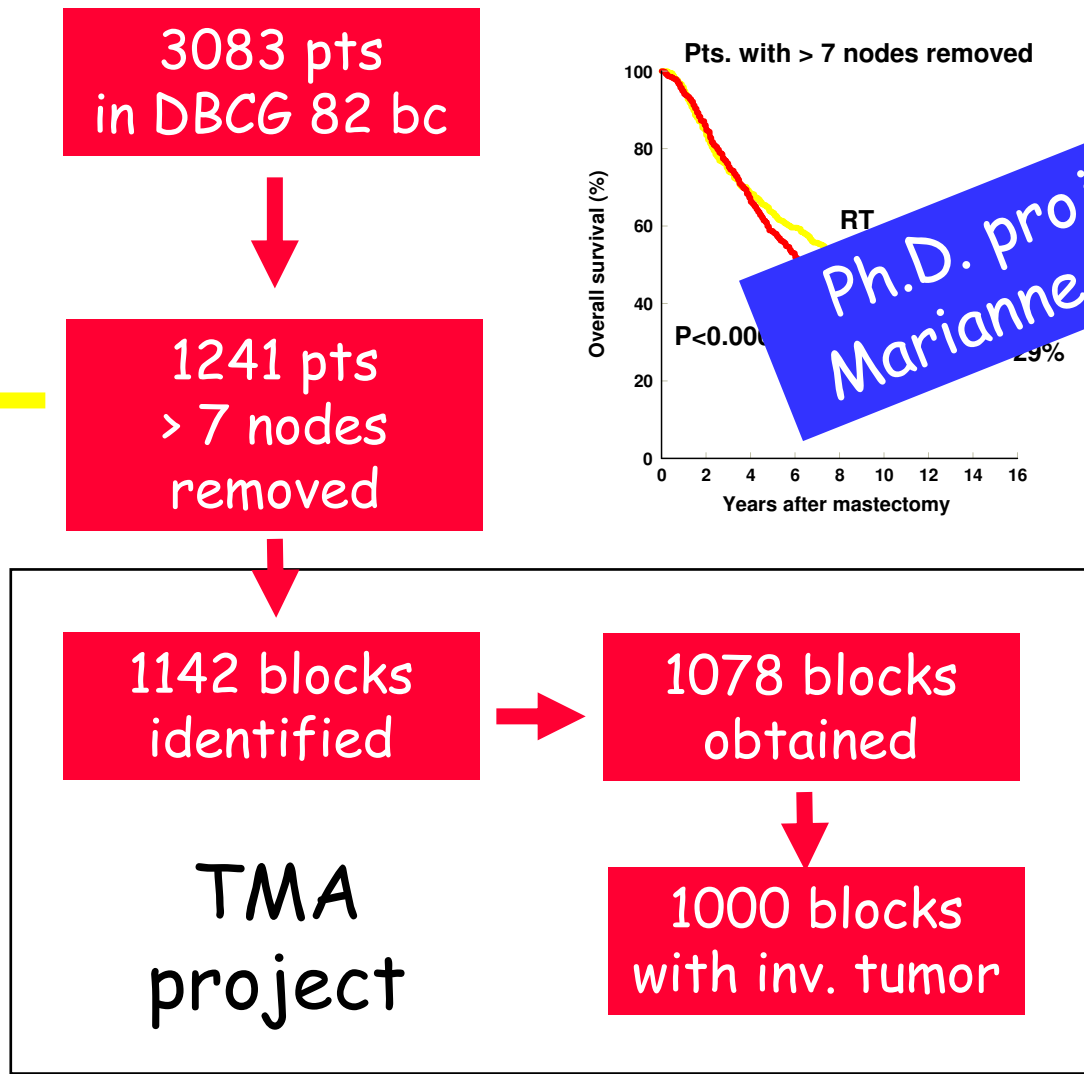
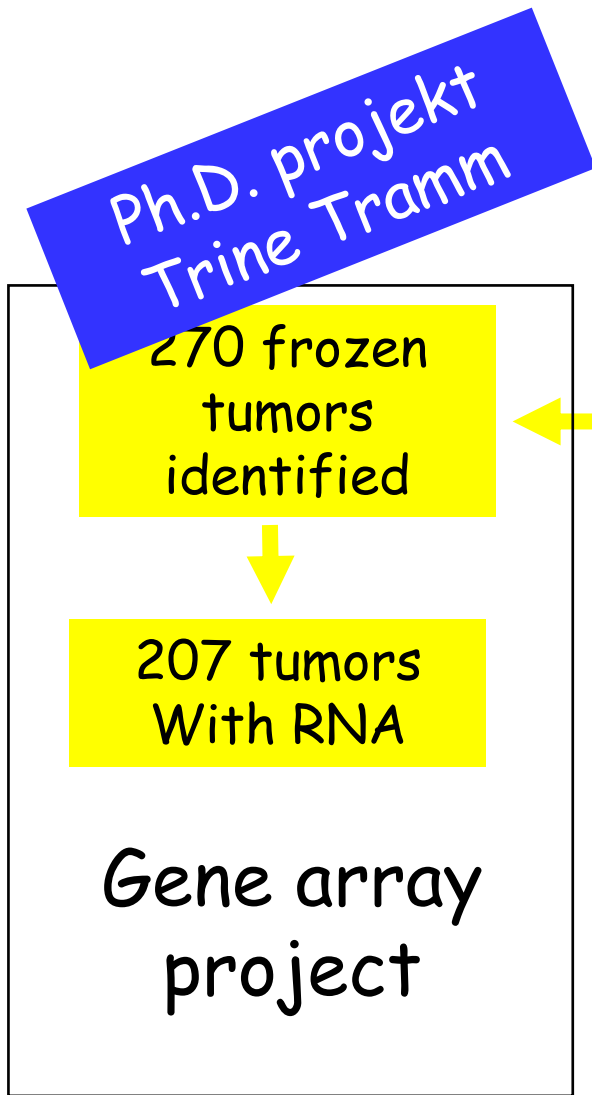
Lonning PE *et al.* (2005) Genomics in breast cancer-therapeutic implications. *Nat Clin Pract Oncol* 2: 26–33



Så vi gik en tur i biobanken...

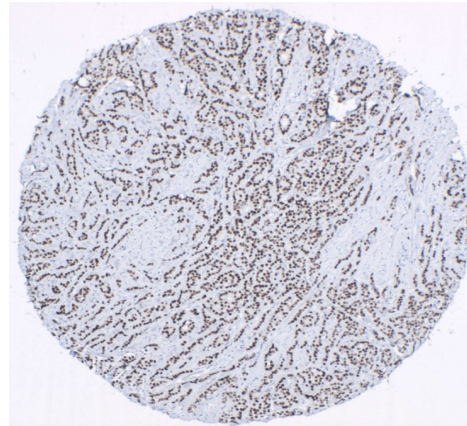
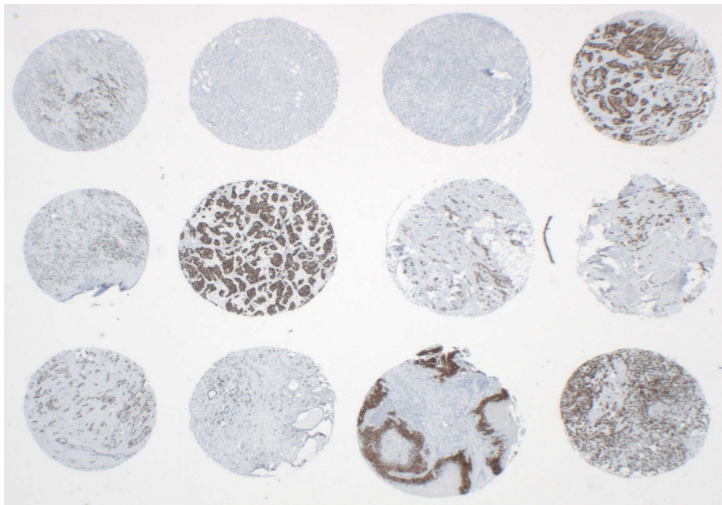


DBCG 82bc project

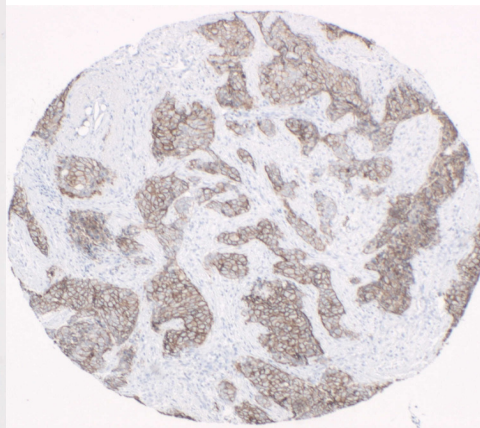
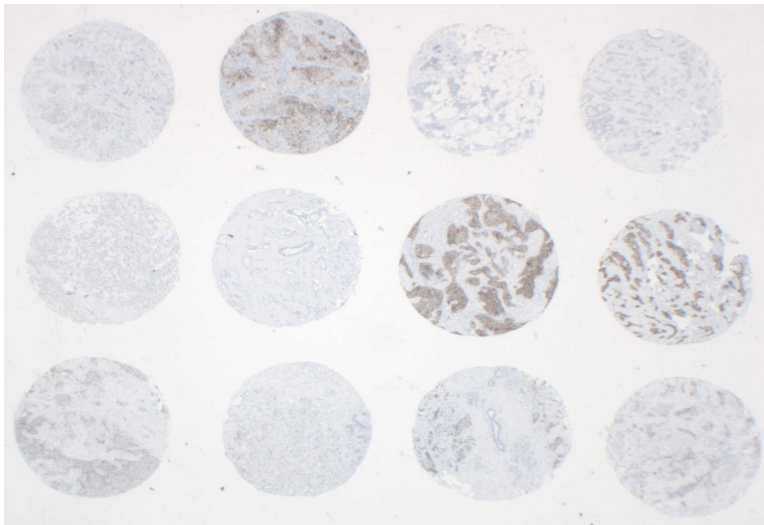


Ph.D. projekt
Marianne Kyndi





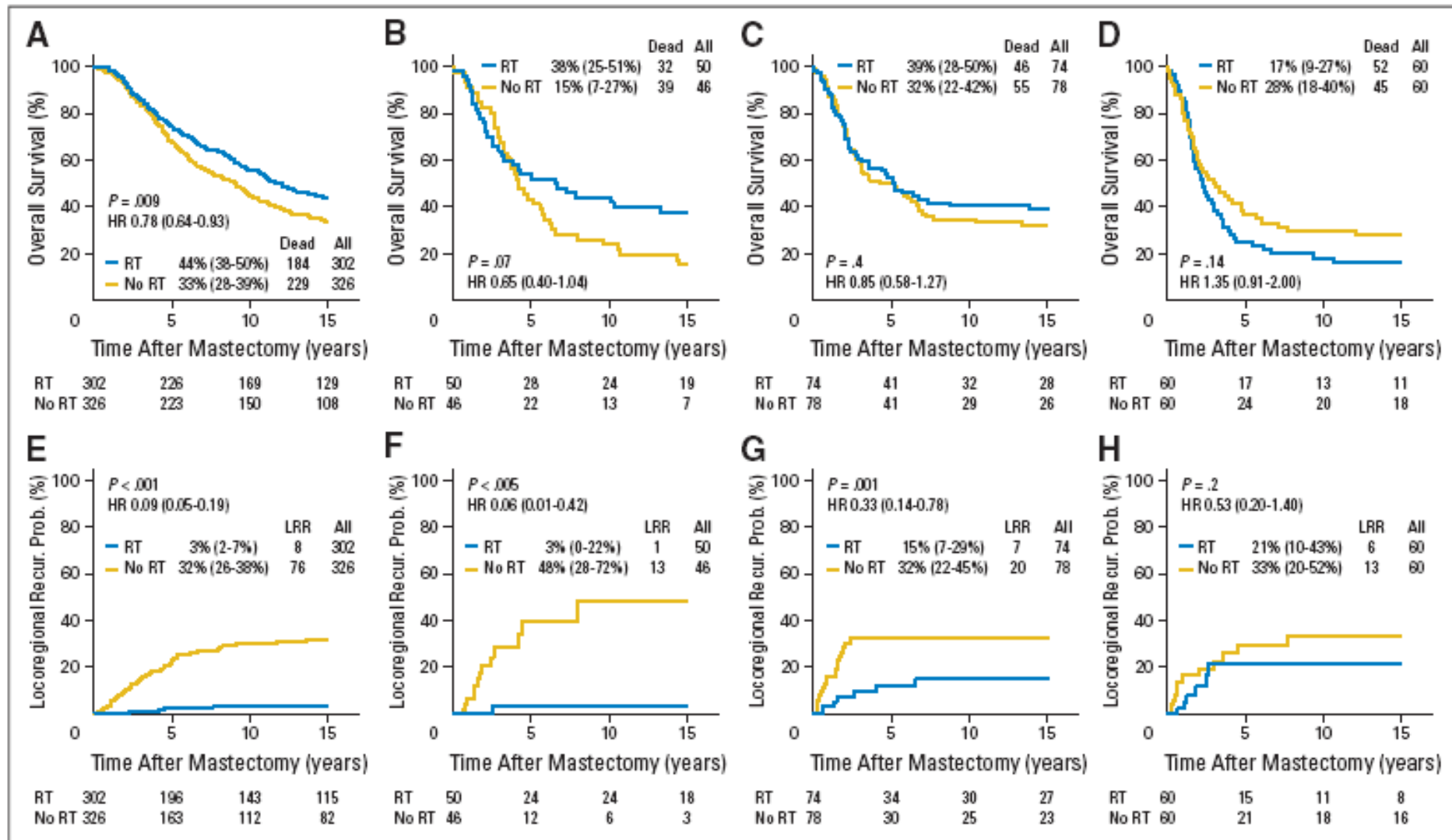
A section of a TMA which was immunohistochemically stained for the **estrogen receptor**. In addition, a magnification of an estrogen receptor positive biopsy with basically all cell nuclei staining strongly.



A section of a TMA which was immunohistochemically stained for **HER2**. In addition, a magnification of a HER2 positive biopsy with more than 10% of the invasive tumor cell membranes staining strongly and completely.



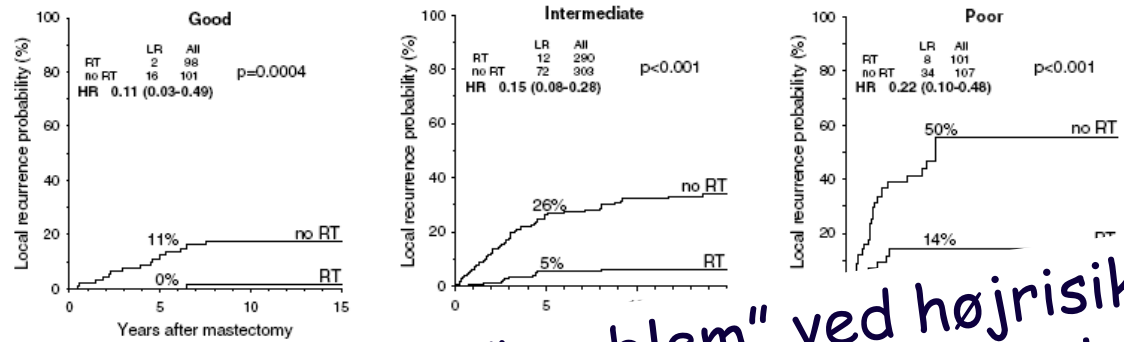
Do all patients have same benefit of postmastectomy irradiation?



Dias nummer 17

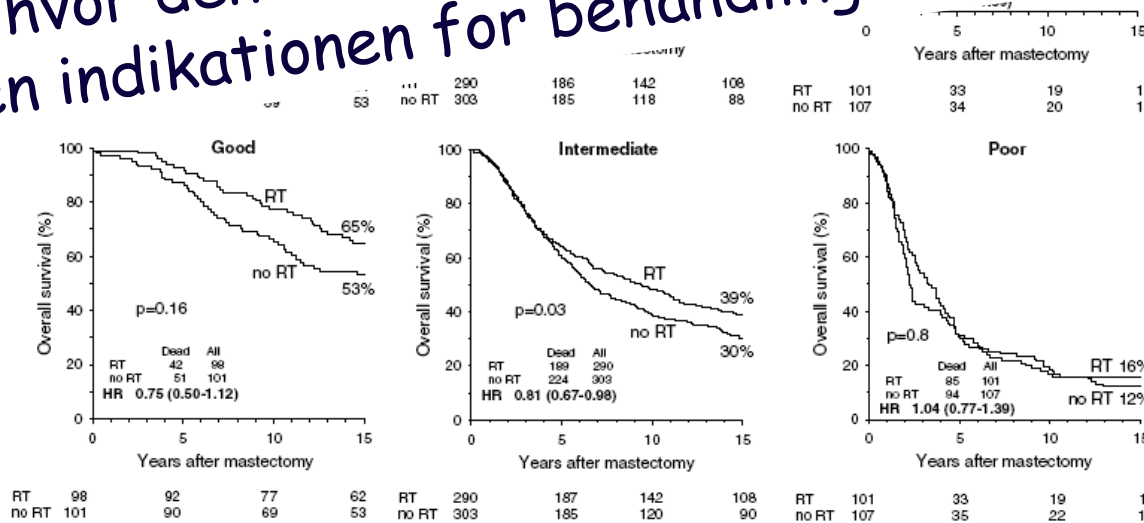
J1

Jens; 22-05-2008



Loco-regional recurrence

Strålebehandlingens "problem" ved højrisiko cancer: effekten er både rettet mod at reducere loko-regional tilbagefald - og forbedre overlevelsen. Der hvor den ene effekt er størst er den anden mindst - men indikationen for behandlingen er alligevel tilstede



Overall survival

Er der molekylær biologiske prediktive og prognostiske faktorer af betydning for indikationen for stråleterapi?

Er der en genetisk baseret variation i det normale vævs tolerance over for stråleterapi?

Ph.D. project
Nicolaj Andreassen

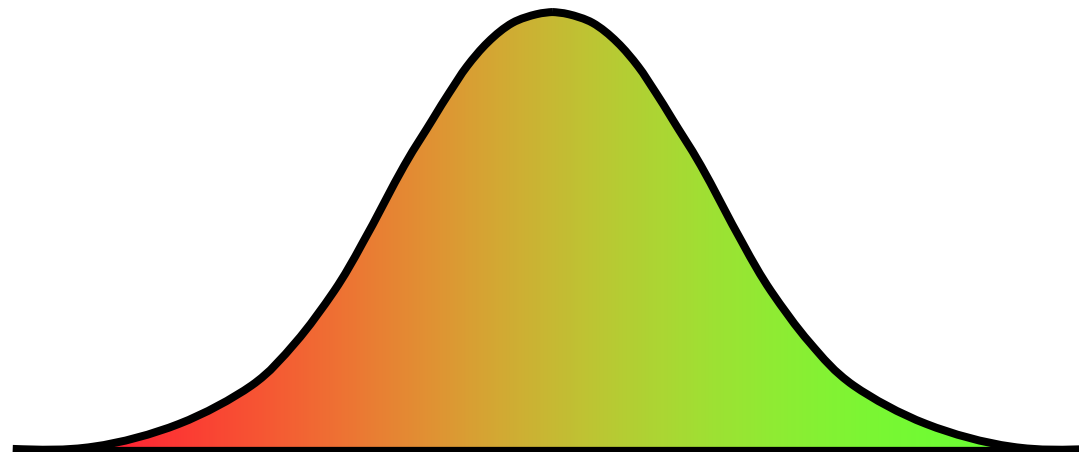
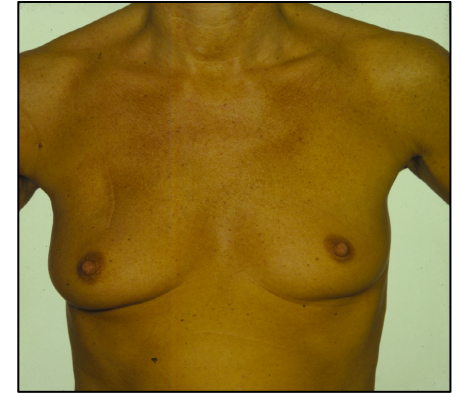


Factors influencing radiotherapy morbidity

- Volume and target
- Interaction with systemic therapy
- Interaction with surgery
- Dose and fractionation
- Treatment technique
- Others (e.g. comorbidity)
- **Individual radiosensitivity**

Variation in normal tissue response

Within normal range (not over-reactors)



More sensitive

More resistant



Can we predict radiation induced morbidity ?

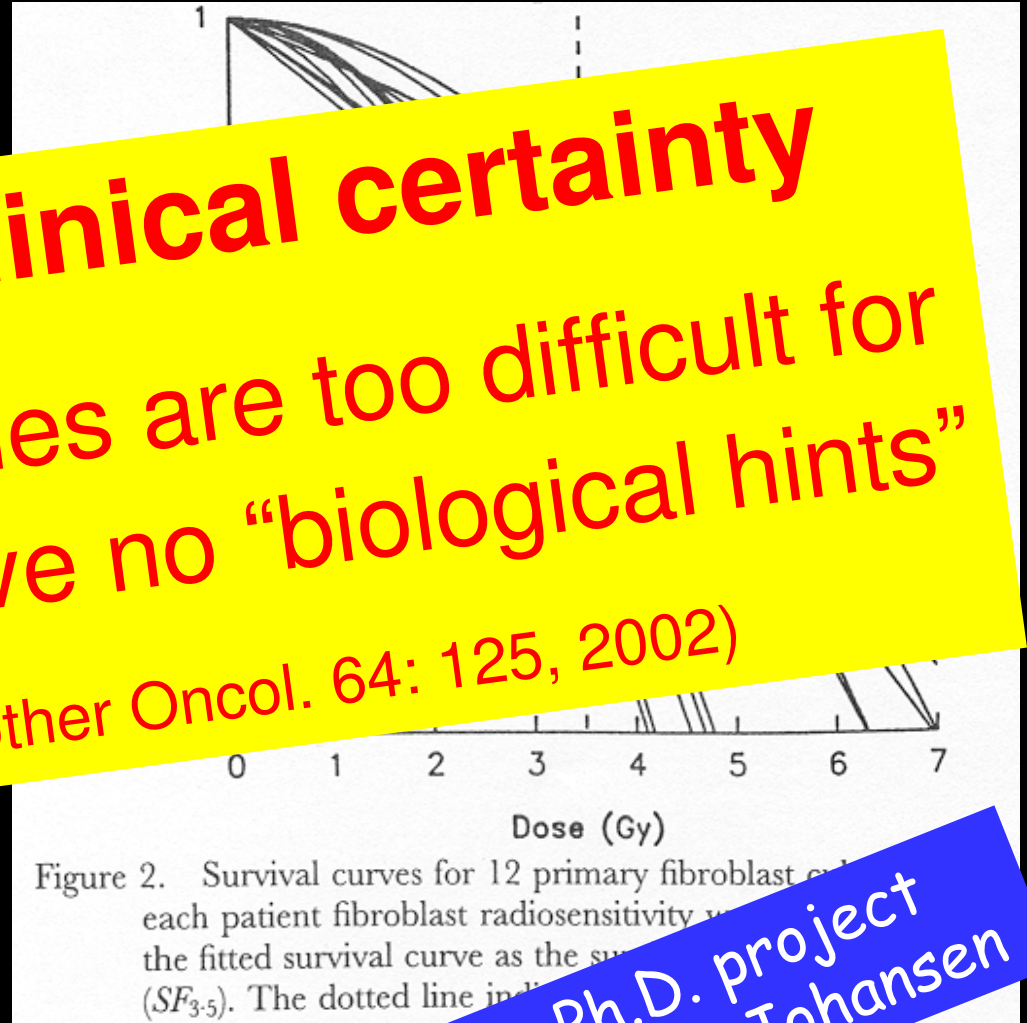
Radiation survival
curves of

No - not with clinical certainty

-the in vitro techniques are too difficult for
practical use and give no "biological hints"

(Russell & Begg, Radiother Oncol. 64: 125, 2002)

Int. J. Rad. Biol. 1994

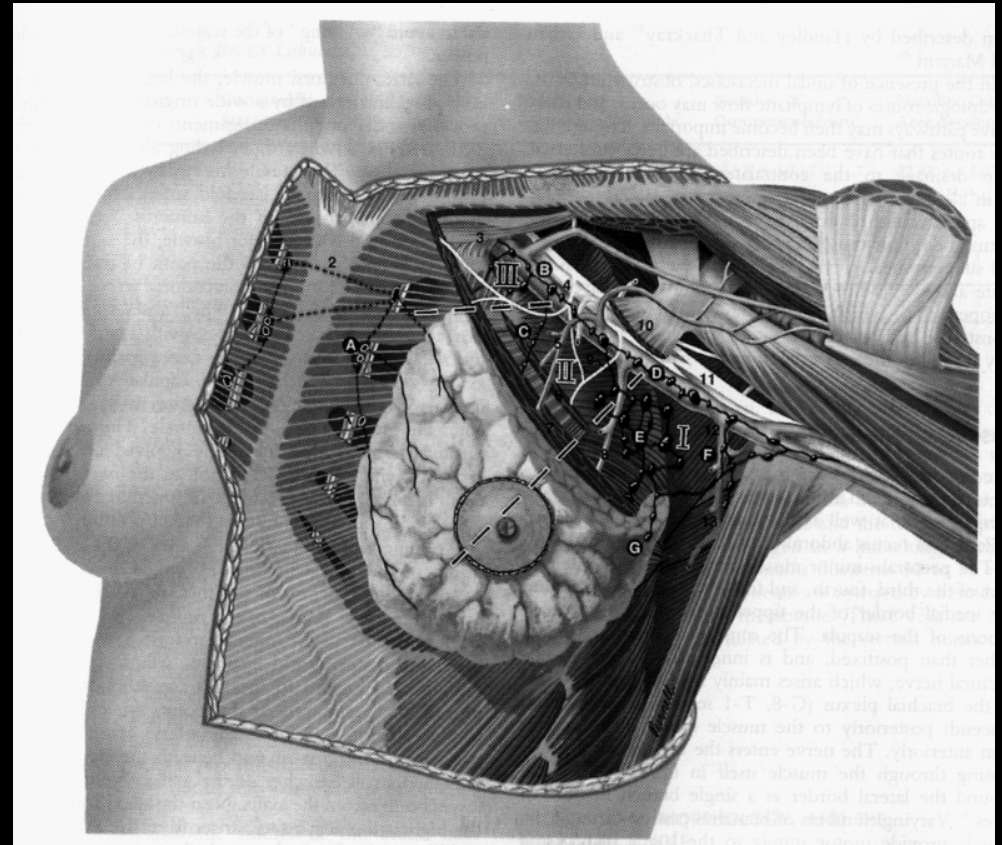


Ph.D. project
Jørgen Johansen

Breast cancer

Important radiation related morbidity

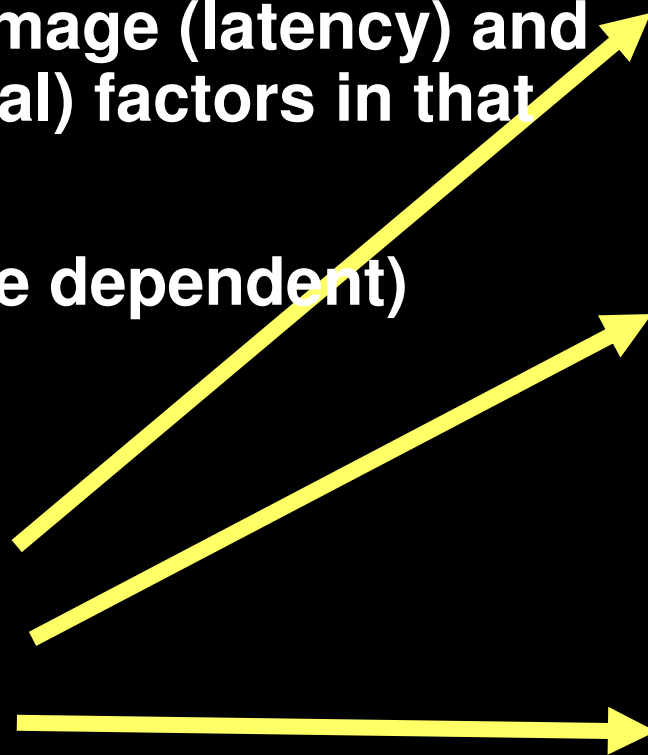
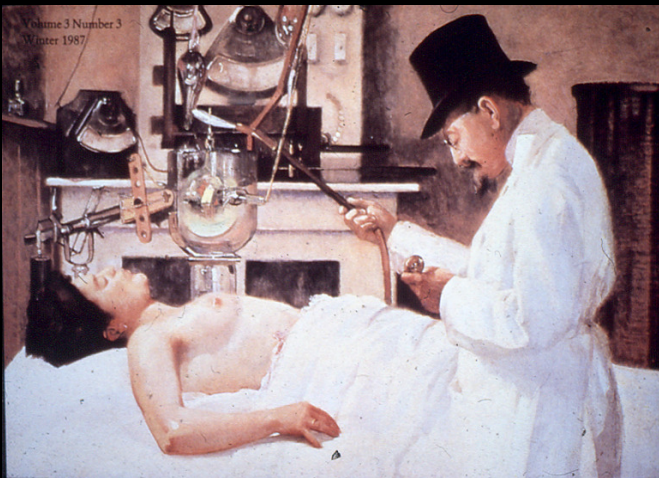
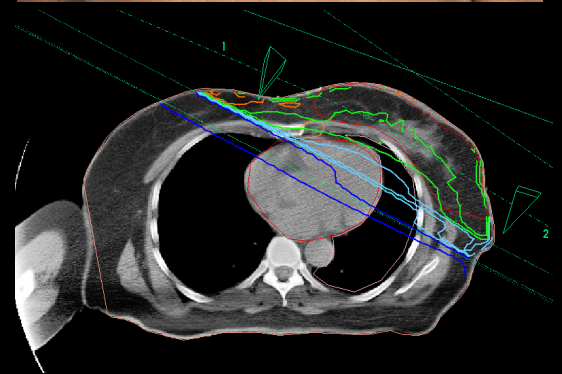
- ① Arm edema.
- ① Impairment of shoulder movement.
- ① Brachial plexus damage.
- ① Telangiectasia.
- ① Breast appearance.
- ① Subcutaneous fibrosis.
- ① Rib fractures
- ① Pneumonitis and lung fibrosis.
- ① Ischemic heart disease.
- ① Secondary malignancy



There is not (necessarily) a correlation between different types of late damage in the same patients.

The development of late radiation related side-effects is dependent of:

1. Tissue, organ, endpoint
2. Time to develop damage (latency) and influence of (external) factors in that period
3. Co-morbidity (tissue dependent)



Genetic influence on radiosensitivity

- Genetic variations (polymorphism-SNPs)
- Radiation induced gene activation



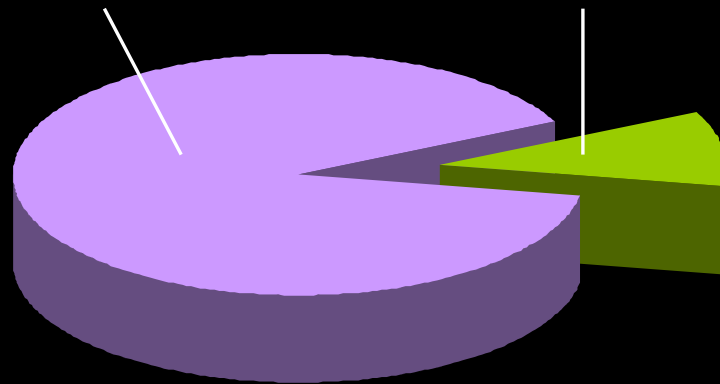
Human Genome

3 billion bases

25.000 genes

11 million SNPs

SNPs (90 %) Other alterations (10 %)

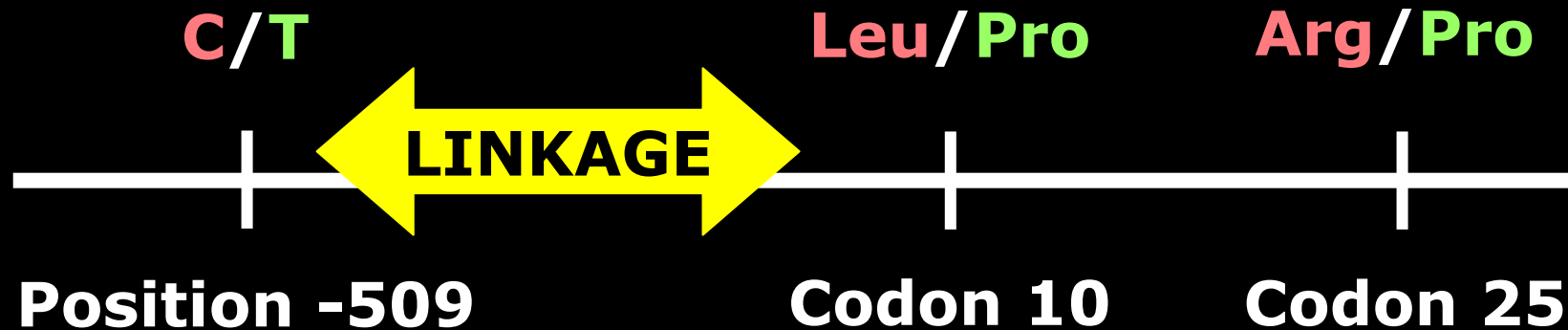


And a possibly much higher number of different rare sequence alterations

TGFB1 SNPs

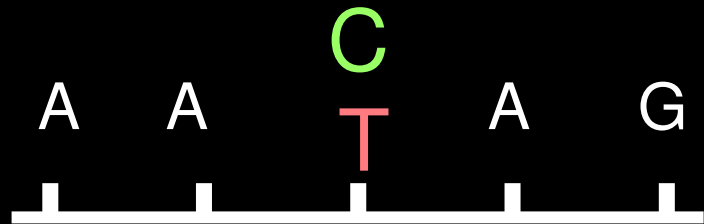
'Master switch'

Martin M et al 2000



Protein secretion
rate

TGF beta 1 SNPs



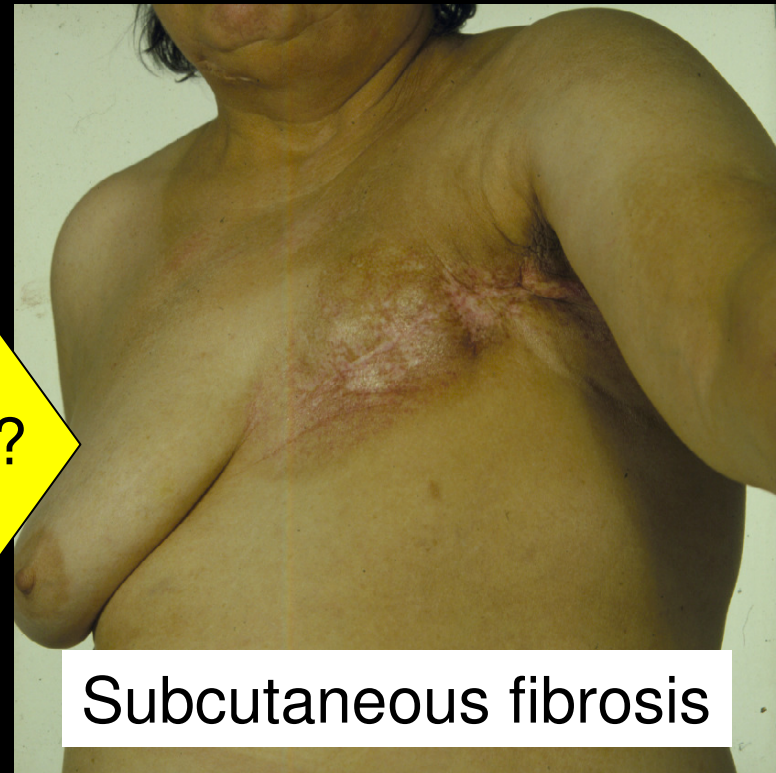
TGFB1 codon 10

TGFB1 codon 25

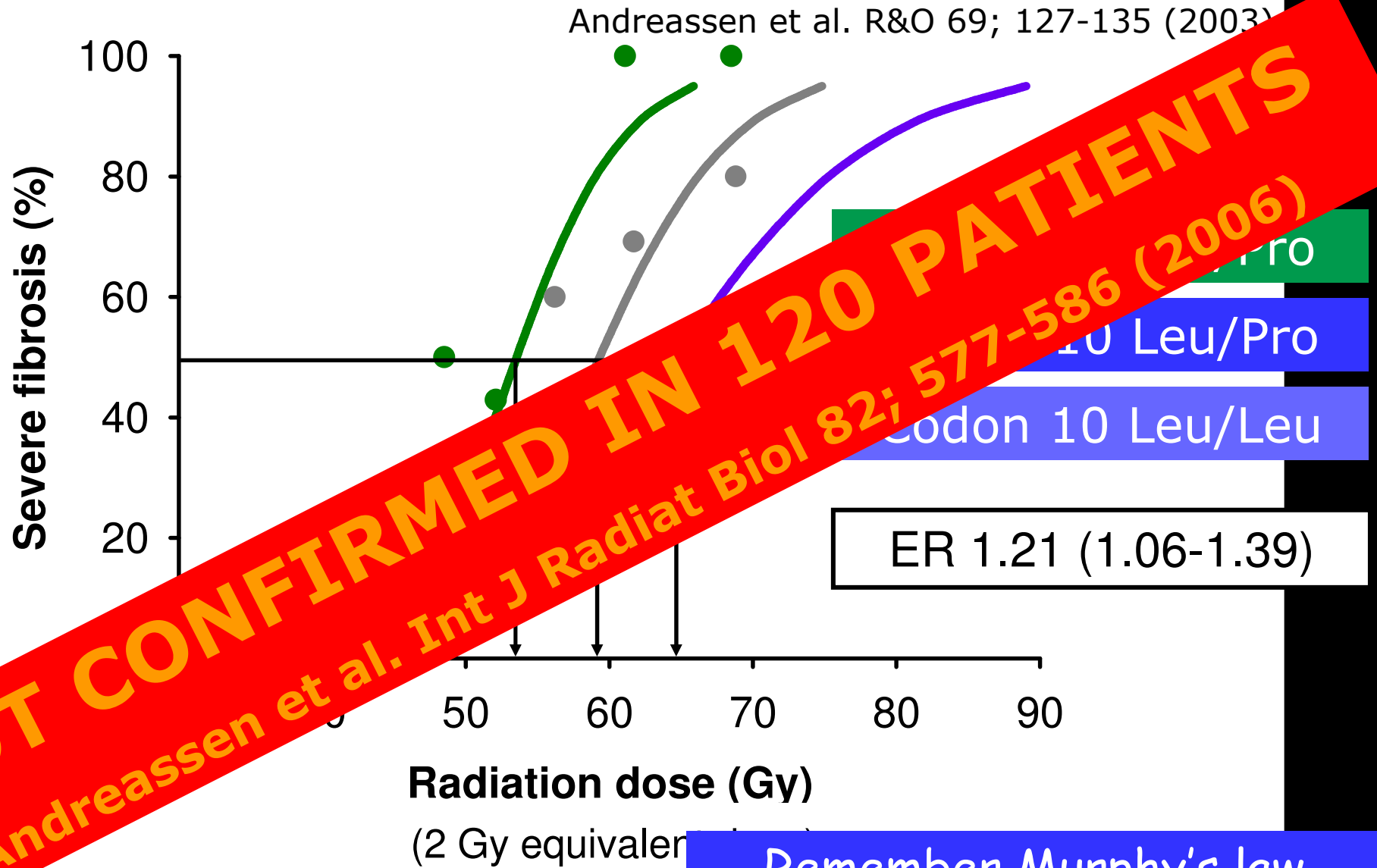
TGFB1 position -509

Association ?

RISK



TGF-B1 codon 10 genotype and fibrosis risk

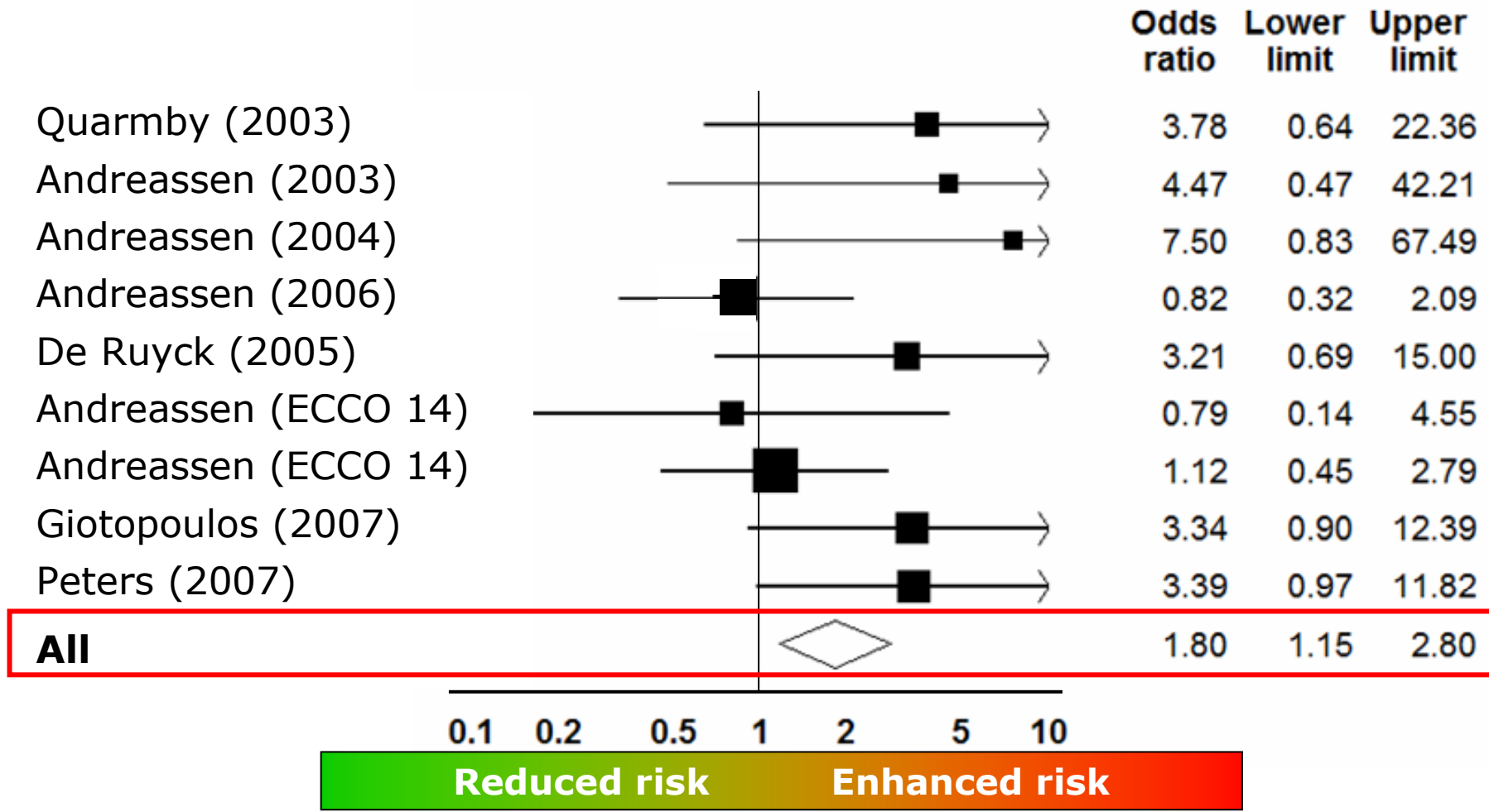


Remember Murphy's law
about scientific experiments

Meta analysis: TGFB1 position -509 T allele and late toxicity risk

TT vs. TC/CC

Odds ratio and 95% CI

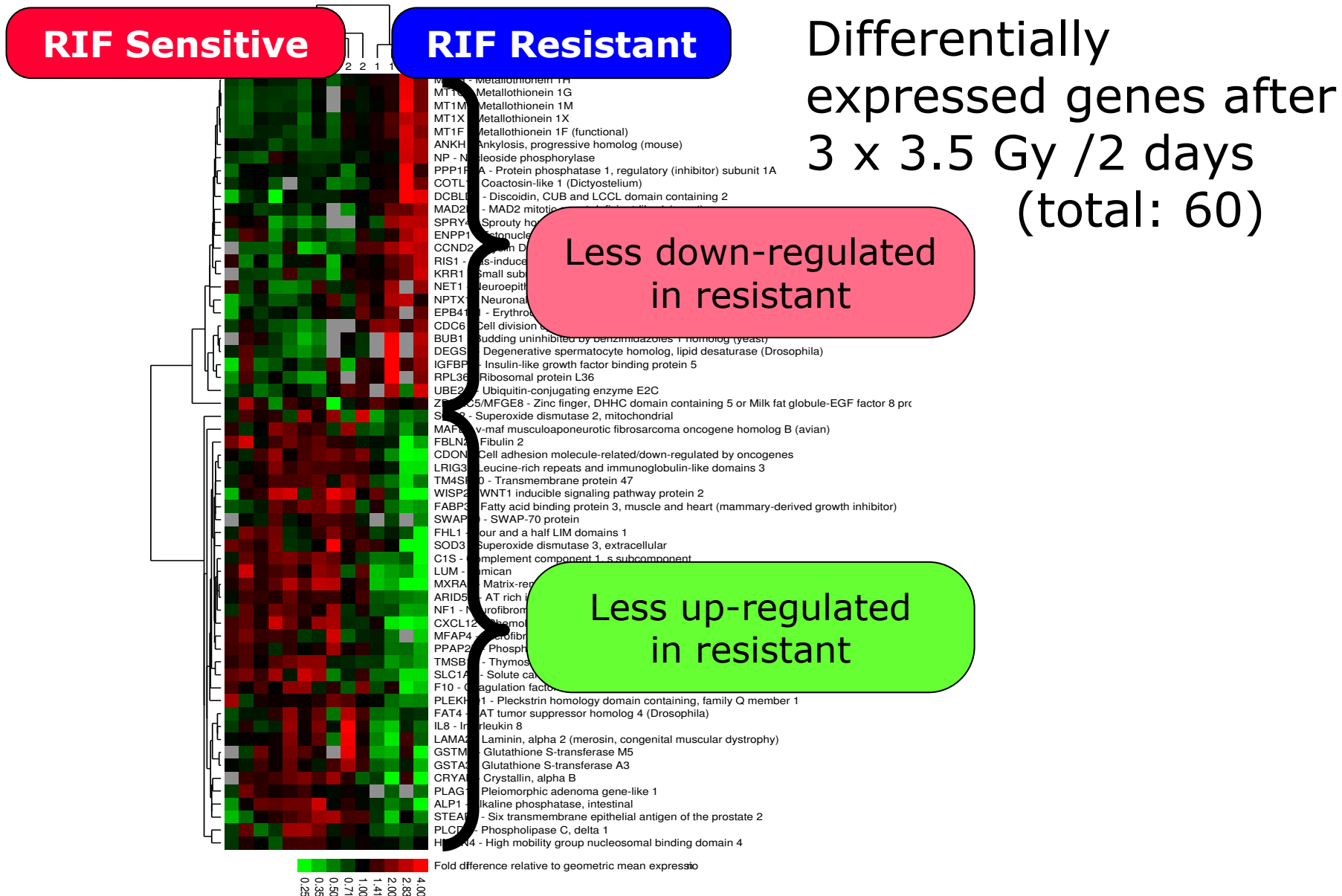


Genetic influence on radiosensitivity

- Genetic variations (polymorphism-SNPs)
- Radiation induced gene activation

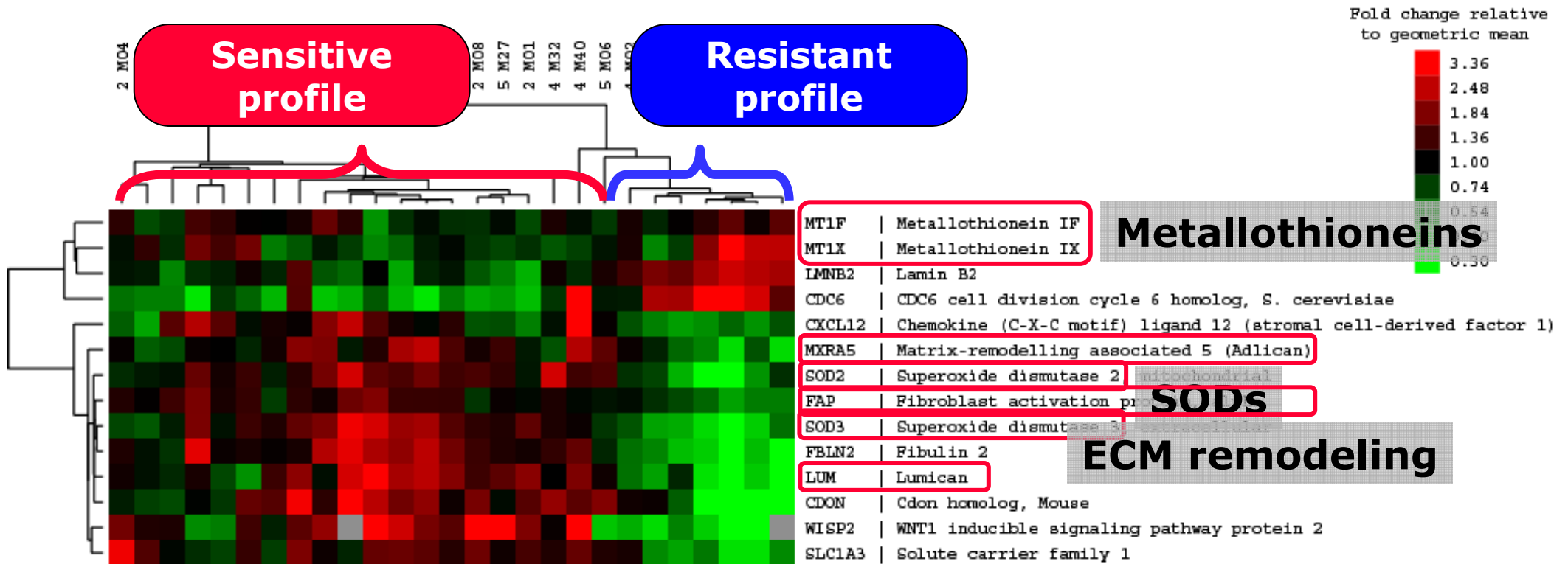


Genome-wide approach

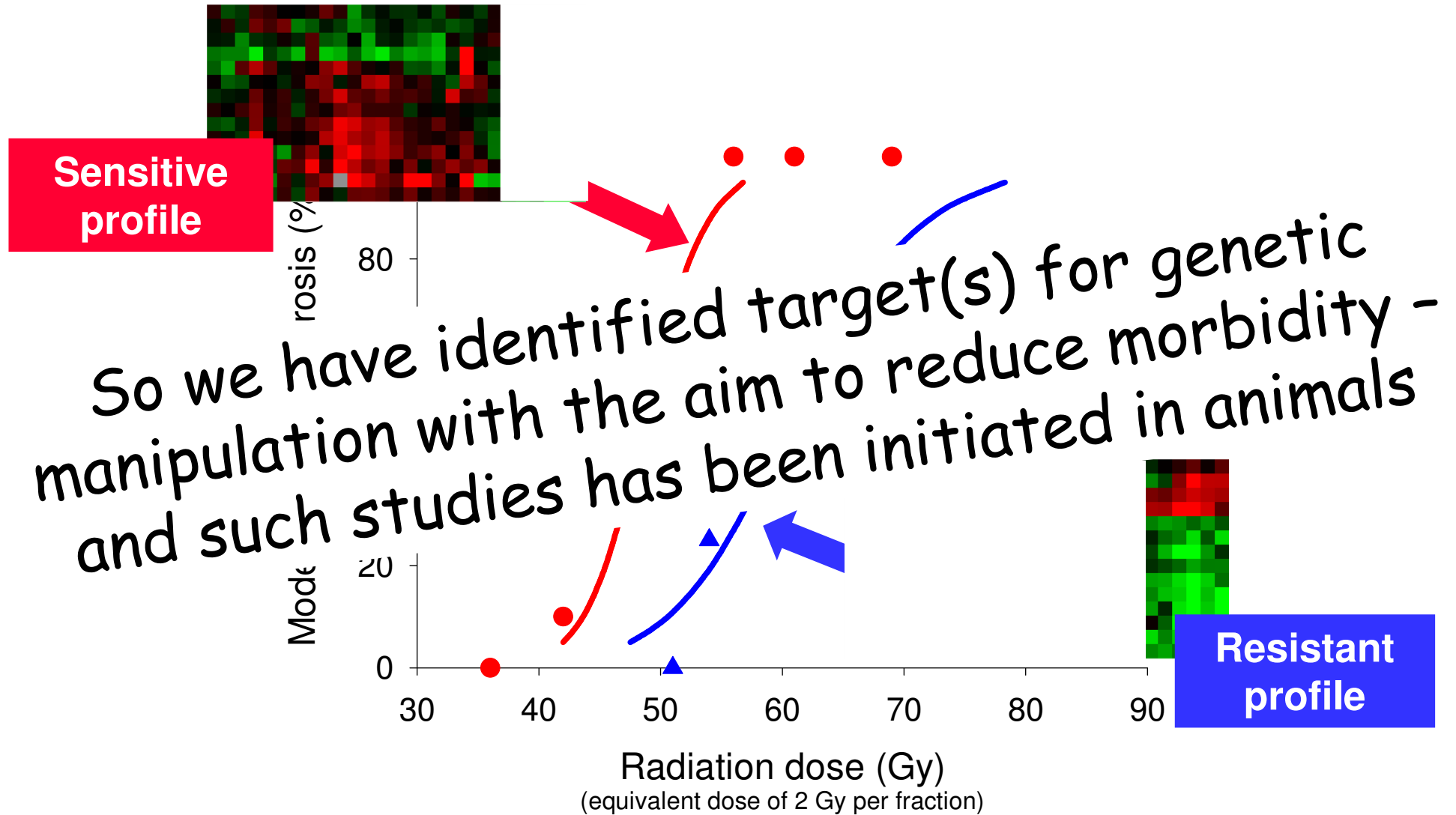


'Independent' validation - real-time PCR

- Same and more cell lines (but different batches)
- New irradiation - reference gene: *PMM1*
- Data based on **delta values** (before and after IR)



Genetic profile and risk of subcutaneous fibrosis



Factors influencing radiotherapy morbidity

- Volume and target
- Interaction with systemic therapy
- Interaction with surgery
- **Dose and fractionation**
- **Treatment technique**
- Others (e.g. comorbidity)
- Individual radiosensitivity

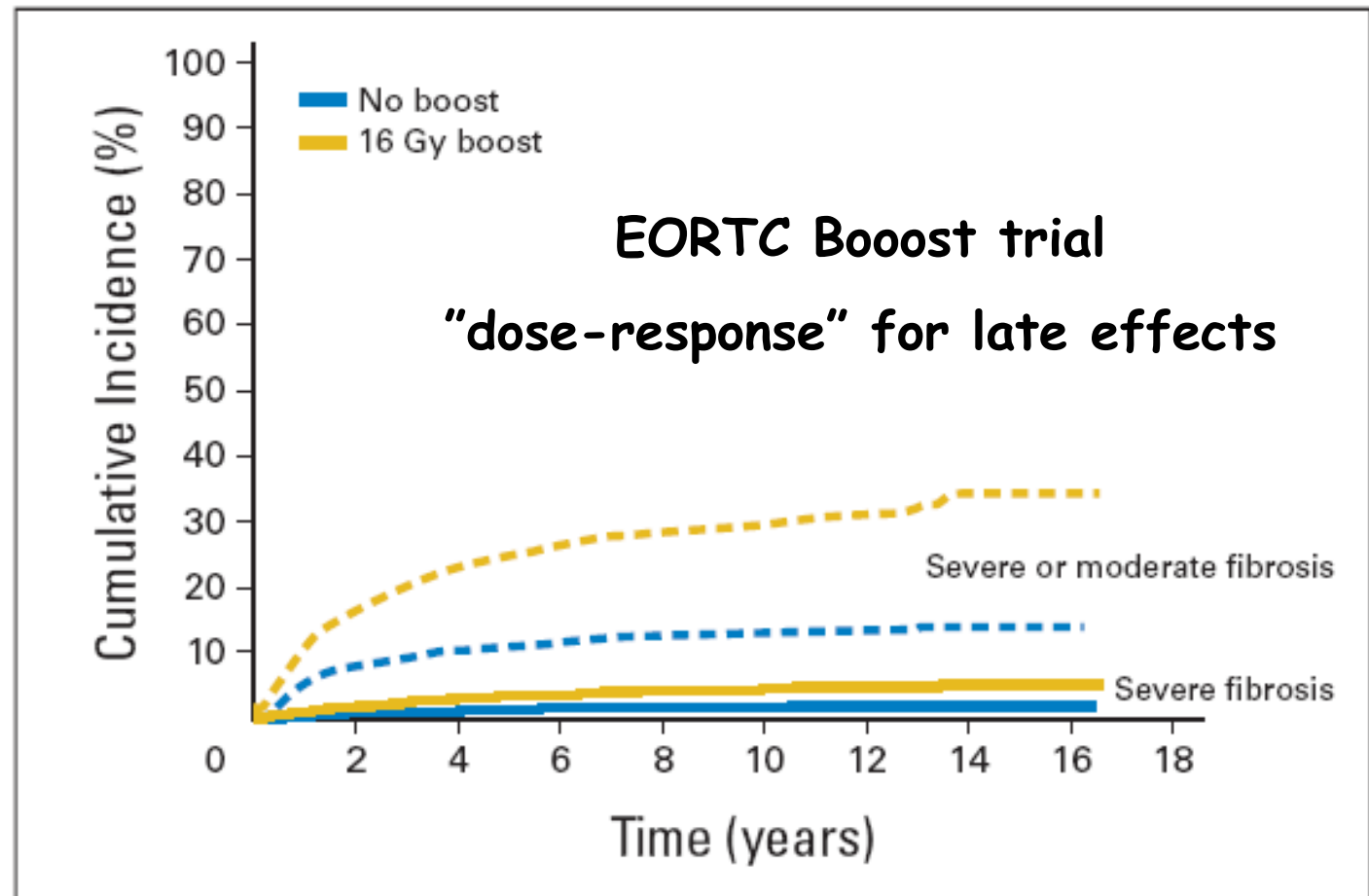


Fig 4. Cumulative incidence of moderate or severe fibrosis after 50 Gy irradiation or 50 Gy irradiation and a boost of 16 Gy.

3D versus 2D Dose Compensation for Breast Radiotherapy - a Randomised Trial in 306 patients with larger than average breast

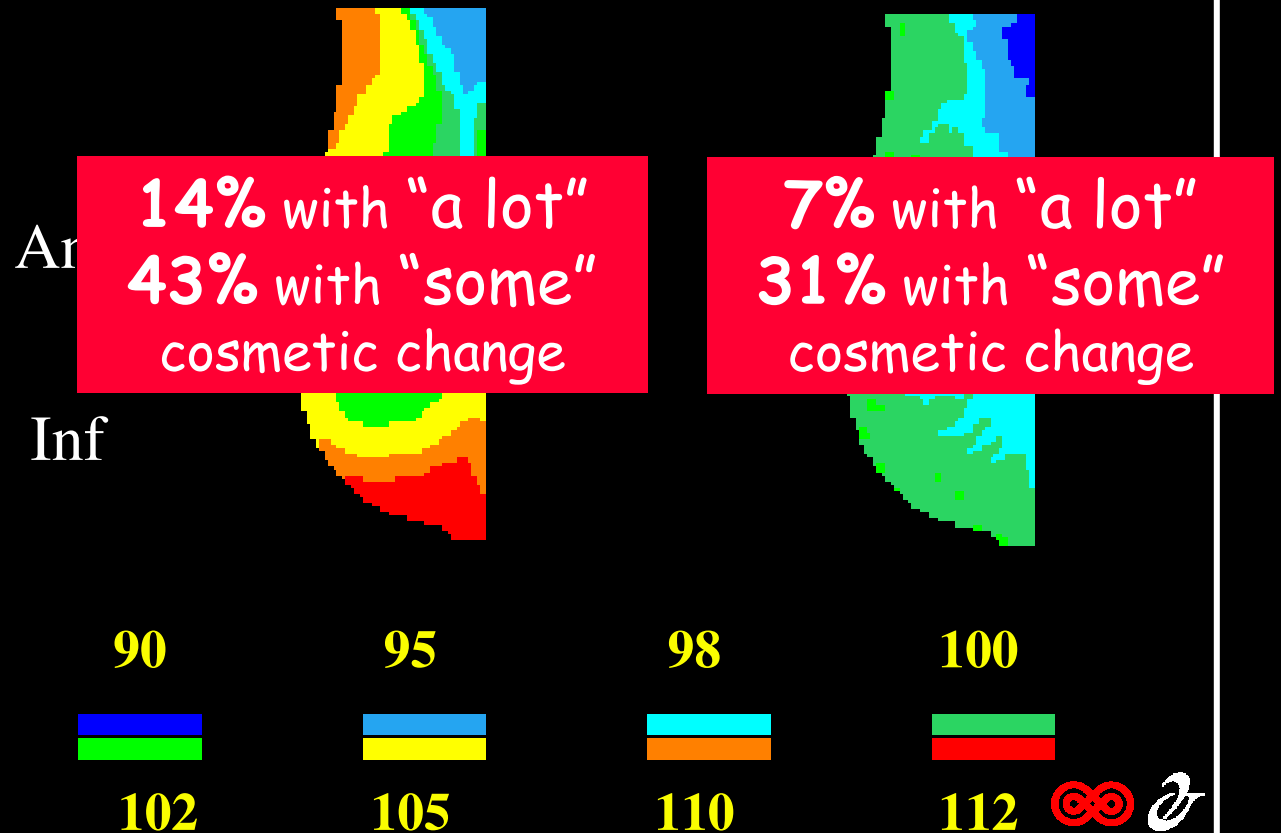
Donovan, Yarnold et al. Radiother Oncol 2007

RT Dose Distribution in Sagittal Section of Breast

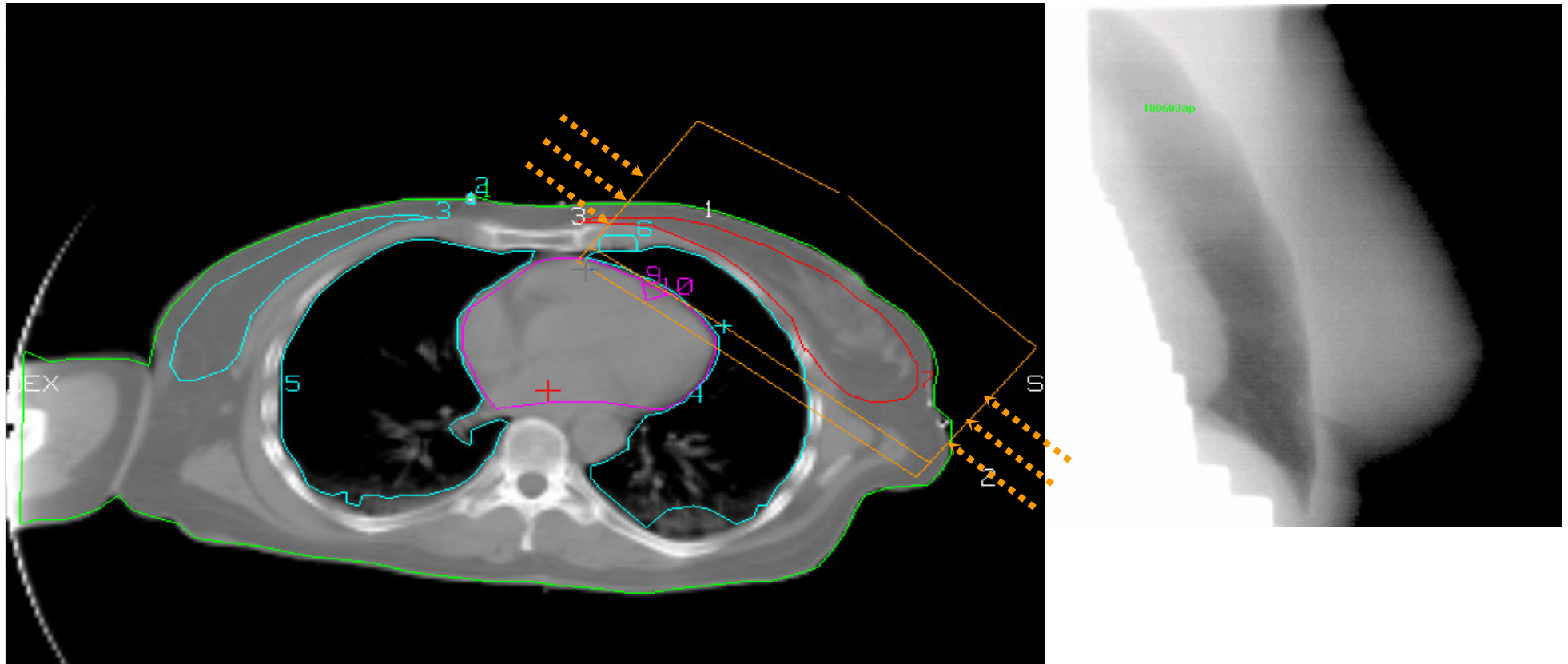
Regions of increased dose **yellow, orange, red**)

Standard

IMRT



Breast radiation therapy 2008

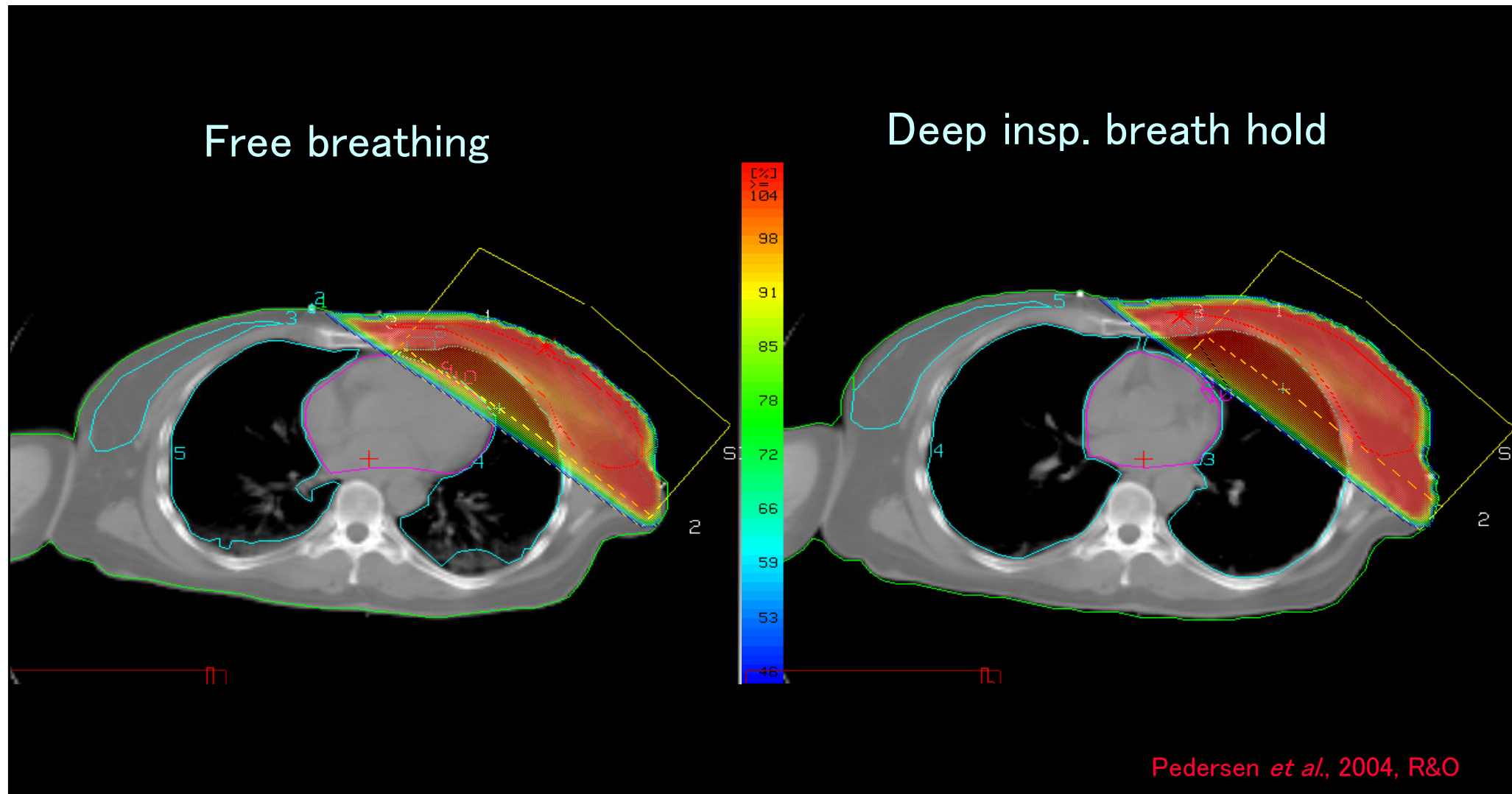


”Challenging geometry with worst case scenarios of large breast or ipsilateral internal mammary lymph node irradiation where mediolateral target extensions bend concavely around risk organs...

Stine Korreman et al.



Colour dose wash comparison



Pedersen *et al.*, 2004, R&O



Factors influencing radiotherapy morbidity

Interaction with chemotherapy.

Interaction with surgery.

Dose and fractionation.

Volume and target.

Treatment technique.

Others (e.g. infection)

- og lidt om det som vi kalder
"hypofraktionering" - dvs at
give strålebehandlingen i
store, men få fraktioner

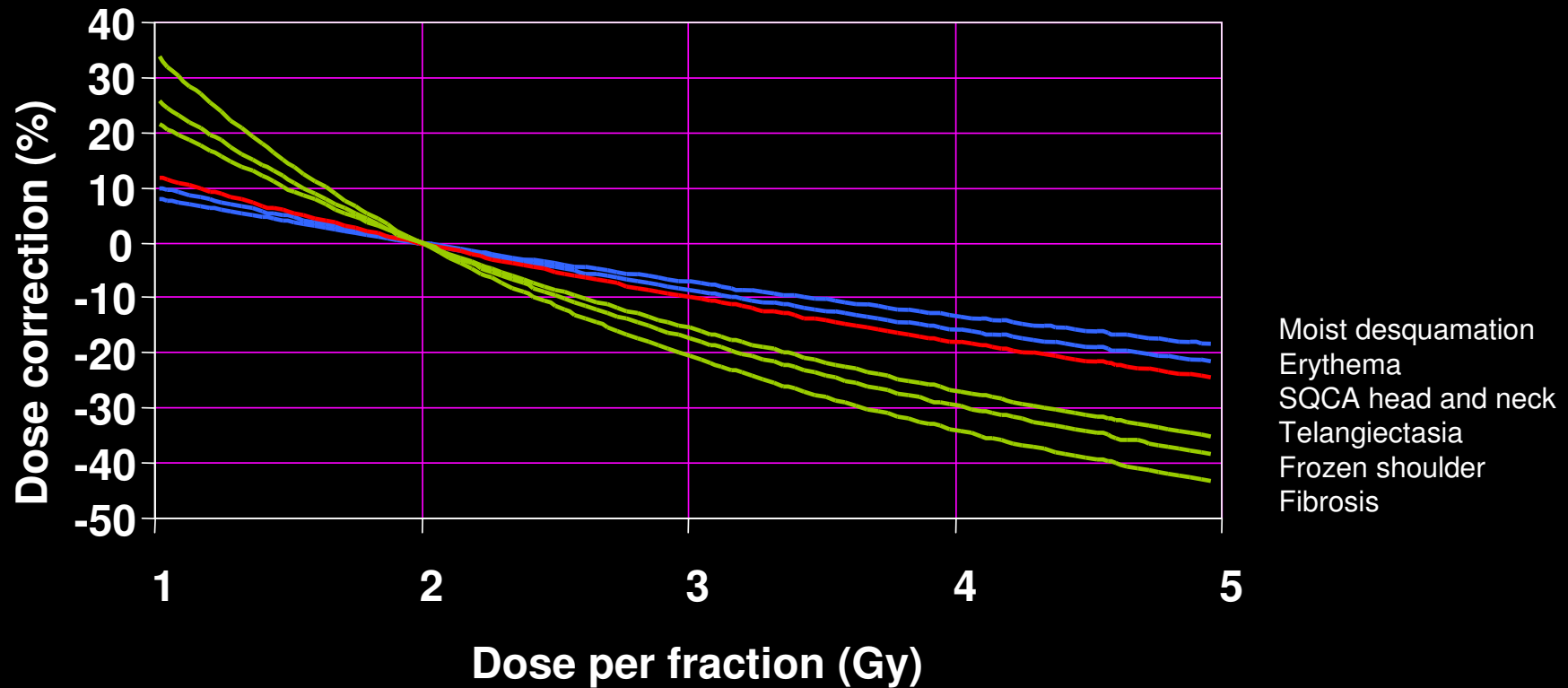


We separate between two "types"
of morbidity:

- Early (acute) morbidity
- Late morbidity

because they behave different

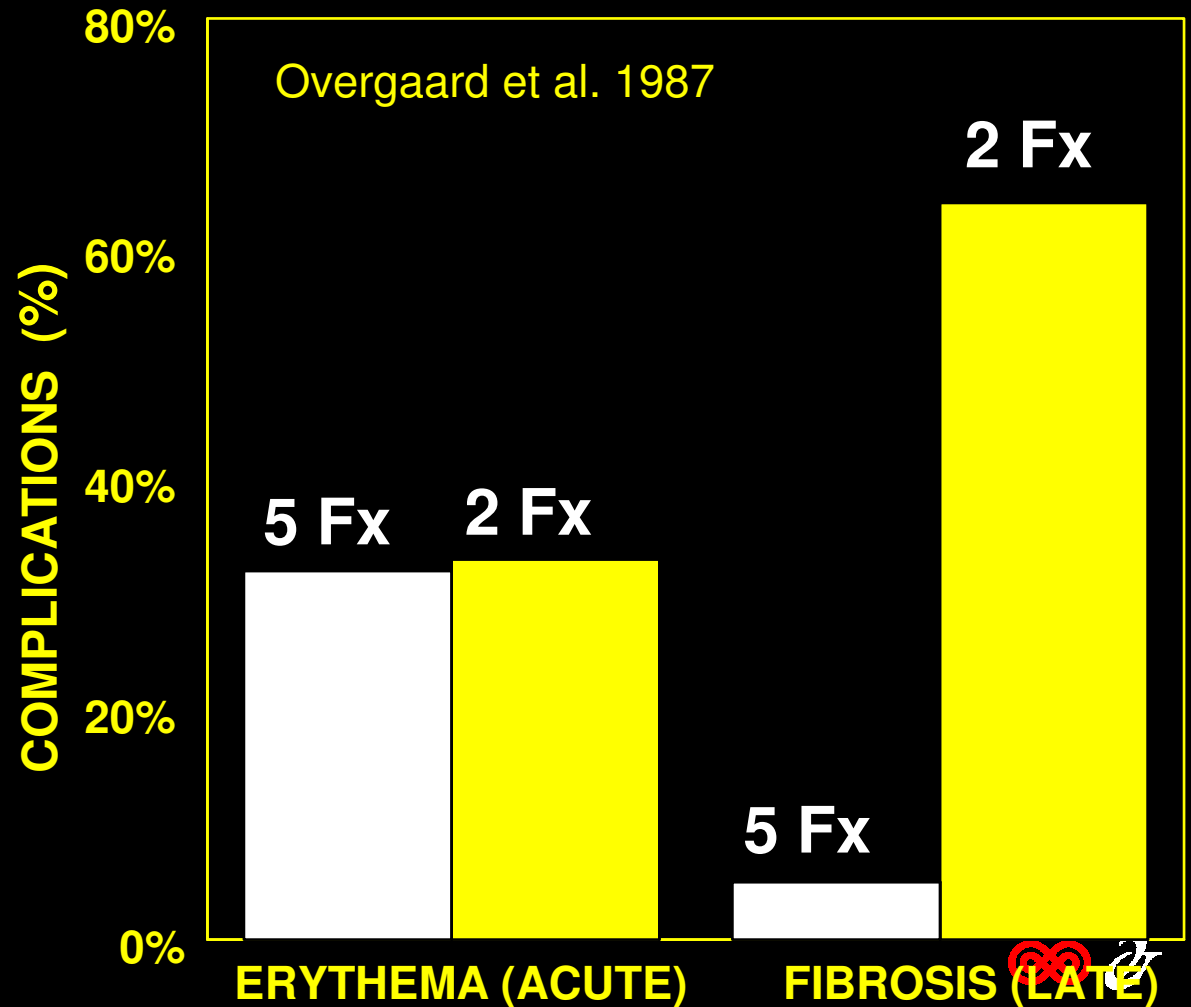
Fractionation sensitivity for human endpoints



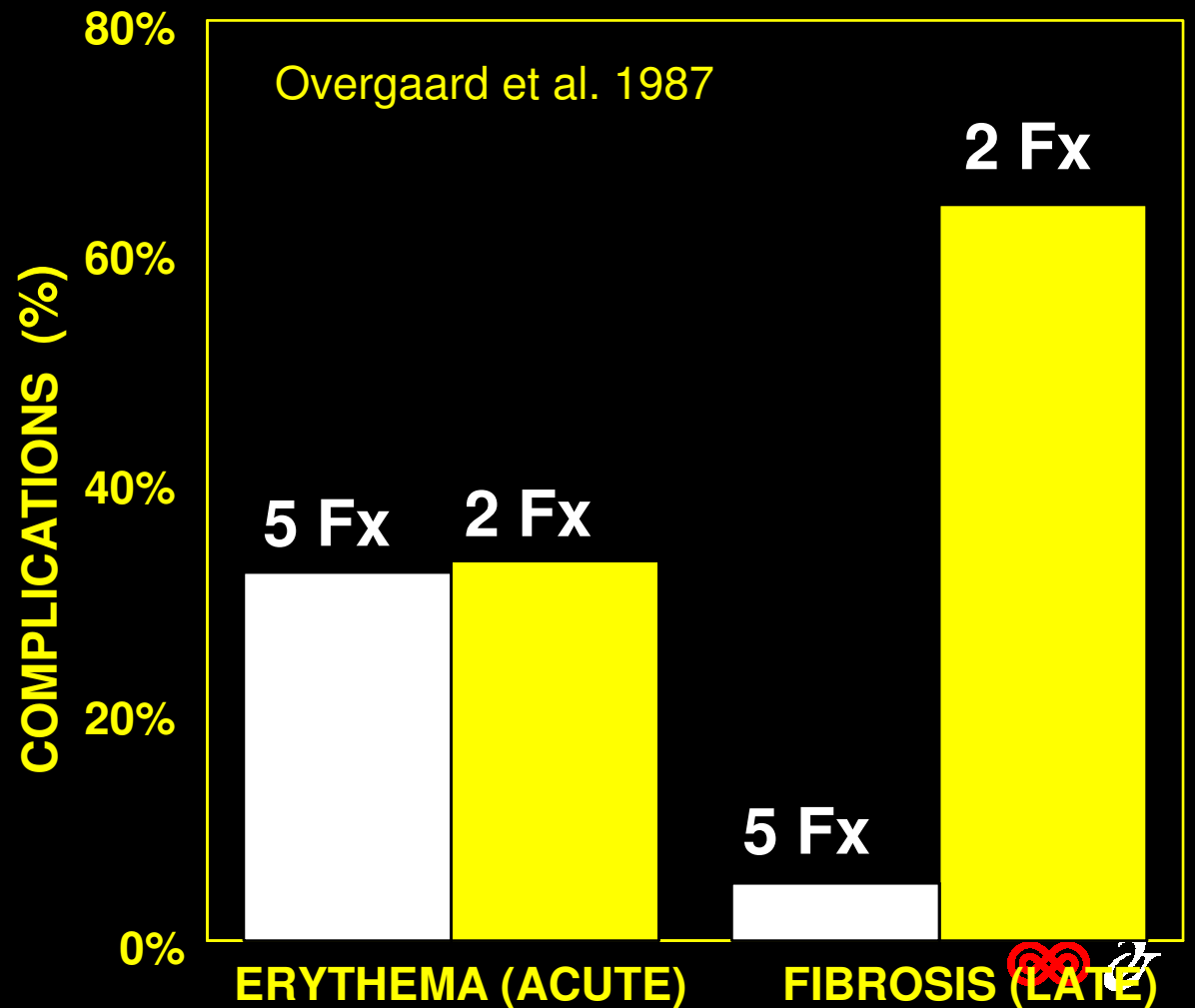
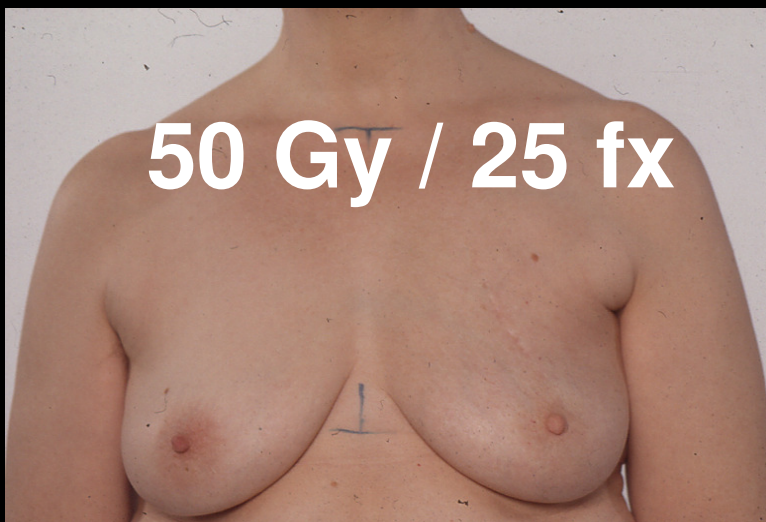
High dose per fraction increase late radiation damage

Dose per fraction
vs acute and late
radiation
complications

Postmastectomy
radiotherapy - 2 vs 5
Fractions/Week



High dose per fraction increase late radiation damage



Most late morbidity is due to a large dose per fraction

Warning:

There are no biological data which are in favour of hypofractionation – all our knowledge indicate that the risk of late morbidity increases with increasing dose per fraction

and/or the use of poor radiotherapy technique.

So why talking about hypofractionation in breast cancer?

- Convenient to the patients

- Increased need for RT

- **Remember:**
The biology has not changed!
- ...waiting lists

- - and because those who advocate it have not seen the late effects of the past

The DBCG experience with increased morbidity after hypofractionation are making the basis for our clinical knowledge of the importance of dose per fraction for risk of developing late morbidity.

So the arguments used to introduce hypofractionation has been generated in DBCG data with poor outcome after hypofractionation

– we have a “Cath 22” situation



The large legal cases are caused by hypofractionation and/or radiotherapy

With such past history, one can be a bit nervous about the late outcome of the current increased use of hypofractionation in RT of breast, (rectal and prostate) cancer.

Do we really know what we are doing
– or have we just forgotten the past?

(an attracting major public attention)



Post -lumpectomy irradiation

1234 patients, (1993-96)

42.5 Gy/16 fx/ 22 days versus 50 Gy/25 fx/ 35 days

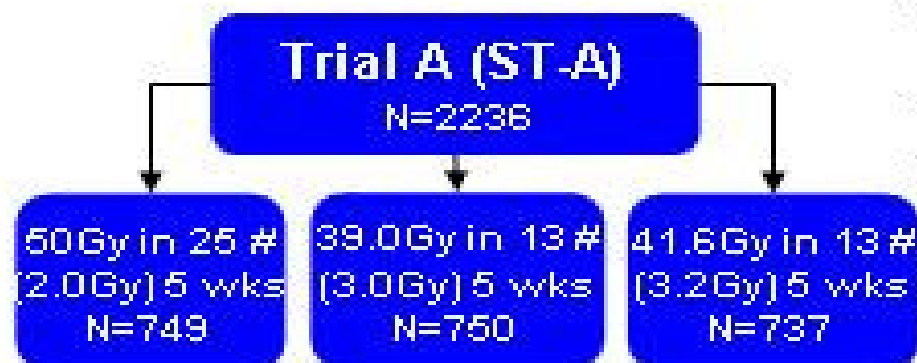
No difference in:

- Local control
- Survival
- Early and late morbidity (cosmesis)

So far!

START Trials: design and endpoints

Women with completely excised
invasive breast cancer, T1-3 N0-1 M0



Primary endpoint:

- local-regional relapse

Secondary endpoints:

- normal tissue effects (NTEs)

- annual physician assessments of
induration, shrinkage, oedema

- photographs (baseline, 2y & 5y)

• quality of life EORTC Breast, body
image, HADS (baseline, 6m, 1y, 2y, 5y)

Additional endpoints:

- disease-free survival
- overall survival

Number of patients
Trial A **Trial B**

2236 **2215**

2236 **2215**

1291 **1094**

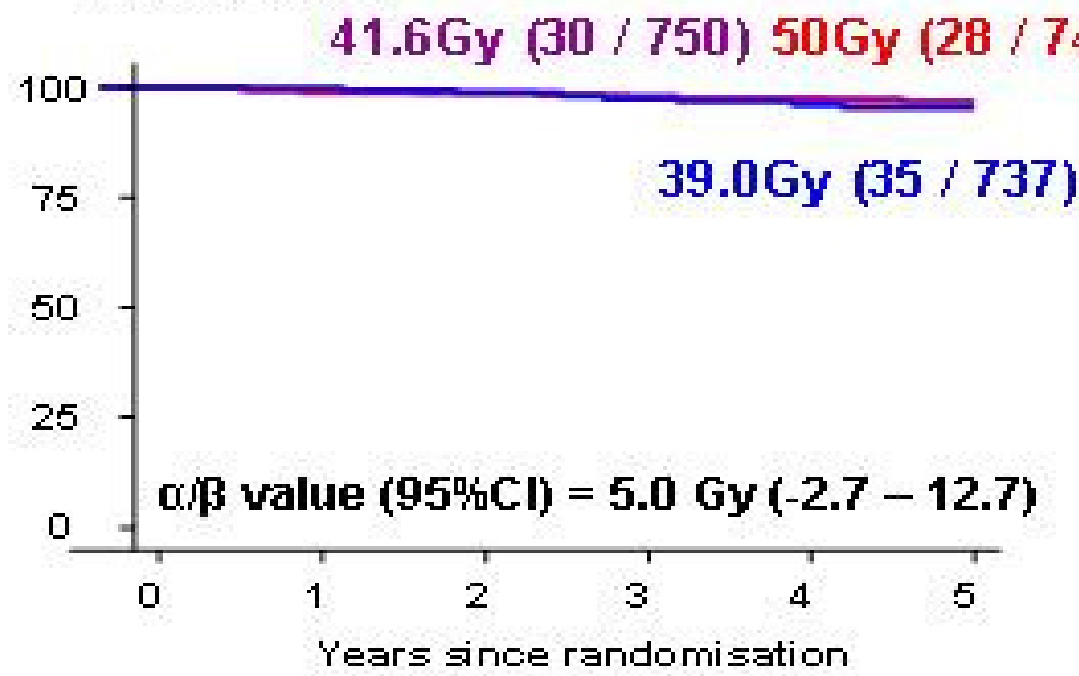
1129 **1079**

2236 **2215**

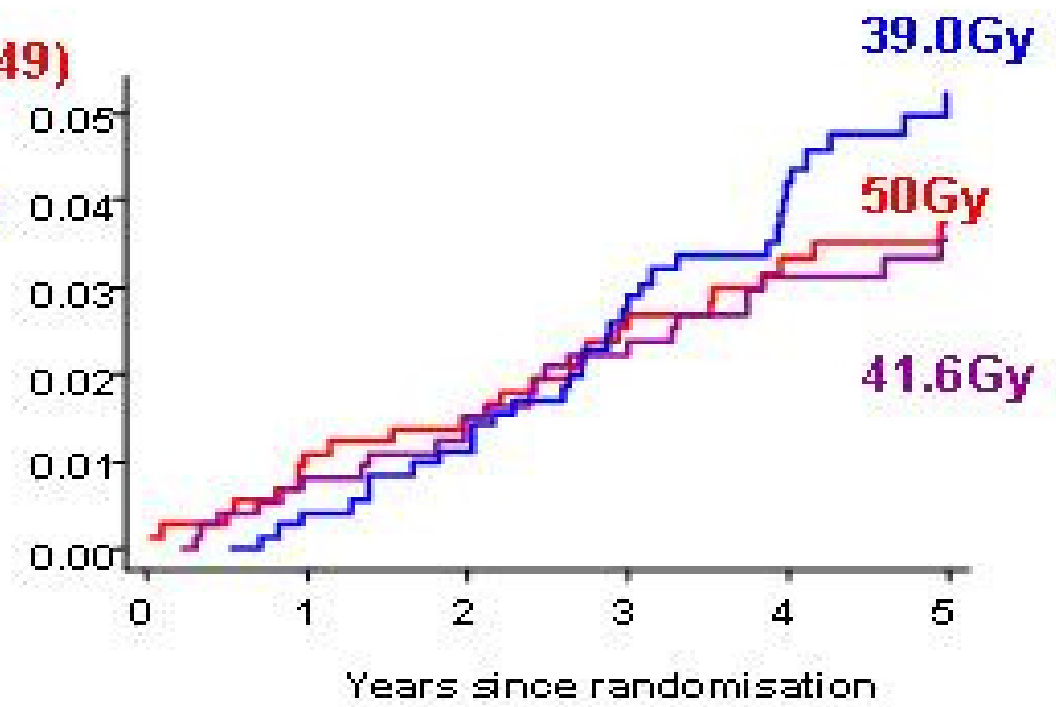
**Recruitment from 35 UK centres
between Jan 1999 & Oct 2002**

Trial A: Local-regional (LR) tumour relapse

% of patients with no LR relapse



Cumulative hazard rate



Number at risk:	Yr 0	Yr 1	Yr 2	Yr 3	Yr 4	Yr 5
	2236	2175	2107	2008	1784	1231

	Hazard Ratios (95% CI)	Absolute difference at 5 years (95% CI)
41.6 Gy vs. 50 Gy	1.05 (0.63 – 1.75)	+0.2% (-1.3% – 2.6%)
39.0 Gy vs. 50 Gy	1.26 (0.77 – 2.08)	+0.9% (-0.8% – 3.7%)

Forslag:

DBCG protocol XXXX

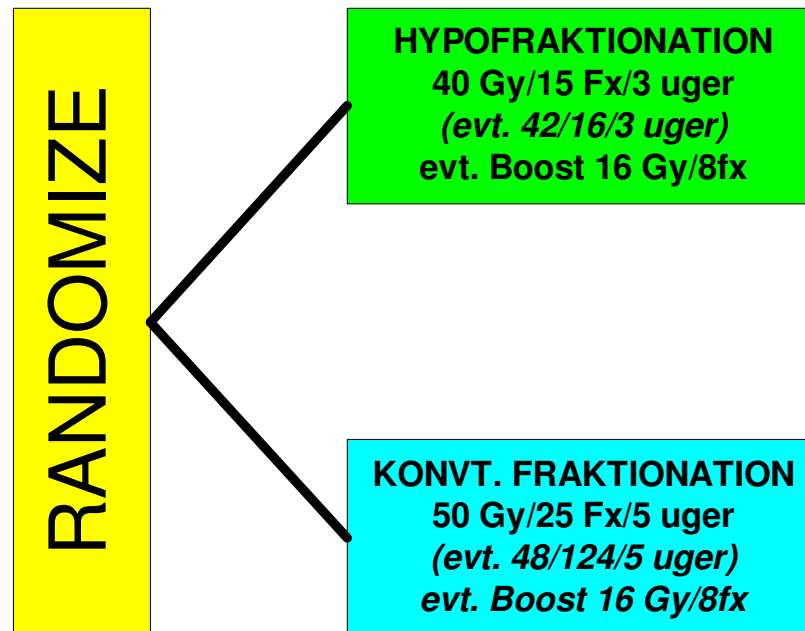
**Randomiseret studie af postlumpektomi
strålebehandling med hypofraktionering vs
konventionel fraktionering hos node-
negative brystkræft patienter**



DBCG protocol XXXX

Randomiseret studie af postlumpektomi strålebehandling med hypofraktionering vs konventional fraktionering hos node-negative brystkræft patienter

STRATIFIKATION
Alder
Boost
Kemo/endokrin



ENDEPUNKT:
Primært: morbiditet
Sekundært: lokal kontrol,
DM, Survival, Compliance

ANTAL PTS.
2x300 (minimum)
rekrutteringstid: 3 år (min).



DBCG protocol XXXX

Randomiseret studie af postlumpektomi strålebehandling med hypofraktionering vs konventional fraktionering hos node-negative brystkræft patienter

Endepunkter:

- Strålerelateret morbiditet (fibrose) - primært endepunkt
- Lokal tumor kontrol
- Registrering af morbiditet x 1 årligt (baseret på tidligere DBCG kriterier (incl foto) - Johansen et al. Acta Oncol.)
- Translational protokol med prospektiv evaluering af genetisk risk (se Andreassen et al)



Onkologisk buddhisme

(Wheel of life)

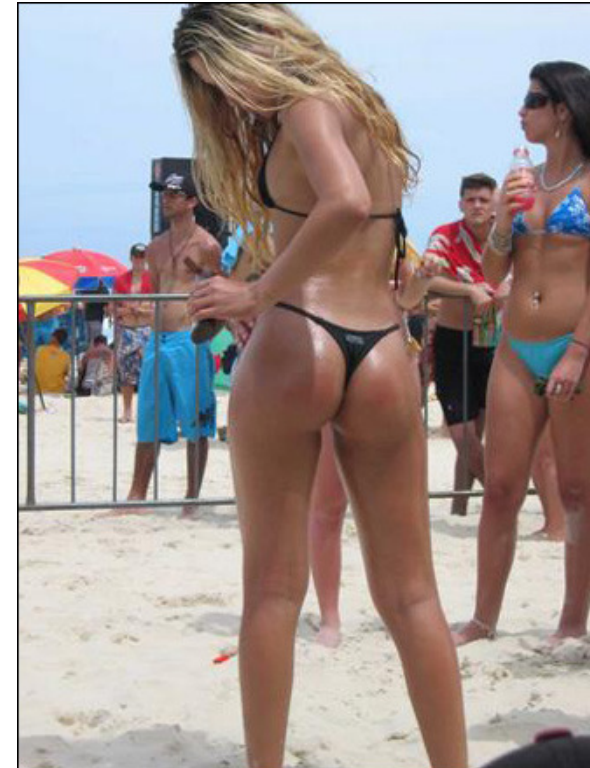


Adjuverende stråleterapi ved brystkræft



Det skal være dækkende

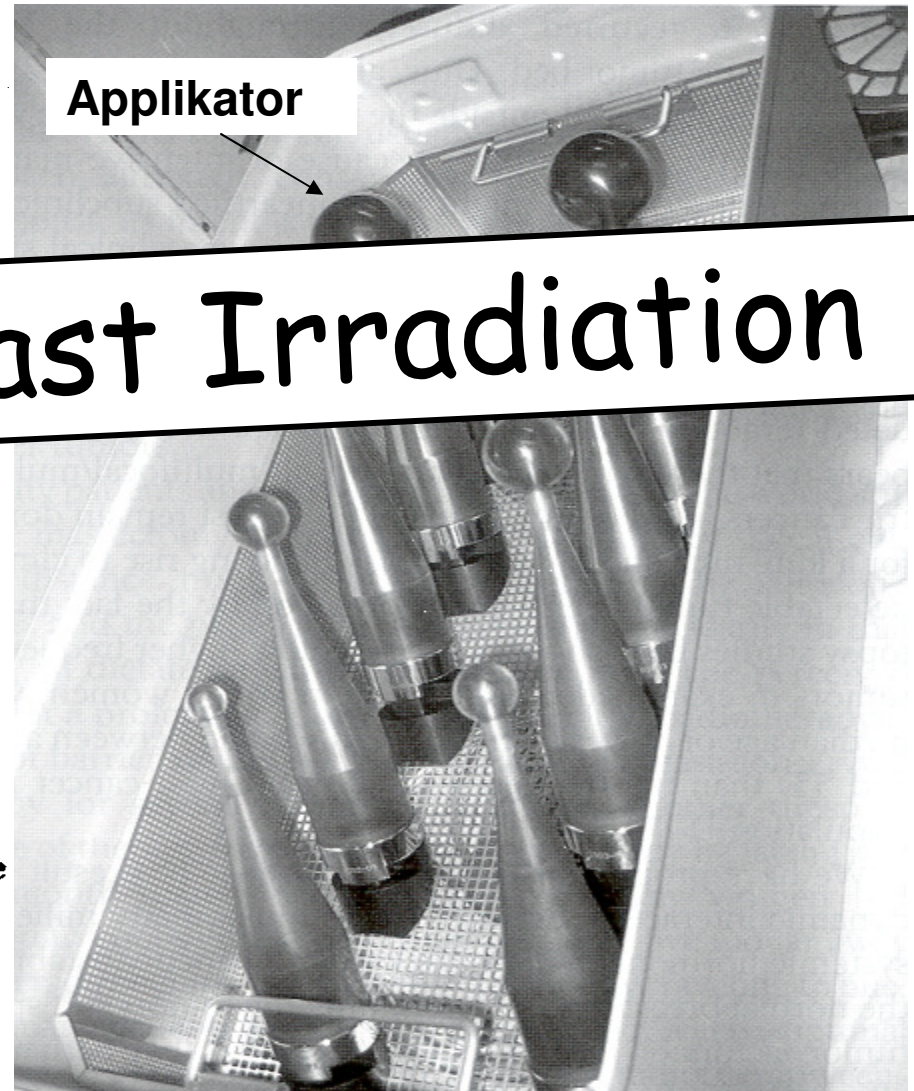
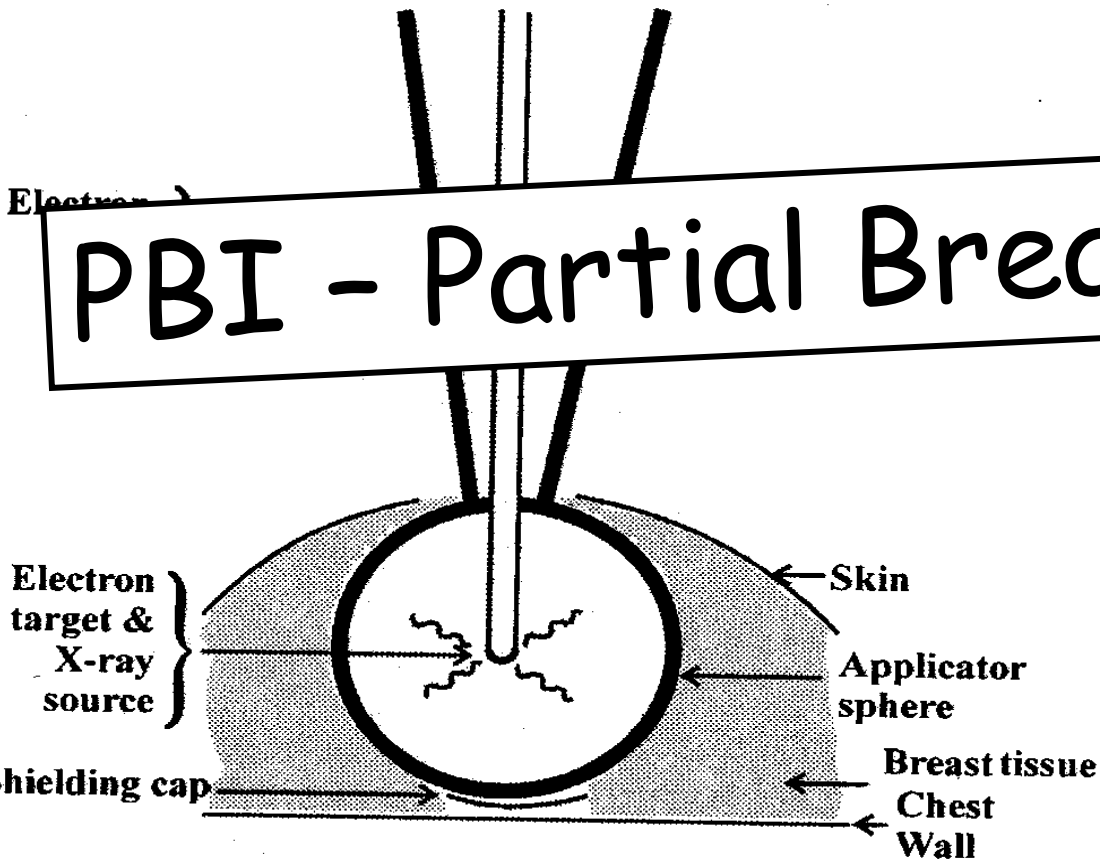
Udviklings
tendens



- men så lidt som muligt



TARGIT Intrabeam device



PBI - Partial Breast Irradiation

Skånsom stråle mod kræft

22/4 - 2007

JP

Kræftbehandling: Hver fjerde kvinde med brystkræft kan måske i fremtiden slippe for opslidende strålebehandling, hvis forsøg på Herlev Hospital falder heldigt ud.

Af HANNE FALL NIELSEN

Ikke et columbusæg, men en golfkugle kan ændre behandlingen for op mod 1.000 danske kvinder med brystkræft.

Et nyt forsøg på Herlev Hospital skal afprøve en ny model for stråler, hvor den syge kvinde får hele behandlingen på én gang. Og får den inde i kroppen.

»Og det er her, at golfkuglen kommer ind i billedet, for i stedet for at stråle udefra gennem huden 25 gange, så lægger vi kuglen ind i brystet under operation og sender strålerne igennem dér, mens patienten stadig er i narkose. Vi mener, det giver optimal virkning og langt færre bivirkninger,« siger overlæge Henrik Flyger fra brystkirurgisk afdeling på Herlev Hospital.

De 200 kvinder, som i den kommende tid skal afprøve den nye metode, er et led i et verdensopspændende forsøg med i alt 2.500 kvinder. Den nye behandling retter sig mod de patienter, hvor kræften ikke har spredt sig til lymfeknuder i armhulen og andre dele af kroppen - de såkaldt lettere tilfælde.

Tilfreds patient

»Dem bliver der flere og flere af, når screeningerne for brystkræft kommer op at køre i alle dele af landet, og vi opdager kræften tidligere,« siger overlægen, som også glæder sig over, at det nye tilbud vil betyde, at flere kvinder kan vælge at bevare deres bryst.



Overlæge Henrik Flyger fra brystkirurgisk afdeling på Herlev Hospital har store forventninger til den nye og mere skånsomme strålebehandling. Inge Hansen har som den første afprøvet metoden, da hun blev opereret i begyndelsen af marts.

Foto: Thomas Larsen

over lange afstande hver dag i 30 dage for at få stråler. Så vælger de at få fjernet brystet,« fortæller Henrik Flyger, som også peger på en lang række andre bivirkninger ved de mange stråler:

»Nogle får slemme for-

lyngby har som den allerførste afprøvet metoden, da hun blev opereret i begyndelsen af marts.

»Jeg var faktisk ikke så meget i tvivl om at sige ja til forsøget. Hvis jeg kan være med til at hjælpe andre kvinder,

kan jeg ikke se ulemperne

ved udsigten til en måned i strålebehandling,« siger hun. Og tilføjer i en sidebemærkning, at brystbevarende operationer også er et gode for lidt ældre kvinder.

»Selv om man er kommet op i årene, har man jo ikke mistet sin forfængelighed,«

briller har behandlingen også fordele, fremhæver overlæge Henrik Flyger.

»I øjeblikket er der jo problemer med for lange ventetider på strålebehandling, og set fra den vinkel kan den nye behandling også være en fordel. Hvis vi på sigt kan

I øjeblikket er der jo problemer med for lange ventetider på strålebehandling, og set fra den vinkel kan den nye behandling også være en fordel.

HENRIK FLYGER

overlæge, Herlev Hospital

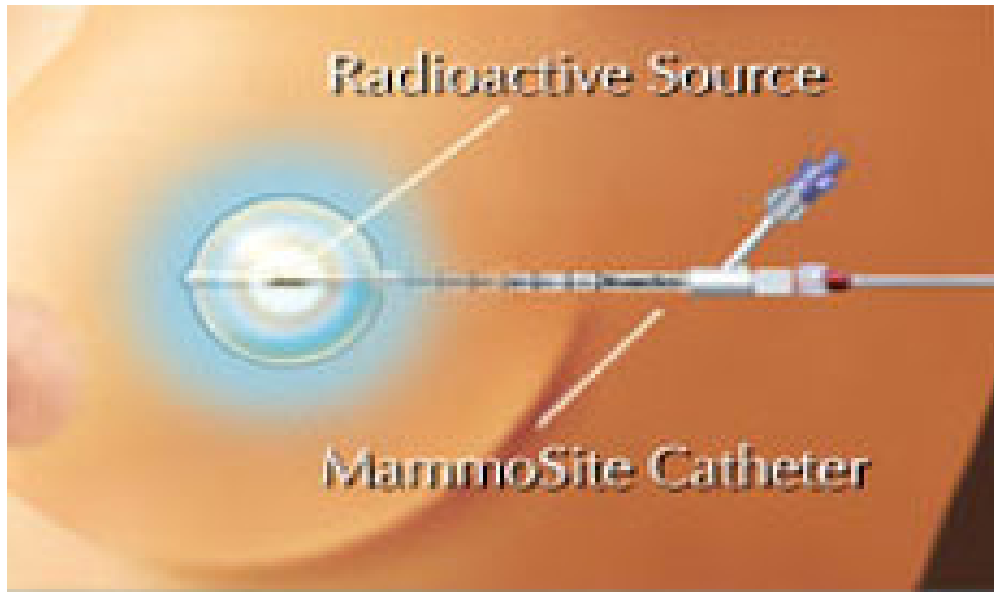
traditionel strålebehandling, frigør vi kapacitet til dem, som er mere syge, og hvor kræften har spredt sig,« siger han.

Hospitalet holder tæt kontakt med de kvinder, som er med i forsøget, og det betyder øget tryghed for patienterne.

»Jeg føler, jeg har fået en drønnings behandling, så jeg er på en måde mere tryk, fordi de hele tiden kontrollerer behandlingen,« siger Inge Hansen.

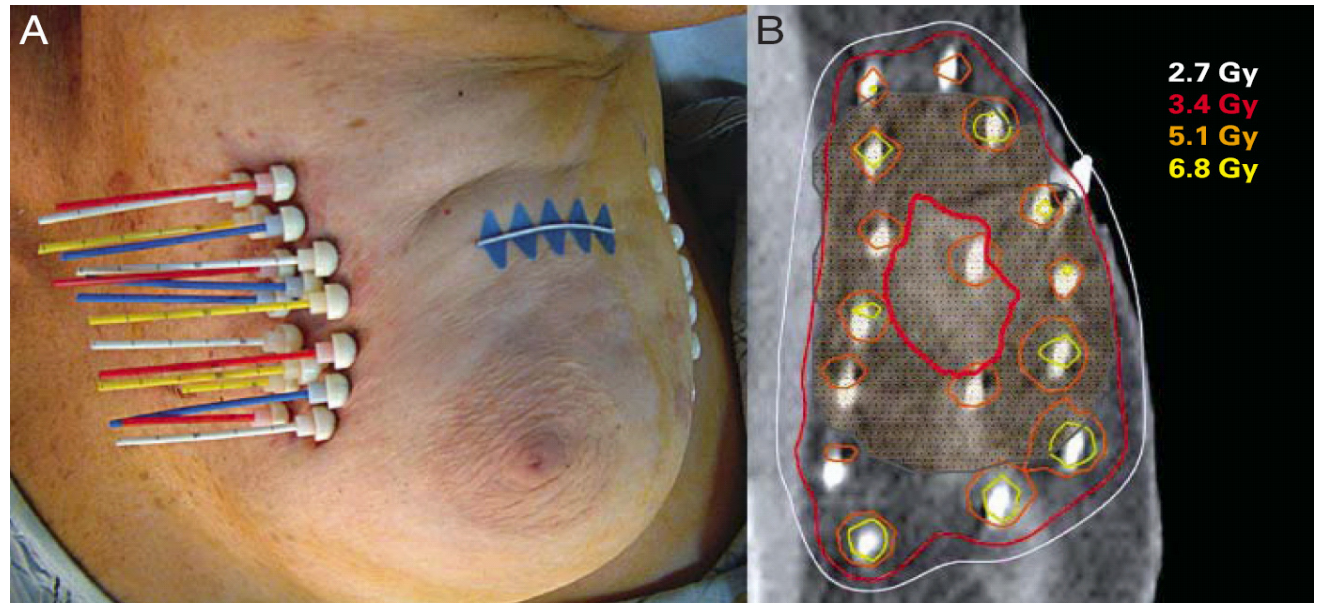
Når strålingen inde i kroppen ventes at få gode resultater skyldes det ikke mindst, at tilbagefald af kræft ofte kommer lige i nærheden af det område, hvor den første knude viste sig.

»Derfor tror vi på at give stærk stråling til det område, og her er det en fordel at kunne ramme så præcist. De klassiske strålekanoner har faktisk vanskeligheder ved at ramme så rettet,« siger Hen-



MammoSite

Interstitiel brachyterapi



3-D konform extern stråleterapi



Arthur and Vicini, JCO 2005, 23: 1726-1735

PTV=CTV+10 mm

Bivirkninger: få, hudgener grad 1-2, smerter grad 1-2



Tumorbiologisk overvejelse

Protokol Gy / frakt	α/β 10 Gy	α/β 3 Gy
ELIOT 21 / 1		
TARGET		
1		
3		
3	40	54
Standard 48 / 24	48	48

Men de lærde er uenige
 - For hvor i brystet er det nu lige at recidiverne kommer? - Er det fordi kirurgen ikke fjernede alt, eller fordi der er biologiske kræftforandringer i (hele) brystet (så strålerne burde dække noget mere?)

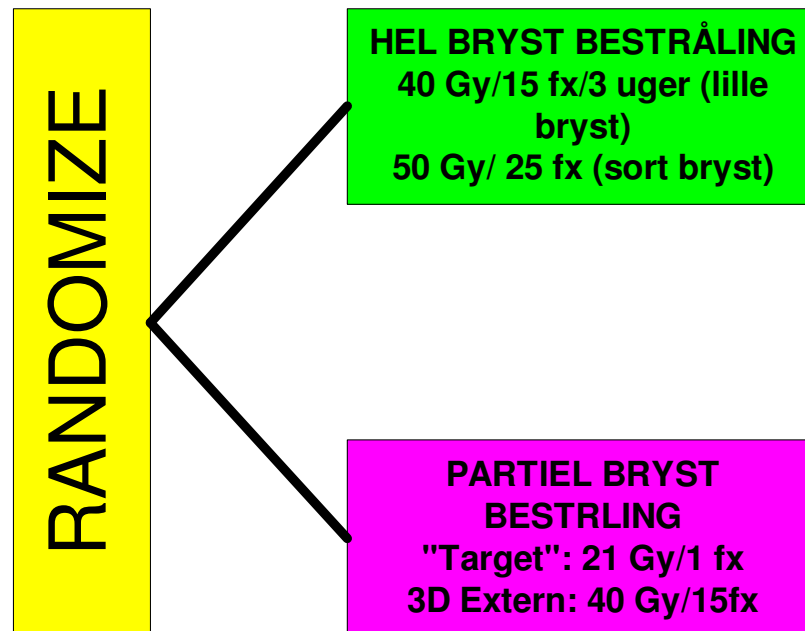
$\alpha/\beta=10$, tumor og akut reagerende normalvæv, skaden heler oftest
 $\alpha/\beta=3$, sent reagerende normalvæv, skaden heler sjældent / irreversibel
 LQ-model i princippet kun anvendelig ved lille dosis pr fraktion



DBCG protocol XXXX

Randomiseret studie af total bryst bestråling vs. partiel bryst bestråling hos lav-risiko lumpectomerede brystkræft patienter

STRATIFIKATION
Alder



ENDEPUNKT:
Primært: morbiditet
Sekundært: lokal kontrol,
DM, Survival, Compliance

ANTAL PTS.
2x200 (minimum)
rekrutteringstid: 3 år (min).



DBCG protocol XXXX

Randomiseret studie af total bryst bestråling vs. partiel bryst bestråling
hos lav-risiko lumpectomerede brystkræft patienter

Inklusions/eksklusions kriterier:

- Lumpektomi
- Node negative
- Kandidat til type F strålebehandling
- Alder > 60 år
- "lavrisiko patienter"



Hvor står vi:

Strålebehandling er kommet for at blive (i lang tid fremover)

Indikationerne er stigende

Strålebehandlingsteknikkerne er under forsat udvikling og forbedring

Der vil langsomt ske en individualisering (på biologisk grundlag) - og en skønne dag kan vi tage en pille mod (langtids)bivirkningerne

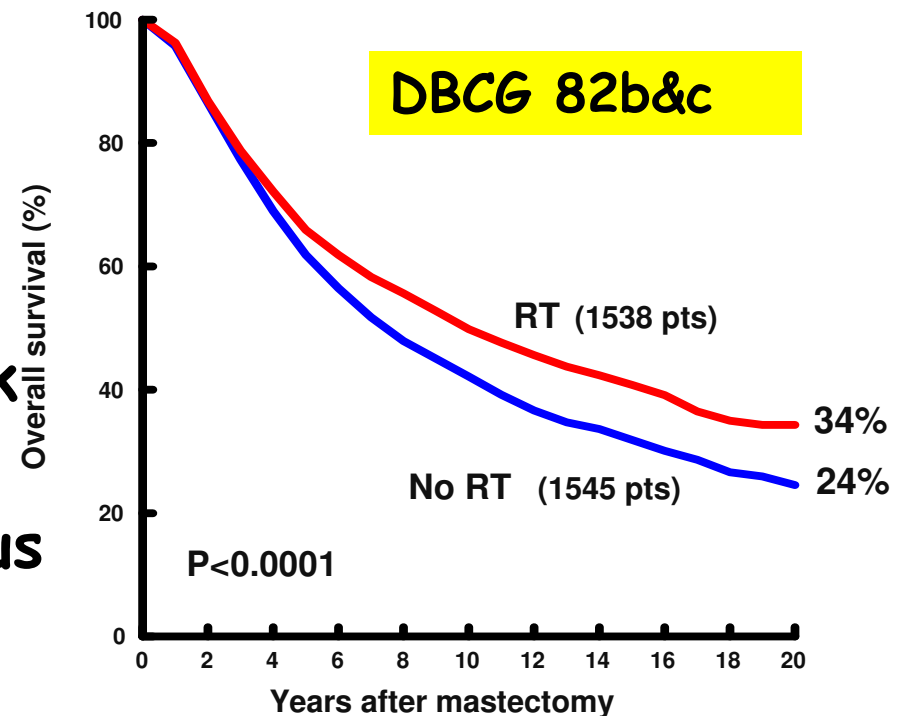
Vi skal være meget varsomme med indføre (biologiske argumenterede) behandlinger - for de indebærer risikoen for at gentage fortidens fejl



Progress takes time

- ▶ 1981 Protocol planned
- ▶ 1983-90 Study intake
- ▶ 1997-99 Data analysis
- ▶ 1999 Final publication
- ▶ 1999 Implemented in Denmark
- ▶ 2003 Included in intl.consensus
- ▶ 2008 Biological information

Postmastectomy radiotherapy to high-risk breast cancer pts. also given systemic treatment:



THE
END

