

Bestrålning af de parasternale lymfeknuder

Lise B J Thorsen, MD, PhD

Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi

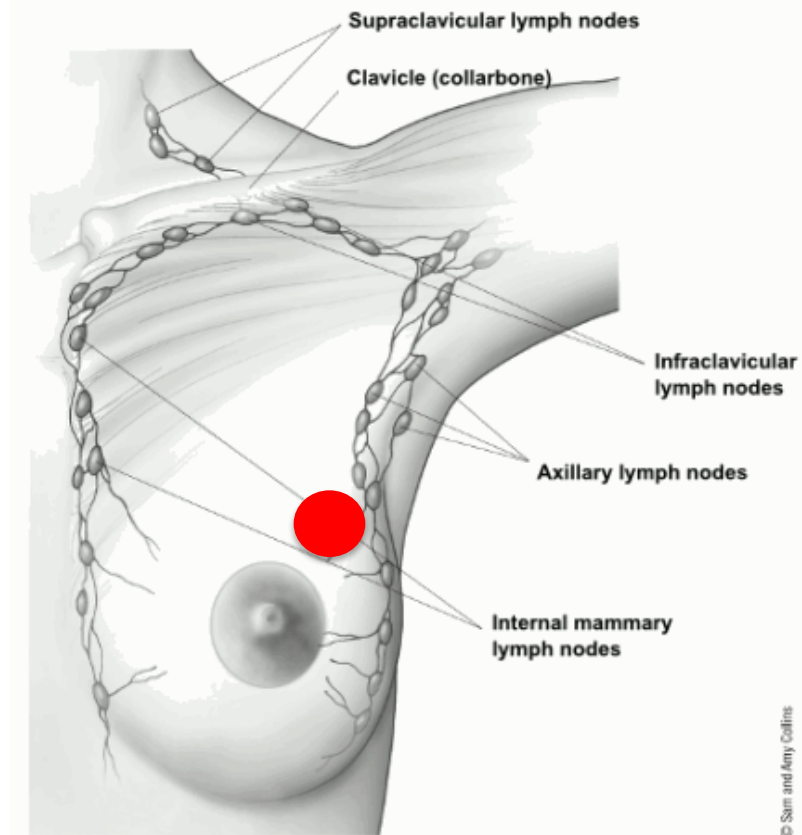
Aarhus Universitetshospital



DBCG

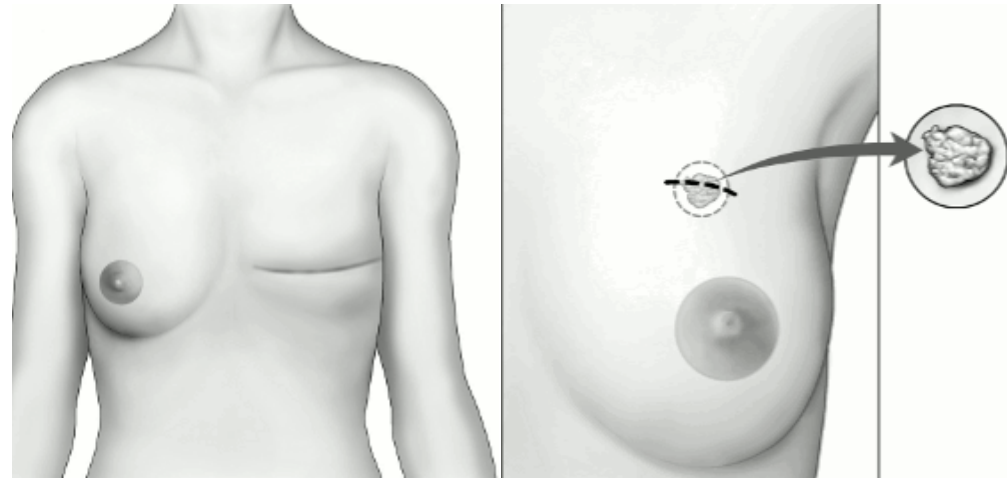
Brystcancer

- Hyppigste kræftsygdom blandt kvinder i den vestlige verden
- Livstids-risiko > 10%
- 2012: 500,000 nye tilfælde i Europa
- Udgangspunkt i brystkirtlen
- Spredes både regionalt og fjernt



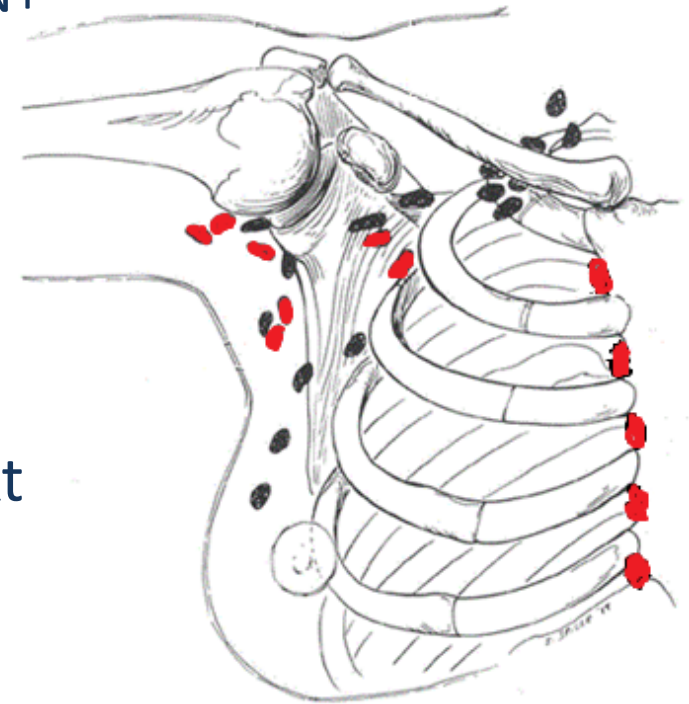
Behandling af tidlig brystcancer

- Loco-regional
 - Kirurgi
 - Mastektomi
 - Brystbevarende operation/lumpektomi
 - N+: Aksildissektion
 - Strålebehandling
- Systemisk behandling
 - Kemoterapi
 - Endokrin behandling
 - Targeteret behandling



De parasternale lymfeknuder

- Parasternale (IMN) metastaser
 - Hyppigere ved stor/medial tumor/ N+ sygdom
 - Prognostisk dårligt tegn
- 10-års overlevelse
 - IMN N0 & Ax N0: 76%
 - IMN N+ & Ax N+: 25%
- 1960'erne: Randomisering til +/- IMN dissektion: Ingen gavnlige effekt
- Retrospektive analyser af parasternal strålebehandling (IMN RT): Inkonklusive



DBCG

1980'erne
IMN RT til alle patienter med N+ brystcancer

2000
Anthracycliner

2003



Ingen evidens for effekt af IMN RT

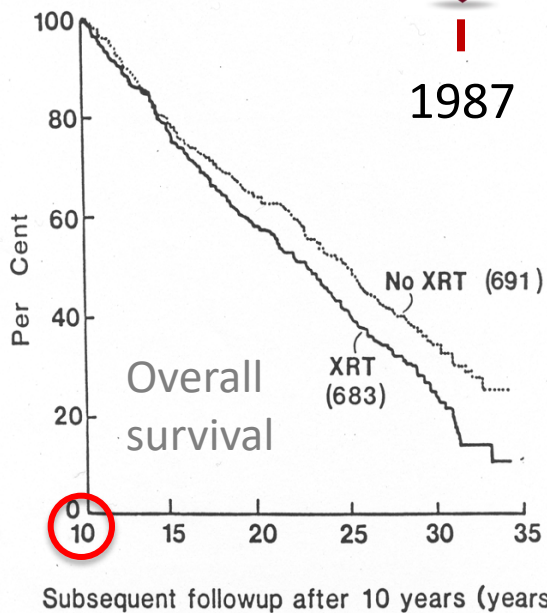
Højre side + IMN RT



2003

Venstre side ÷ IMN-RT

Venstre side: Høj hjertedosis

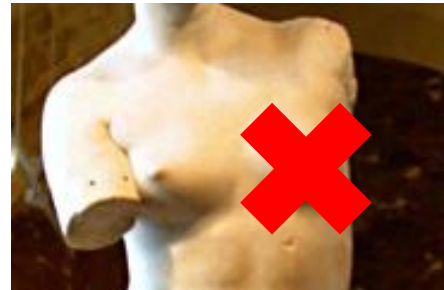


Cuzick, et al.
Cancer Treat Rep, 1987

DBCG



Højre side
+ IMN RT



Venstre side
÷ IMN-RT

Nationalt
prospektivt populationsbaseret
kohortestudie

Hypoteser

Hos patienter med tidlig N+ brystcancer, vil IMN RT:

- Forbedre overlevelsen
- Reducere brystcancermortalitet
- Reducere risikoen for fjernrecidiv

Studiepopulation

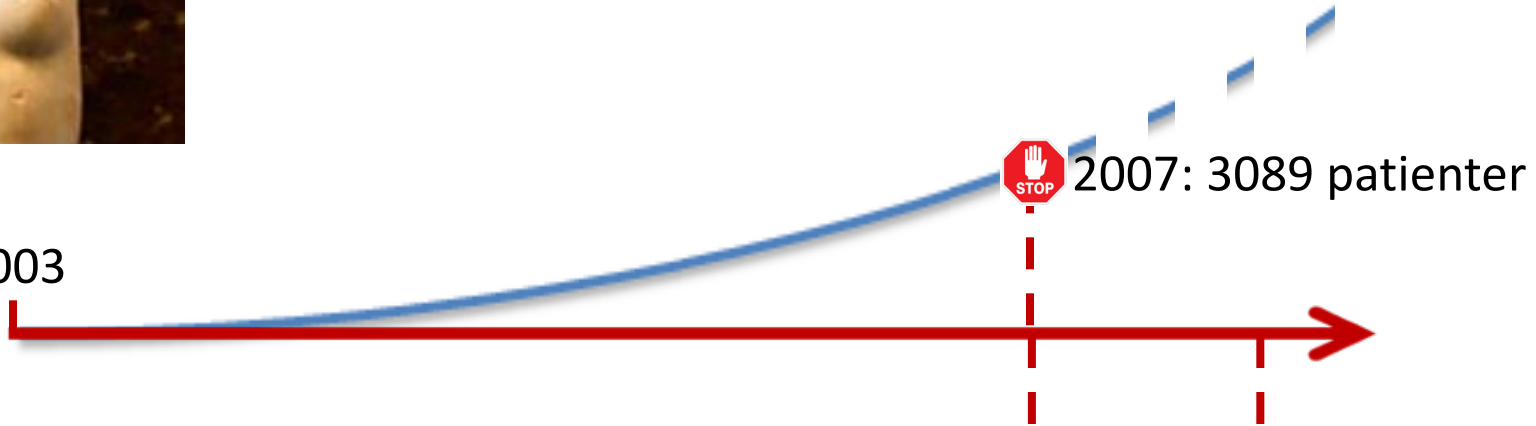
- Inklusionskriterier:
 - Behandlet med standard RT [2003 – 2007]
 - Unilateral tidlig brystcancer
 - En eller flere makrometastatiske aksillære lymfeknuder
 - Stadium II-III
 - Ingen tidligere kræftsygdom
 - Alder < 70 år ved operation

DBCG-IMN

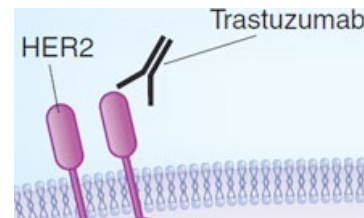


Højre side
+ IMN RT 2003

Venstre side
÷ IMN-RT



Trastuzumab Docetaxel



Materialer og metoder

Datakilder

- DBCG databasen
- CPR-registeret
- Dødsårsagsregisteret
- Patientjournaler
- RT-behandlingsplanlægningsystemer
- Information fra praktiserende læger

DBCG-IMN: Design

Ekskluderende	n	
Ingen/ikke standard RT	134	
Recidiv inden RT	34	skluderet på registerdata
Mikrometastaser	33	(n=55)
Stadium 4 ved diagnose	38	
Inoperabel	24	skluderet (n=233)
Tidligere malignitet	21	
Højresidig bryst Bilateral cancer	4	(n=1597)
Total	288	

Patient og tumor karakteristika

	+ IMN RT (n=1492)	÷ IMN RT (n=1597)
Median alder (range)	56 (22-70)	57 (27-70)
Præmenopausal	612 (41%)	649 (41%)
Østrogen receptor positiv (%)	1207 (81%)	1279 (80%)
Invasivt ductalt carcinom	1311 (88%)	1356 (85%)
Invasivt lobulært carcinom	135 (9%)	164 (10%)
Andet	46 (3%)	77 (5%)
Grad I	353 (24%)	384 (24%)
Grad II	715 (48%)	747 (47%)
Grad III	416 (28%)	462 (29%)
pT1	625 (42%)	653 (41%)
pT2	773 (52%)	836 (52%)
pT3	92 (6%)	106 (4%)
pN1	868 (58%)	950 (60%)
pN2	401 (27%)	417 (26%)
pN3	223 (15%)	230 (14%)
Lateral	907 (61%)	950 (60%)
Medial/central	582 (39%)	644 (40%)

DBCG-IMN: Behandling

	+ IMN RT (n=1492)	÷ IMN RT (n=1597)
Radioterapi: 48 Gy/24 F		
IMN-RT (%)	1437 (97%)	161 (10%)
Aksil level II-III-IV (%)	1219 (82%)	1301 (82%)
Aksil level I-II-III-IV (%)	273 (18%)	296 (18%)
Boost efter BCS (%)	192 (13%)	192 (12%)
Kirurgi		
Mastektomi + AC (%)	962 (65%)	1054 (66%)
Lumpektomi +AC (%)	530 (35%)	543 (34%)
Adjuverende systemisk behandling		
Endokrin terapi (%)	702 (47%)	745 (47%)
Kemoterapi (%)	276 (18%)	310 (19%)
Endokrin + kemoterapi (%)	514 (35%)	542 (34%)

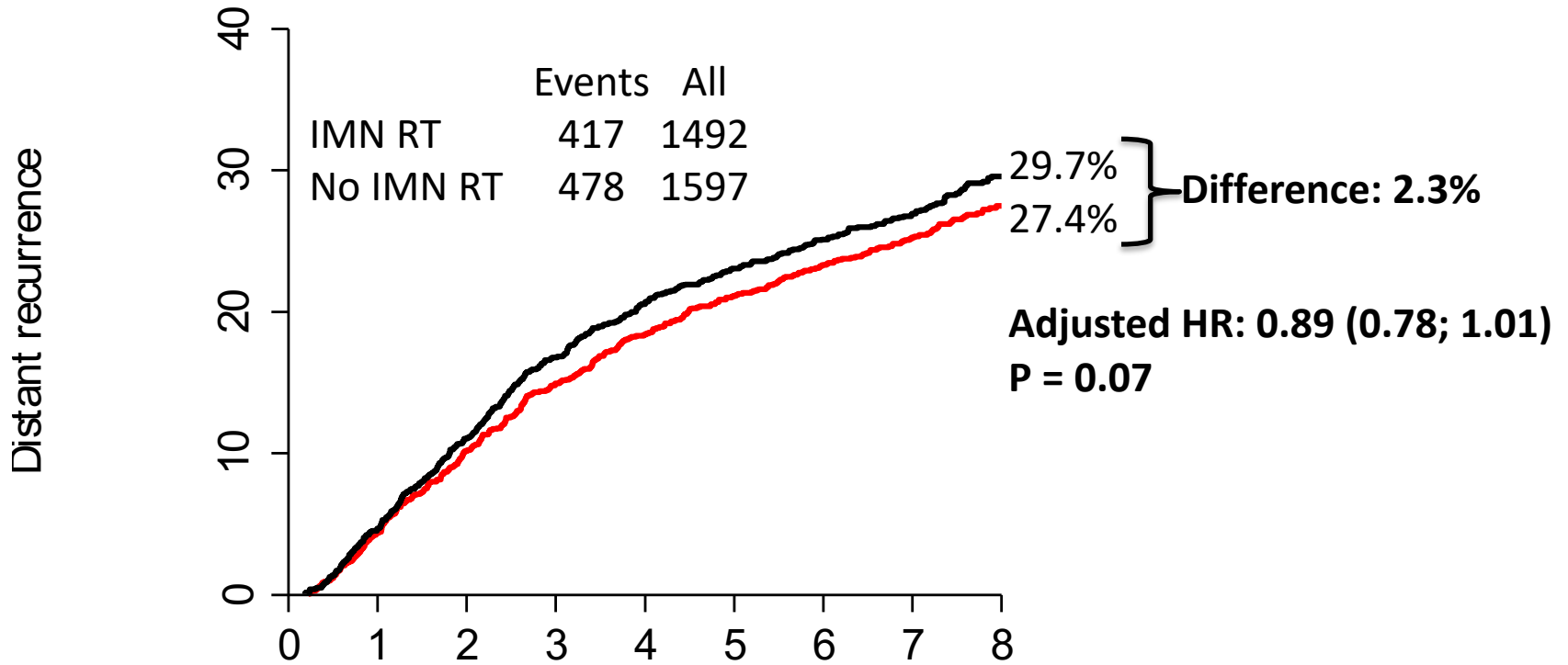
DBCG-IMN: Follow-up

- DBCG: Follow-up hver 6 måned i 5 år, så en gang årligt indtil 10 år
 - Recidiv dato og type
 - Kontralateral brystcancer
 - Anden malign sygdom
 - Død og dødsårsag
- Komplet opfølgning via praktiserende læge og journaler indtil 1. Januar 2014
- 8 years median follow-up

Resultater

Recidivmønster Median FU= 8.0 år	+ IMN RT (n=1492)	÷ IMN RT (n=1597)
Lokalrecidiv	29 (1.9 %)	21 (1.3 %)
Regionalt recidiv	10 (0.7 %)	15 (0.9 %)
Kontralateral brystcancer	39 (2.6 %)	36 (2.3 %)

Fjernmetastaser



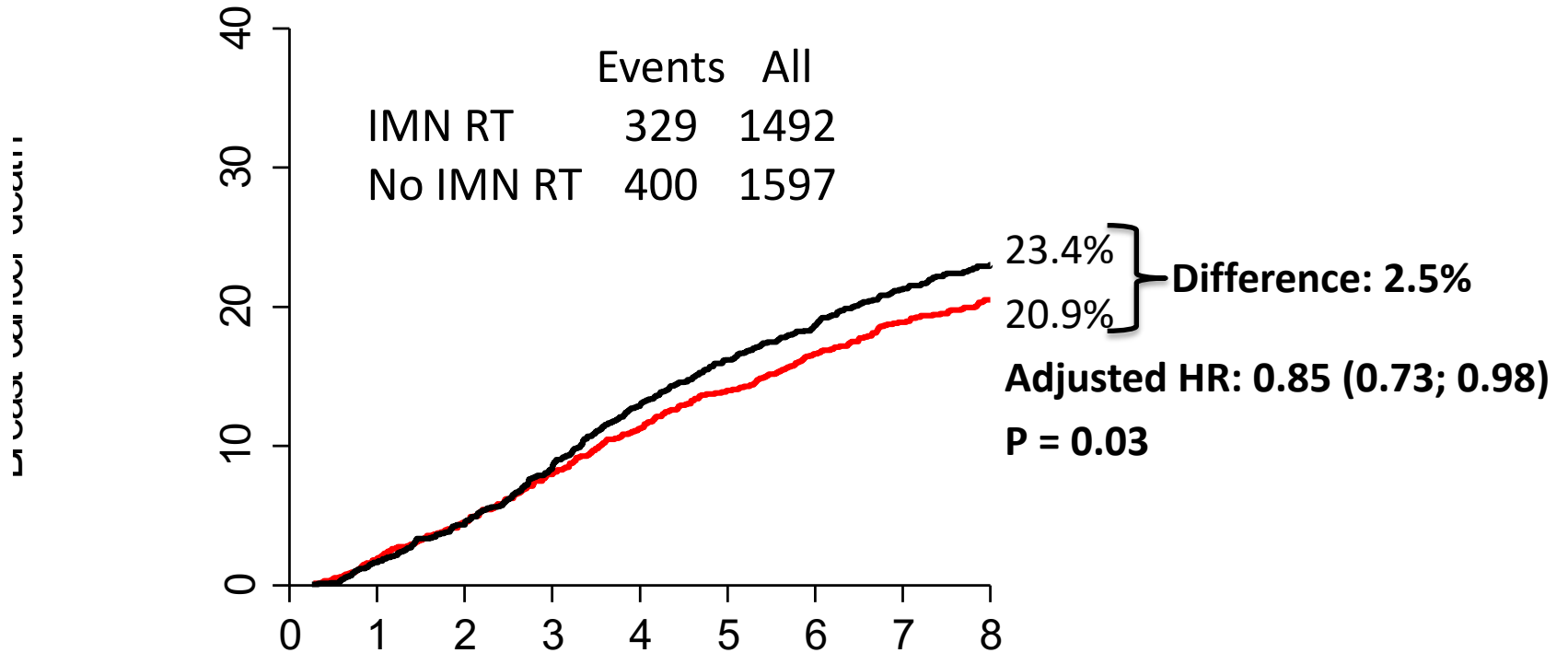
No. At risk

IMN RT	492	1322	1193	1066	573	—
No IMN RT	597	1402	1230	1103	565	—

Brystcancermortalitet

Dødsårsag Median FU= 8 år	+ IMN RT (n=1492)	÷ IMN RT (n=1597)
Brystcancer	329	400
Hjertekarsygdom	9	9
Anden cancer	26	39
Andet	21	32
Ukendt	0	3

Brystcancer mortalitet

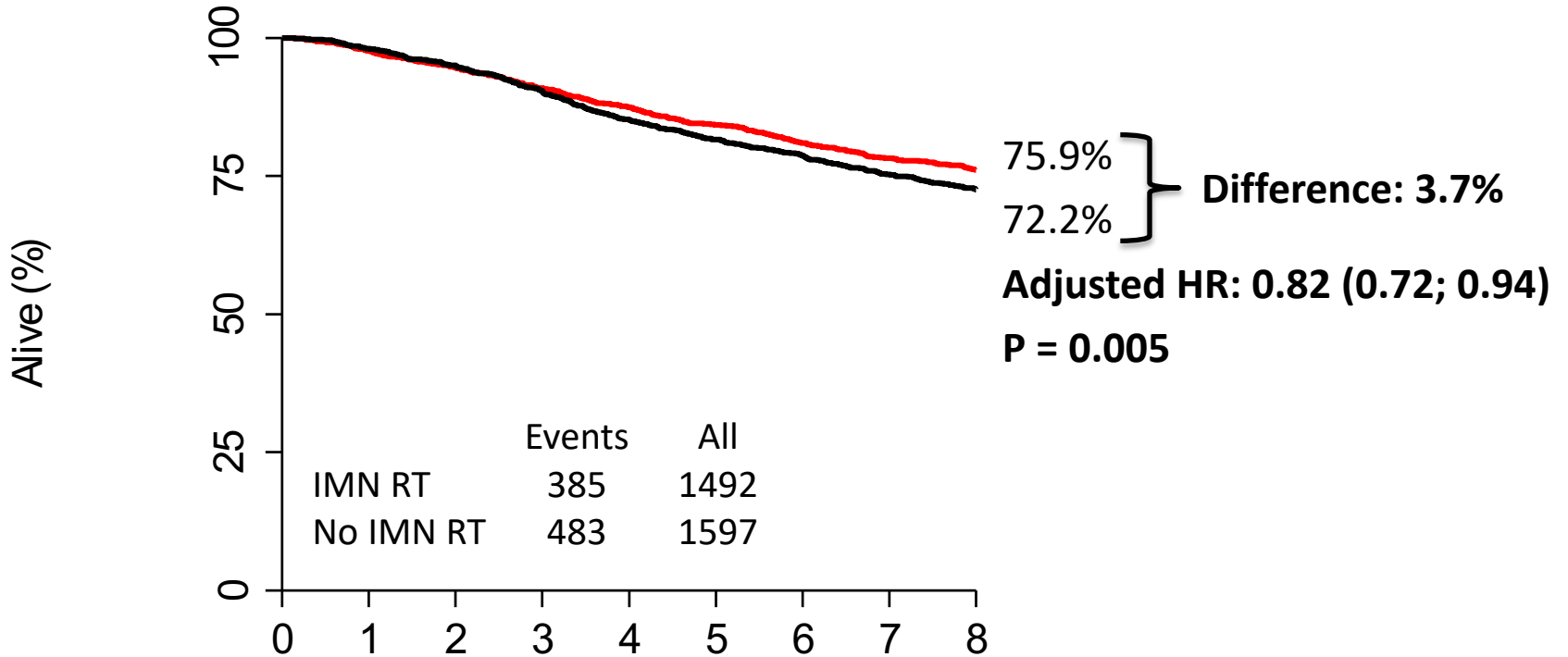


Years since radiotherapy

No. At risk

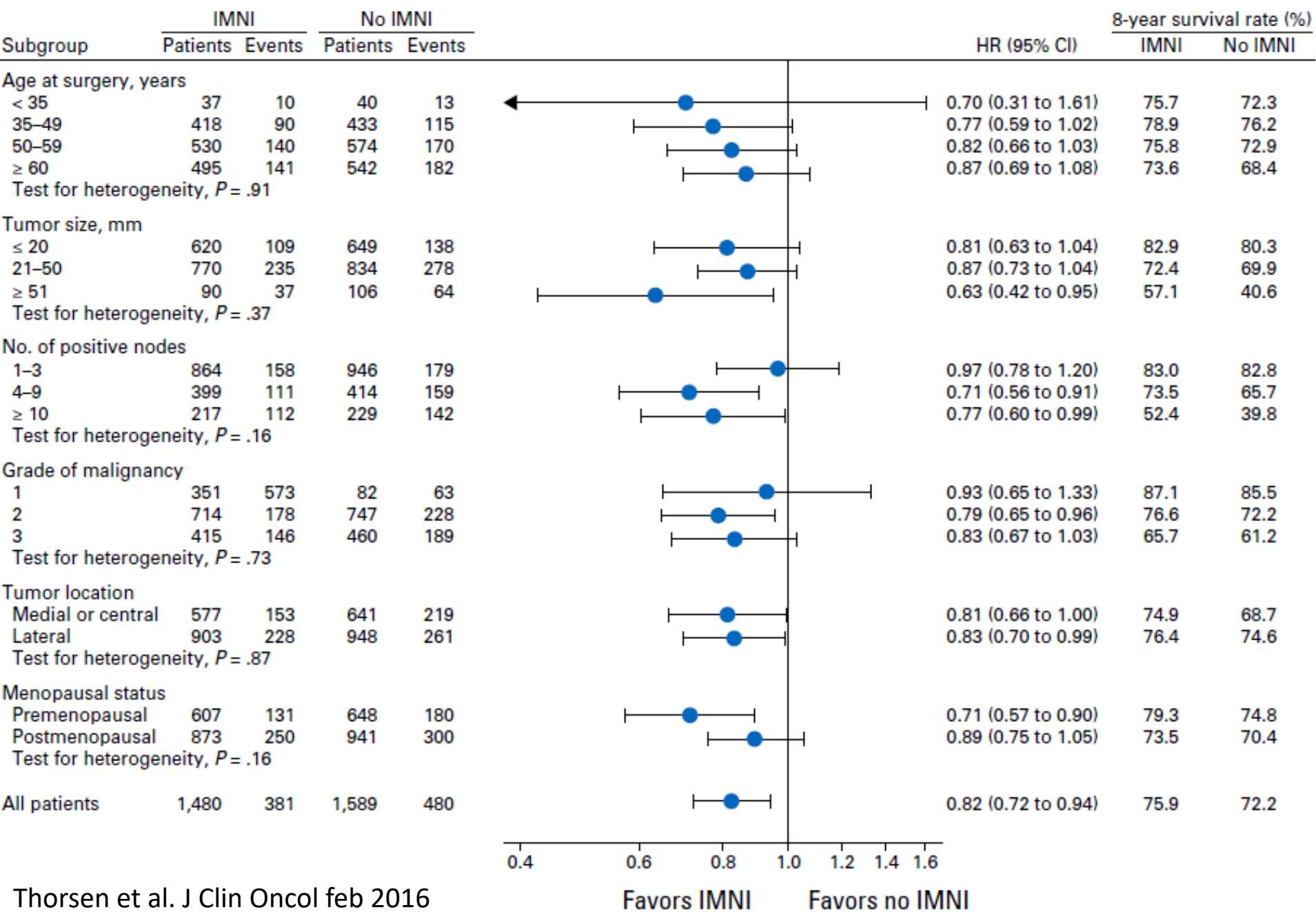
IMN RT	1492	1410	1301	1205	783	—
No IMN RT	1597	1512	1356	1248	791	—

Overall Survival



No. At risk

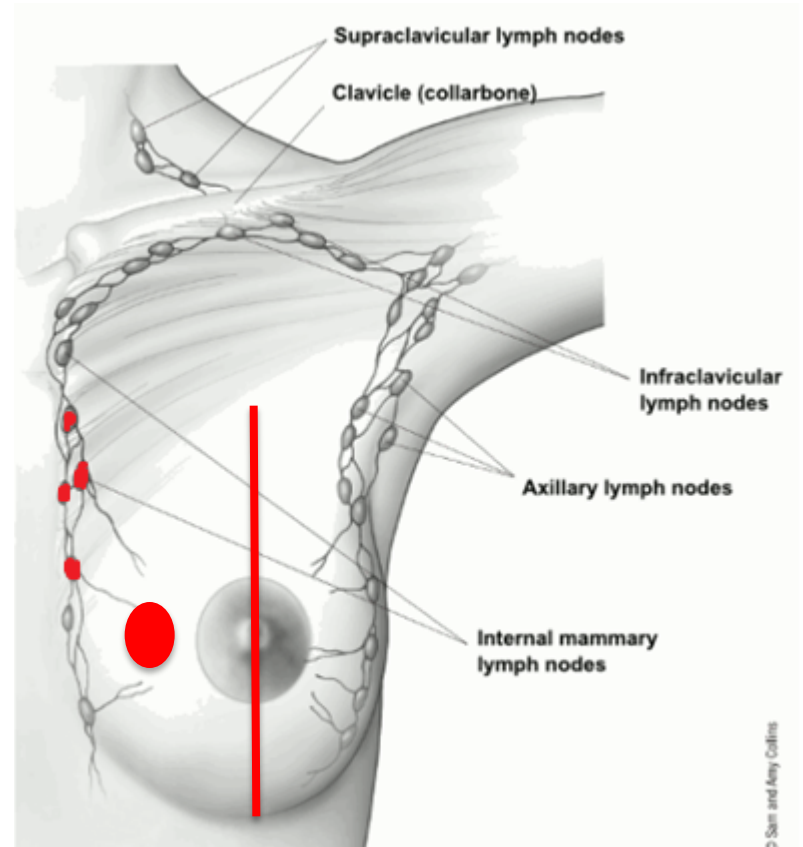
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
IMN RT	1492	1410	1301	1205	783	—	—	—	—
No IMN RT	1597	1512	1356	1248	791	—	—	—	—



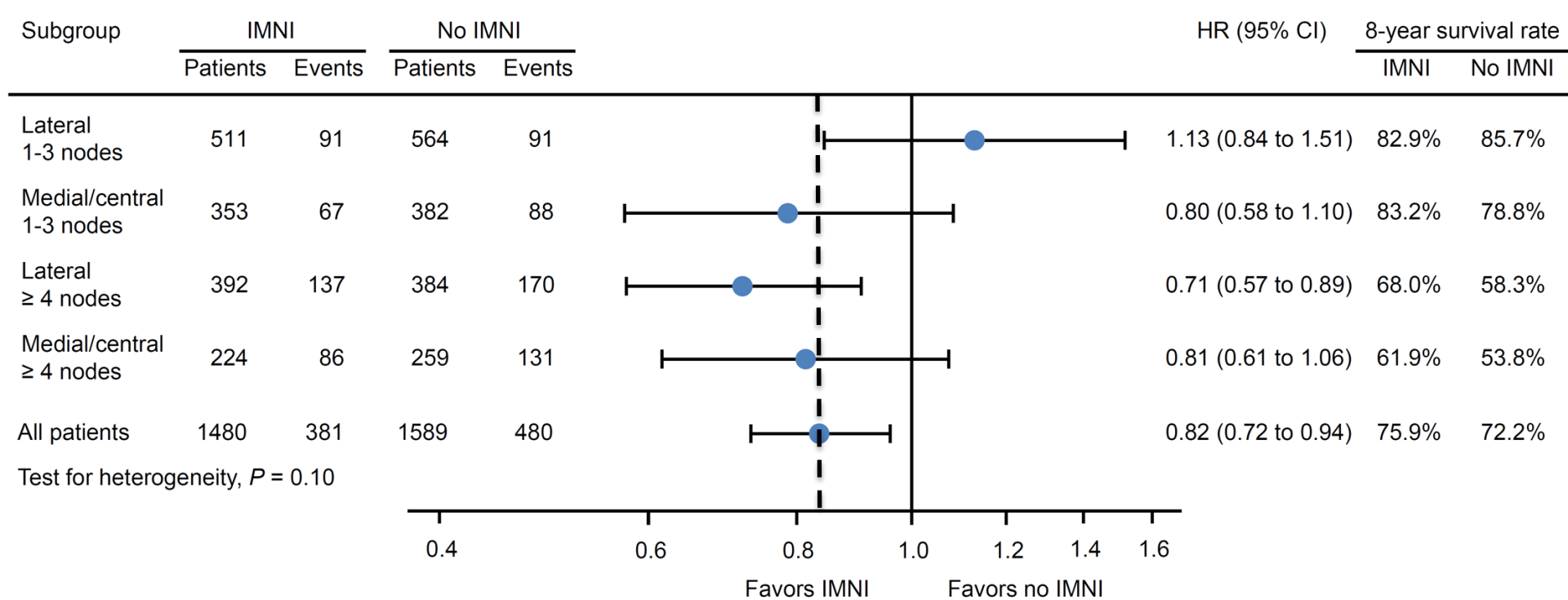
Association: ✓

Årsagssammenhæng?

- Forøget risiko for IMN metastaser med:
 - Stigende pN-stadie
 - Medial/central tumor



« Parasternale risikogrupper »



Thorsen et al. J Clin Oncol feb 2016

Hypoteser

Hos patienter med tidlig N+ brystcancer vil IMN-RT

- Forbedre overlevelsen ✓
- Reducere brystcancermortalitet ✓
- Reducere risikoen for fjernrecidiv (✓)

Ændrede RT retningslinjer

2014: Nye retningslinjer for IMN-RT

- Alle danske patienter med N+ tidlig brystcancer får tilbud om IMN-RT i den adjuverende strålebehandling
- Behandlingen gives med normalvævsbesparende teknikker

Regional strålebehandling WW

Whelan et al.: NCIC CTG MA.20, 2000-2007

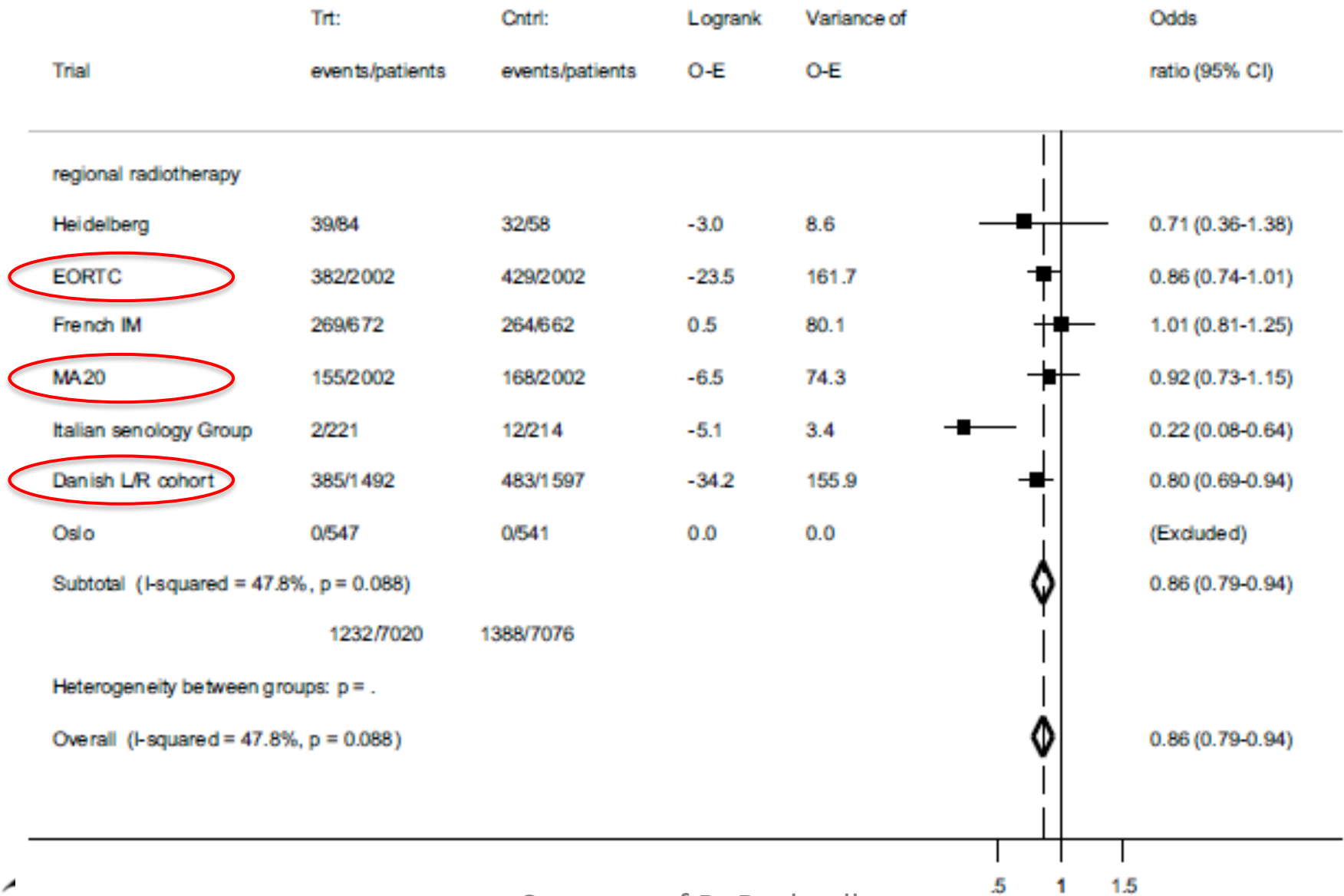
- Randomisering (n=1832) til helbryst versus helbryst plus regional strålebehandling. St. I-II sygdom, N1 sygdom: 85%, N2-3 sygdom: 5%
- Median opfølgning 9.5 år:
 - Forbedret sygdomsfri overlevelse (DFS) og færre fjernrecidiver (DDFS) med regional strålebehandling
 - Ingen forbedring i brystcancermortalitet eller overall survival

Poortmans et al.: EORTC 22922-10925, 1996-2004

- Randomisering (n=4004) til medial supraclaviculær (MS) and IMN-RT. St. I-III breast cancer. Medial/central tumor and/or N+ disease. Node positive: 56%
- Median opfølgning 10.9 år:
 - Forbedret DFS, DDFS og brystcancermortalitet med MS+IMN-RT
 - Overall survival borderline significant

N. Engl. J. Med 2015

Regional RT: Any death (based on published data)



Perspektiver

FOR IMN-RT:

- Gavnlig effekt påvist i flere studier
- Nye RT-teknikker: ↓ dosis til risikoorganer → ↓ Toxicitet
- På befolkningsniveau: Dødelighed af hjertekarsygdom ↓

IMOD IMN-RT:

- Effektiv systemisk behandling + tidlig diagnosticering
= ↓ Recidivrater
= ↓ Absolut RT gevinst
- Risiko for RT-induceret hjertesygdom
- Risiko for sekundær lungecancer

Perspektiver

H. Bartelink / Radiotherapy and Oncology 121 (2016) 348–356

FC

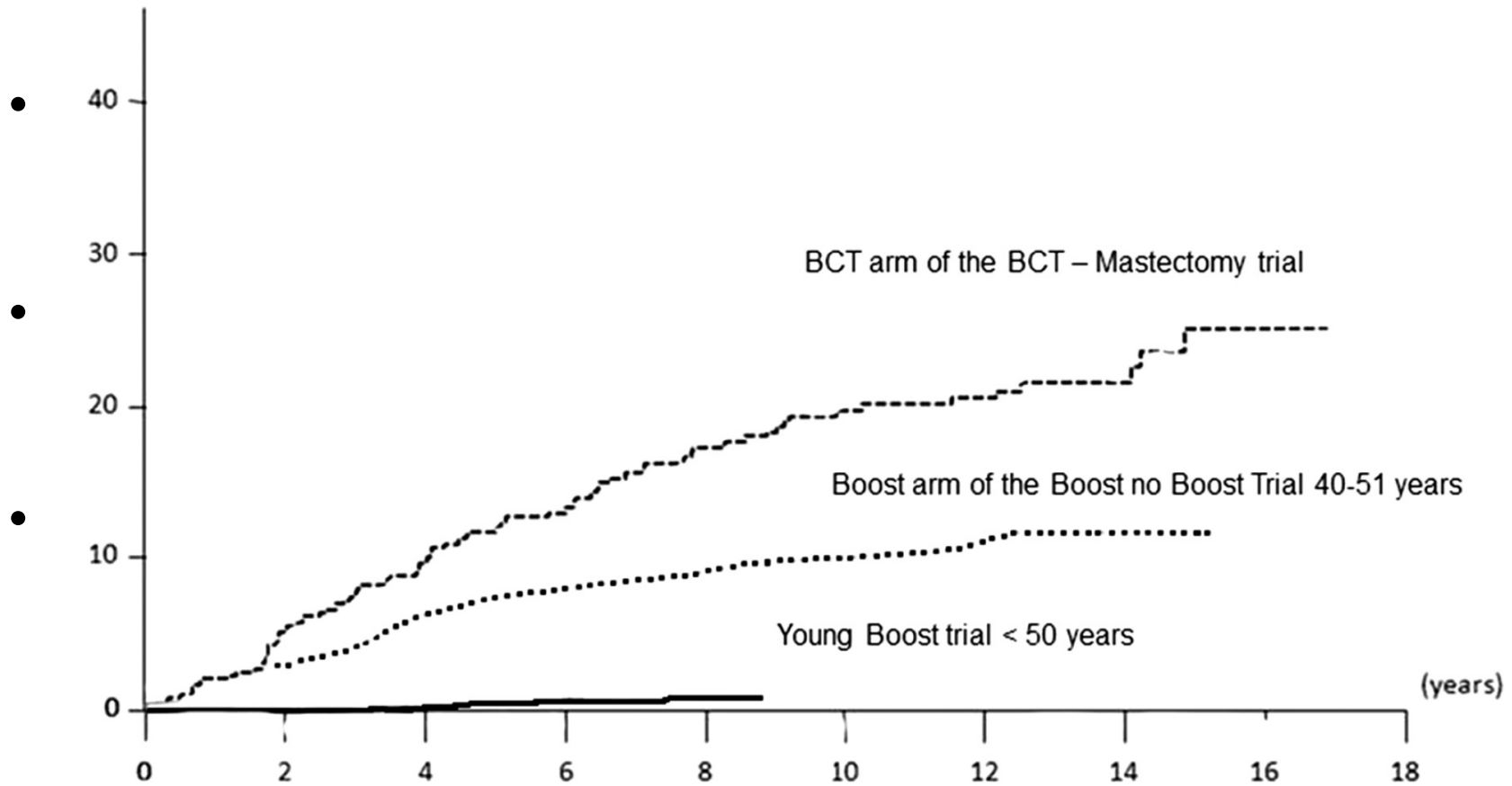
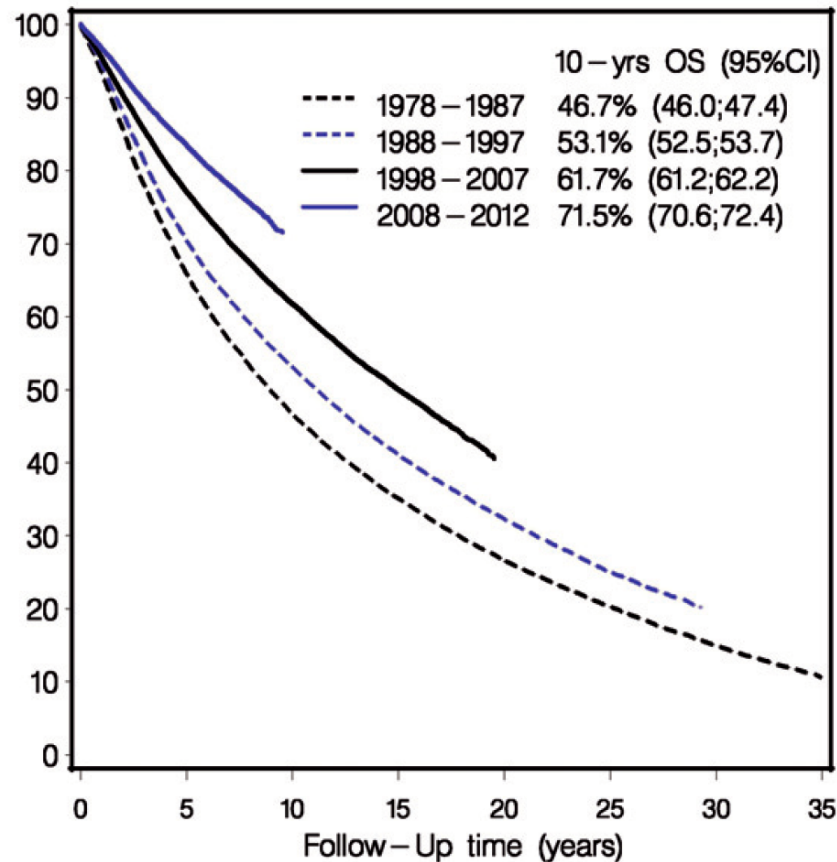


Fig. 6. Local Recurrence rate in three BCT trials with early breast cancer from 1980 till 2016. Updated from Refs. [8,12].

Perspektiver

Overall Survival (%)



1978 - 1987	20794	13699	9696	7289	5522	4212	2989	916
1988 - 1997	28537	20084	15107	11669	18847	2973		
1998 - 2007	35990	27674	21455	7921				
2008 - 2012	23427	18540						

Perspektiver

FOR IMN-RT:

- Gavnlig effekt påvist i flere studier
- Nye RT-teknikker: ↓ dosis til risikoorganer → ↓ Toxicitet
- På befolkningsniveau: Dødelighed af hjertekarsygdom ↓

IMOD IMN-RT:

- Effektiv systemisk behandling + tidlig diagnosticering
= ↓ Recidivrater
= ↓ **Absolut RT gevinst**
- Risiko for RT-induceret hjertesygdom
- Risiko for sekundær lungecancer

Perspektiver

FOR IMN-RT:

- Gavnlig effekt påvist i flere studier
- Nye RT-teknikker: ↓ dosis til risikoorganer → ↓ Toxicitet
- På befolkningsniveau: Dødelighed af hjertekarsygdom ↓

IMOD IMN-RT:

- Effektiv systemisk behandling + tidlig diagnosticering
= ↓ Recidivrater
= ↓ Absolut RT gevinst
- **Risiko for RT-induceret hjertesygdom**
- **Risiko for sekundær lungecancer**

Hjertetoxicitet: RT 1958-2001

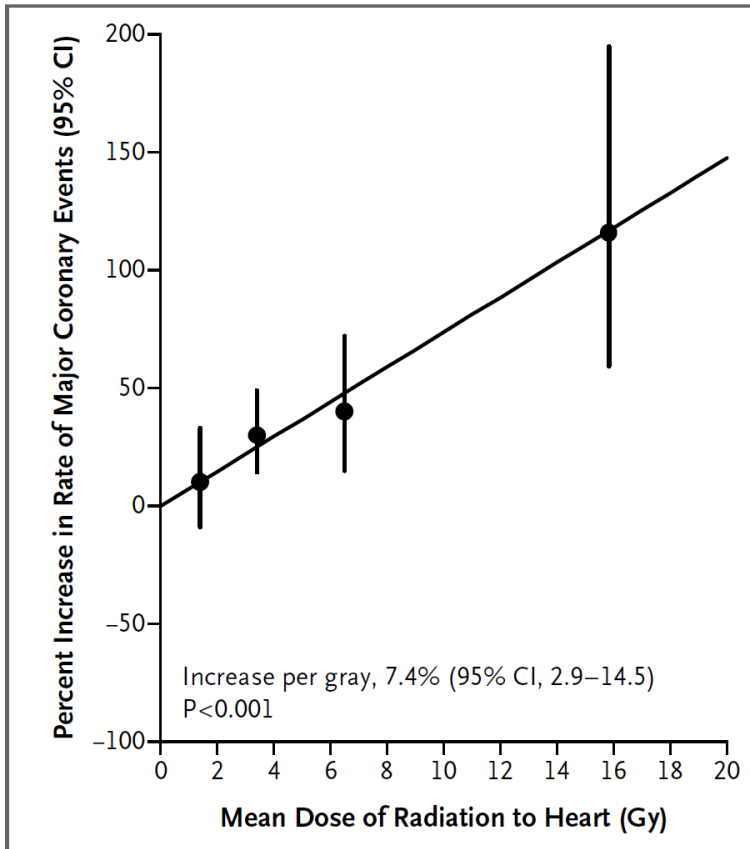
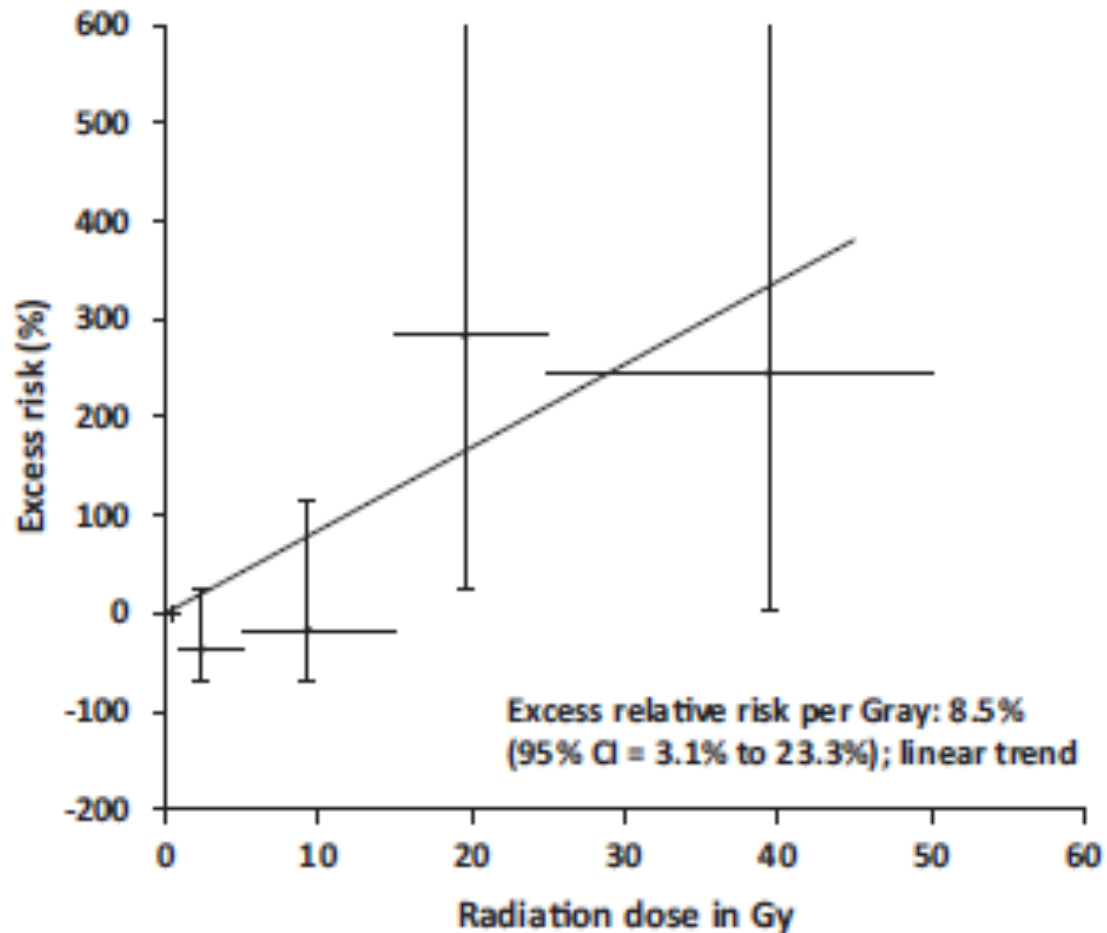


Figure 1. Rate of Major Coronary Events According to Mean Radiation Dose to the Heart, as Compared with the Estimated Rate with No Radiation Exposure to the Heart.

Darby et al. NEJM 2013

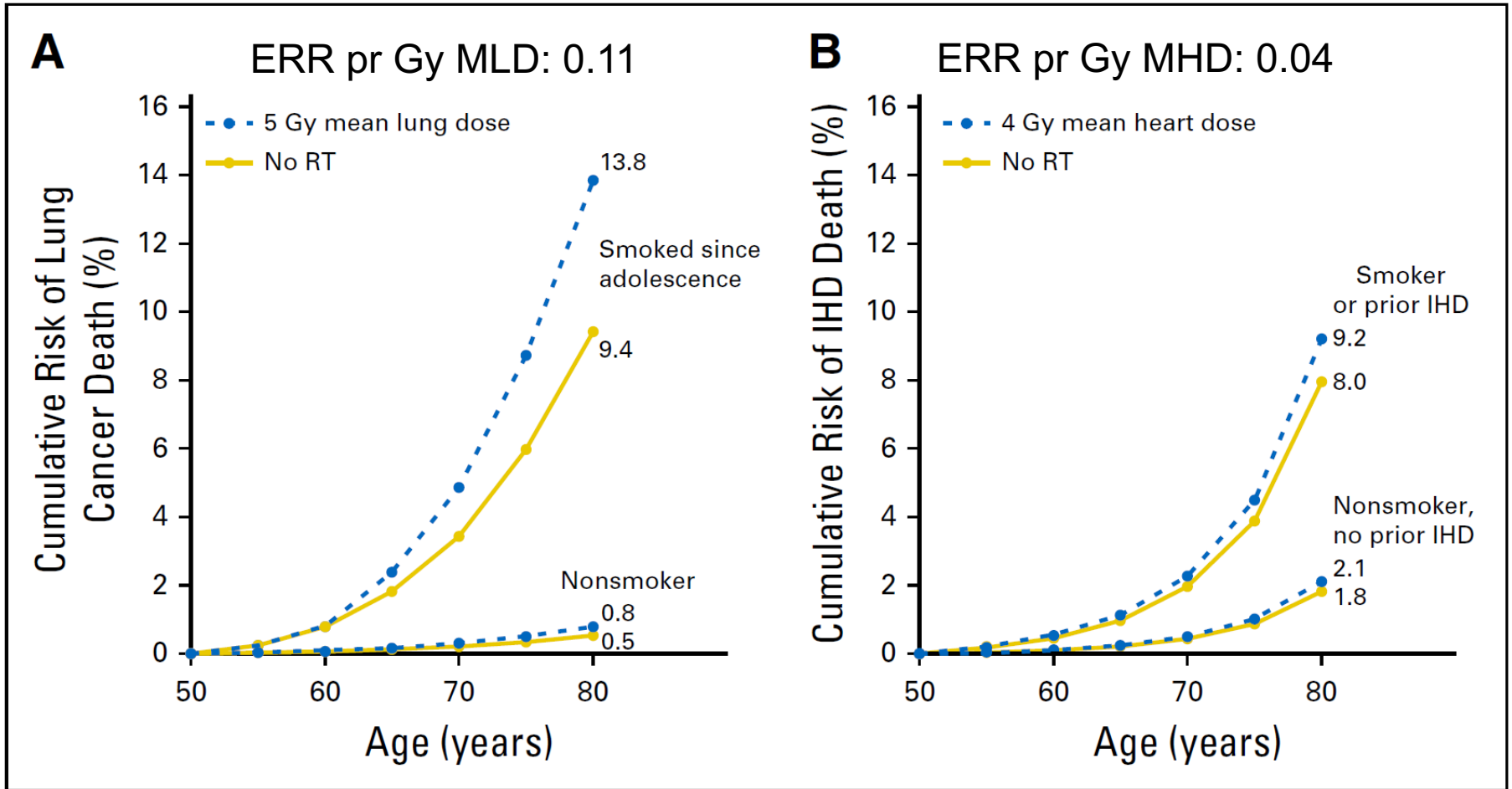
Sekundær lungecancer



Grantzau et al. Radiother. Oncol. 2014

Hjertetoxicitet

Moderne RT – lavere risiko?



Taylor et al. J Clin Oncol 2017

Perspektiver

- Hvem har gavn af IMN-RT?
 - Subgrupper i de publicerede studier - metaanalyse
 - Nyt studie: IMN-2
 - 2007-2014 med taxaner og herceptin
- Hvem har ikke gavn af IMN-RT?
 - Modeller/profiler til prædiktion af (manglende) effekt ved strålebehandling af brystcancer*
- Forfining af metoder at vurdere fordele og ulemper for den enkelte patient

*Tramm T et al: Clin Cancer Res. 2014

Acknowledgements

This work was supported by:

- The Danish Cancer Society
- CIRRO – the Lundbeck Foundation Center for Interventional Research in Radiation Oncology
- The Breast Friends Cancer Campaign
- Max and Inger Wørzners Memorial Foundation