

# DANSKE KRÆFTFORSKNINGS DAGE 2023

## Moderne strålebehandling af brystkræft gennem nationale og internationale DBCG forsøg

*Birgitte Vrou Offersen  
Afd for Eksperimentel Klinisk Onkologi  
Kræftafdelingen  
Dansk Center for Partikelterapi  
Aarhus Universitetshospital*



#DKD2023

#SamarbejdeOmKræft



*DBCG Danish Breast Cancer Group*

Sli.do

#131525

**Ingen interessekonflikt**

#DKD2023

#SamarbejdeOmKræft



**CIRRO** *DBCG Danish Breast Cancer Group*

# DBCG, Dansk Bryst Cancer Gruppe



DBCG etableret 1977, >150.000 individuelle patienter  
Alle danske afdelinger, som behandler brystkræftpatienter, er repræsenteret i DBCG  
DBCG bestyrelse og 6 udvalg

Nationale retningslinjer for behandling

- alle klinikere følger retningslinjerne
- alle behandlinger og eventer indberettes til DBCG database

Udvikling af nye DBCG retningslinjer gennem nationale kliniske forsøg



Sli.do  
#131525

#DKD2023  
#SamarbejdeOmKræft



**CIRRO** DBCG Danish Breast Cancer Group

# Udvikling af DBCG strålebehandling de sidste 25 år



**Pointe 1:** sørg for den kommende generation af forskningsaktive speciallæger, så det *lange seje træk* fastholdes

## Udfordringer i 2000-erne:

- 1) Hvad er indikationen for strålebehandling af brystkræft?
- 2) Moderat hypofraktioneret strålebehandling til brystkræft
- 3) Target for strålebehandling af brystkræft 2D (røntgen-baseret) → 3D (CT-baseret)

Sli.do  
#131525

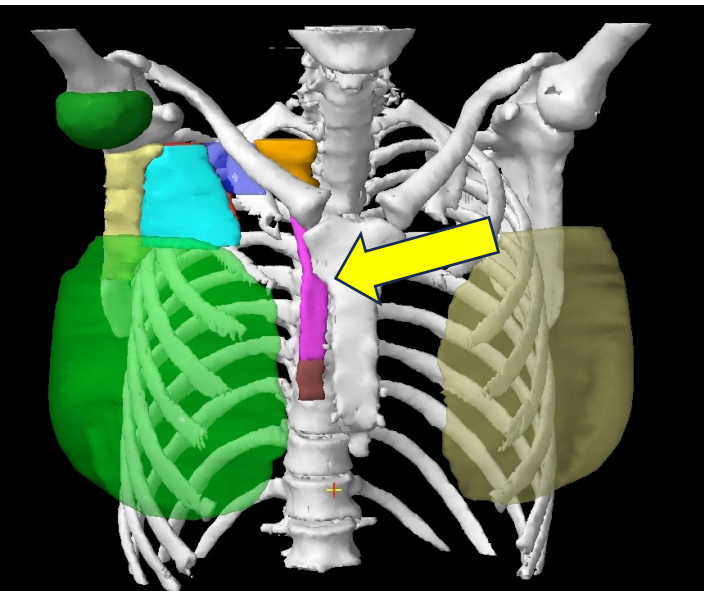
# DBCG IMN studiet

original reports

## Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study

Lise B.J. Thorsen, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Jens Overgaard, MD, DMSc<sup>1</sup>; Louise W. Matthiessen, MD, PhD<sup>3</sup>; Martin Berg, MSc<sup>4</sup>; Lars Stenbygaard, MD<sup>5</sup>; Anders N. Pedersen, MD, PhD<sup>6</sup>; Mette H. Nielsen, MD, PhD<sup>7</sup>; Marie Overgaard, MD<sup>2</sup>; and Birgitte Vrou Offeren, MD, PhD<sup>1,2</sup> on behalf of the DBCG Radiotherapy Committee

Journal of Clinical Oncology® 2022



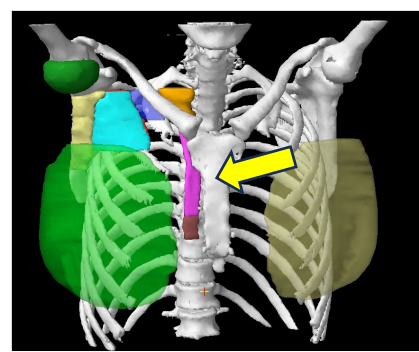
Sli.do  
#131525



CIRRO DBCG Danish Breast Cancer Group



# DBCG IMN studiet



1980's  
Internal mammary  
node (IMN) RT for  
alle N+ brystkræft  
patienter

2000  
Anthracykliner



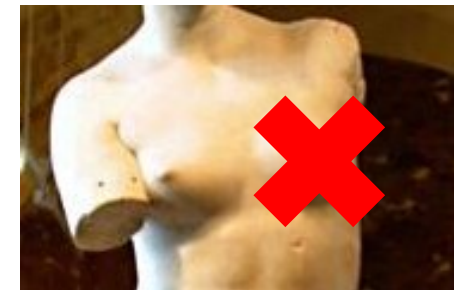
Ingen  
dokumentation  
for effekt af  
IMN-RT

2003



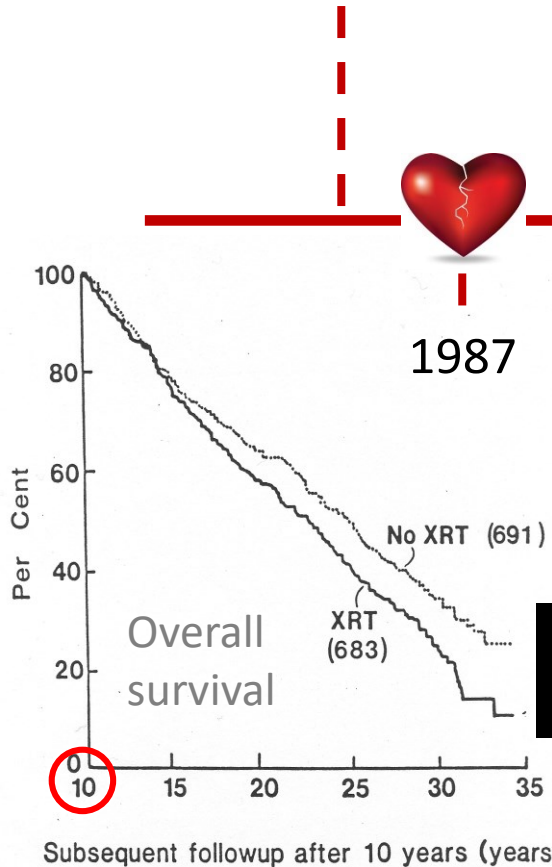
Højre side  
+ IMN RT

Venstre side  
- IMN-RT



Udlånt af Lise Thorsen

Sli.do  
#131525



Cuzick, et al.  
Cancer Treat Rep, 1987

Venstre side  
Hjertedosis høj

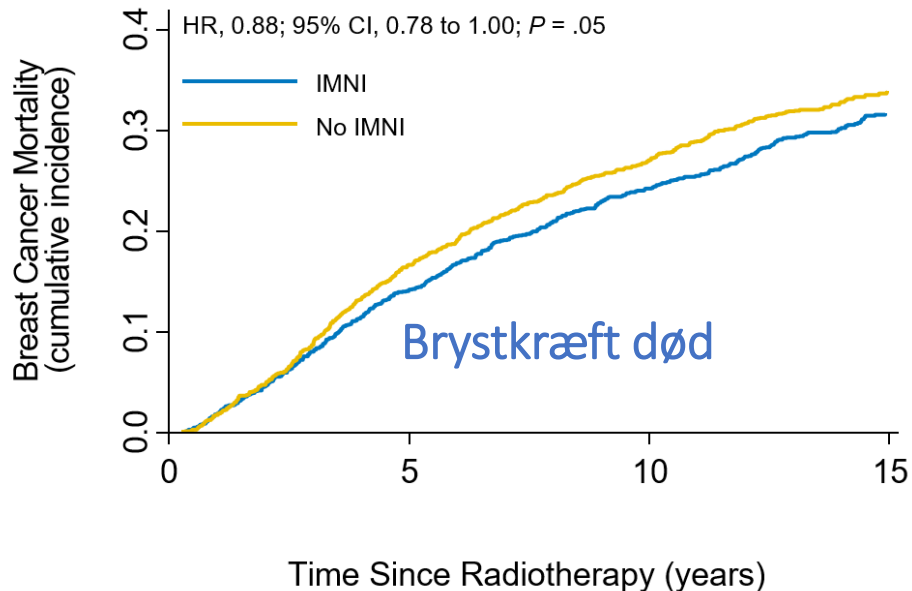
## N=3089 høj-risiko patienter 2003-2007

Konsekutiv kohorte behandlet i hht DBCG IMN retningslinje

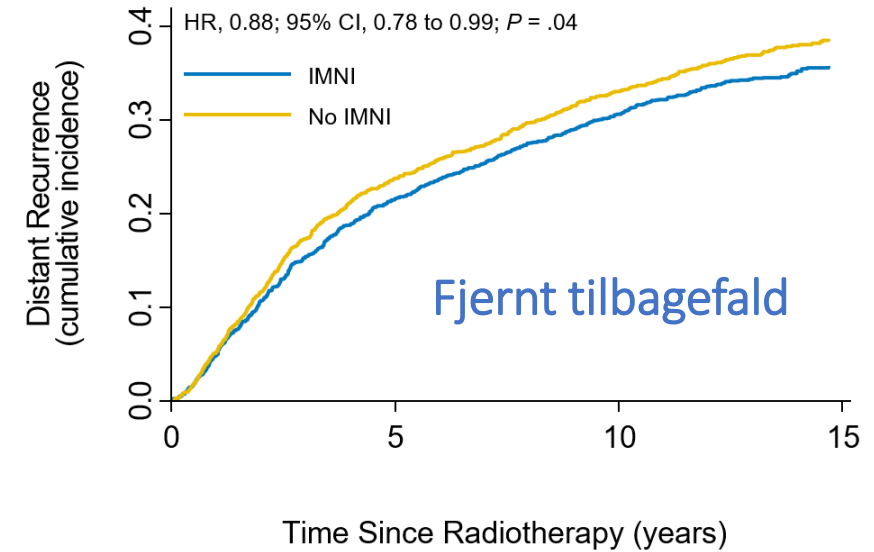
Ingen forskel i patient & tumor karakteristika

65% mastektomi / 35% lumpektomi / 100% systemisk behandling

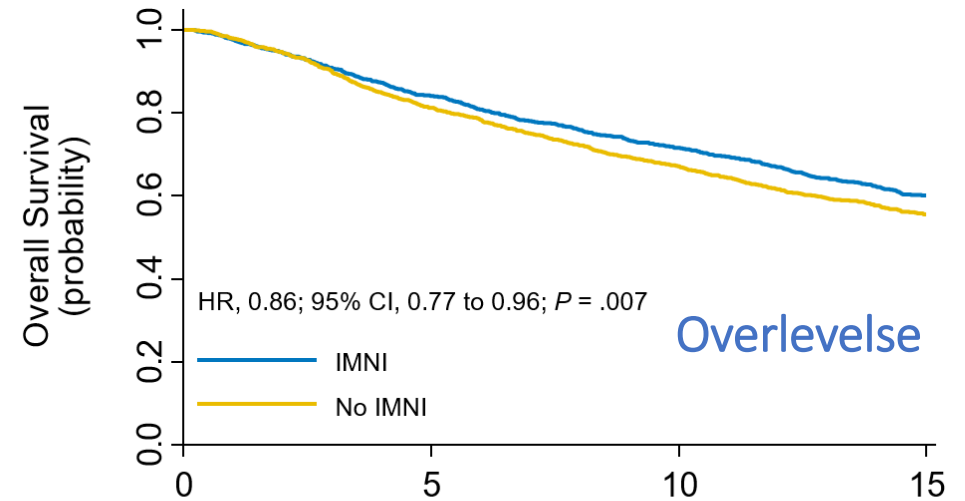
## Median follow up 15 år



| No. at risk | 0    | 5    | 10   | 15  |
|-------------|------|------|------|-----|
| IMNI        | 1491 | 1253 | 1063 | 400 |
| No IMNI     | 1598 | 1295 | 1067 | 380 |



| No. at risk | 0    | 5    | 10  | 15  |
|-------------|------|------|-----|-----|
| IMNI        | 1491 | 1144 | 960 | 269 |
| No IMNI     | 1598 | 1182 | 963 | 247 |



| No. at risk | 0    | 5    | 10   | 15  |
|-------------|------|------|------|-----|
| IMNI        | 1491 | 1253 | 1063 | 400 |
| No IMNI     | 1598 | 1295 | 1067 | 380 |

# DBCG IMN study, konklusion

**Pointe 2:** Sørg for at have styr på retningslinjerne og udnyt, at der kan stilles forskningsspørgsmål via standard-behandlingen

National konsensus vedr RT strategi 2003

>3000 pts 2003-2007 → første resultater 2014 → IMN RT standard

~5000 pts 2008-2014 → resultater i moderne behandlede ptt

Sli.do  
#131525





Birgitte V. Offersen  
Dept. of Experimental Clinical Oncology,  
Aarhus University Hospital,  
Denmark

## Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial

Birgitte V. Offersen, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Jan Alsner, PhD<sup>1</sup>; Hanne M. Nielsen, PhD<sup>2</sup>; Erik H. Jakobsen, MD<sup>3</sup>; Mette H. Nielsen, PhD<sup>4</sup>;  
Mechthild Krause, MD, PhD<sup>5</sup>; Lars Stenbygaard, MD<sup>6</sup>; Ingvil Mjaaland, MD<sup>7</sup>; Andreas Schreiber, MD, PhD<sup>8</sup>; Unn-Miriam Kasti, MD<sup>9</sup>; and  
Jens Overgaard, MD, DMSc<sup>1</sup>; on behalf of the Danish Breast Cancer Group Radiation Therapy Committee

*Journal of Clinical Oncology 2020*

Sli.do  
#131525

#DKD2023  
#SamarbejdeOmKræft



**CIRRO** DBCG Danish Breast Cancer Group

# Baggrund DBCG HYPO

Moderat hypofraktionering 36-42 Gy / 12 fr DBCG standard før 1982



RT 1980  
Foto 2010,  
30 år senere

## Besvär efter åtta år

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



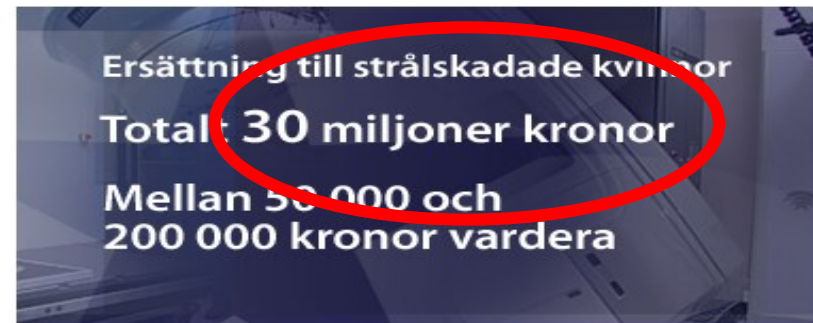
Marianne Mosserud

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

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

Och det är ju svårt med tunga saker...

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



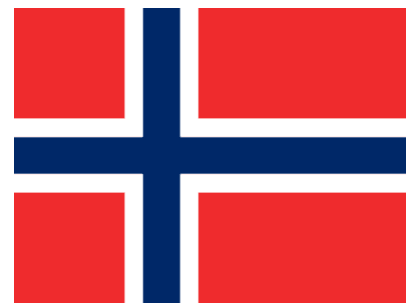
## Komiteens tilråding

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

### vedtak:

I statsbudsjettet for 1998 gjøres følgende endring:

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



**Pointe 3:** Sørg for at stille de riktige forskningsspørsmål, som man vil bruke ressurser på at besvare

Sli.do

#131525

# Baggrund DBCG HYPO

## Positive resultater fra

- Canada (2002)
- UK START Trials A & B (2008)
- Moderne RT teknikker
- Ventelister til RT



Dårlige DBCG erfaringer fra før 1982

Ingen data fra patienter behandlet med

- boost
- stort bryst-volumen
- moderne systemisk terapi

## FORMÅL

- Genindføre moderat hypofraktioneret adjuverende RT af brystkræft til lymfeknude-negative patienter på en kontrolleret og systematisk måde i Danmark

## Hypotese

- 40 Gy / 15 fr (2.67 Gy / fr) til brystkræft RT øger ikke risikoen for grad 2-3 fibrose 3 år efter RT sammenlignet med 50 Gy / 25 fr

Offersen BV et al, Jour Clin Oncol, 2020

Sli.do  
#131525



**CIRRO** DBCG Danish Breast Cancer Group

# Randomisering

Kandidat til strålebehandling mod brystet efter brystbevarende operation for brystkræft/forstadier

Helbryst RT 50 Gy / 25 fr

Helbryst RT 40 Gy / 15 fr

**Pointe 4:** Kør randomiseringen og data-indberetning via DMCG-en, således opdateres databasen med relevante nye faktorer, og motivationen for DMCG indberetning øges

# Baselinedata

**Supplementary Table 1.** Recruitment centers and accrual

|                        | 50Gy/25fr | 40Gy/15fr |
|------------------------|-----------|-----------|
| All                    | 949       | 933       |
| Aarhus                 | 420       | 418       |
| Vejle                  | 149       | 142       |
| Odense                 | 132       | 121       |
| Aalborg                | 82        | 85        |
| Dresden, Gustav Carus  | 84        | 89        |
| Dresden-Friedrichstadt | 36        | 38        |
| Stavanger              | 39        | 37        |
| Kristiansand           | 7         | 3         |

**N=1880 patienter**



**Inklusion** Maj 2009 - Mar 2014

**Pointe 5:** Udnyt potentialet i din DMCG til at få deltagelse fra flest mulige danske centre. Det giver momentum, som kan lede til international deltagelse

Sli.do  
#131525

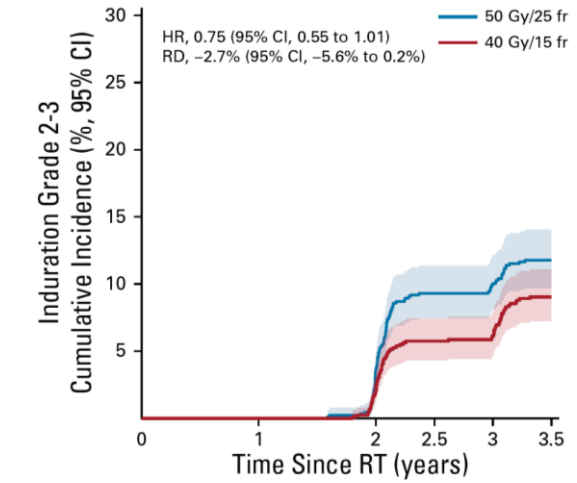
Offersen BV et al, Jour Clin Oncol, 2020

#DKD2023  
#SamarbejdeOmKræft



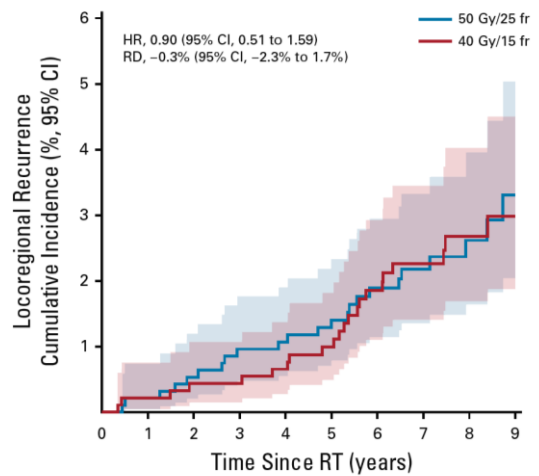
**CIRRO DBCG Danish Breast Cancer Group**

# Fibrose & loco-regionale tilbagefald & overlevelse, N=1854



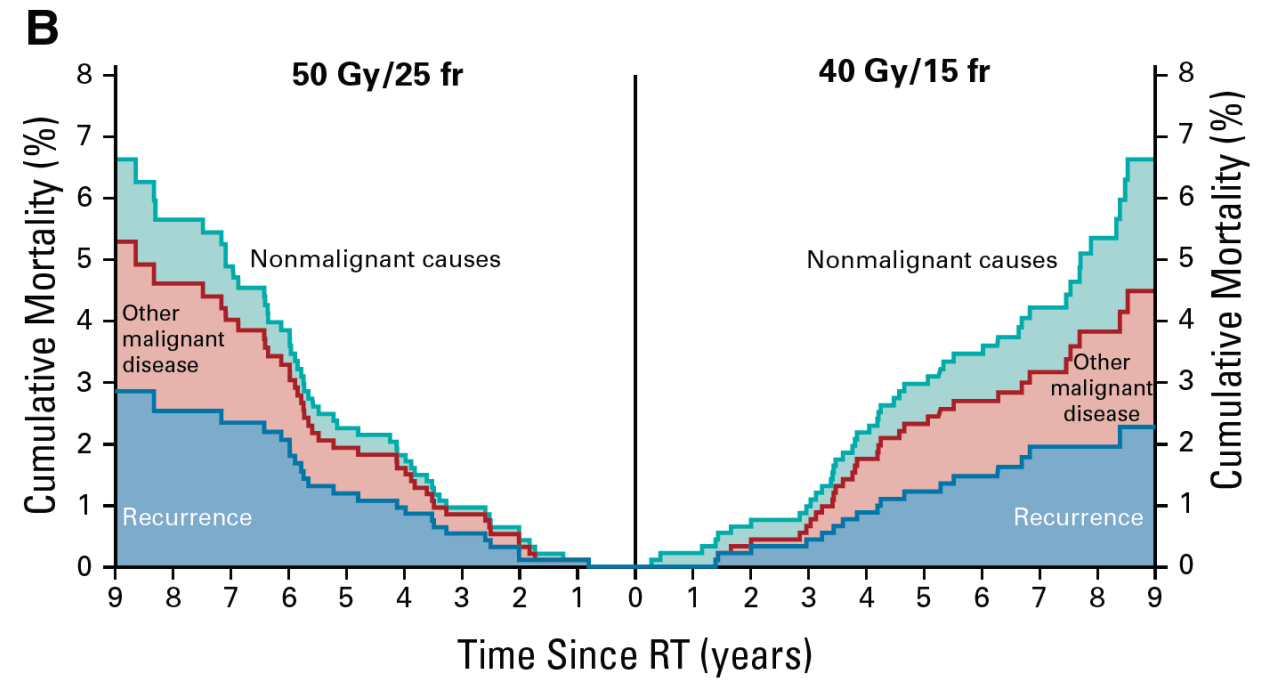
No. at risk:

|             |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 50 Gy/25 fr | 865 | 865 | 825 | 750 | 736 | 694 |
| 40 Gy/15 fr | 865 | 865 | 838 | 790 | 778 | 730 |



No. at risk:

|             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 50 Gy/25 fr | 937 | 929 | 914 | 900 | 883 | 799 | 713 | 498 | 344 | 187 |
| 40 Gy/15 fr | 917 | 907 | 894 | 882 | 866 | 780 | 705 | 506 | 346 | 170 |



No. at risk:

|             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 50 Gy/25 fr | 190 | 365 | 535 | 760 | 849 | 920 | 928 | 933 | 936 | 937 |
| 40 Gy/15 fr | 917 | 915 | 911 | 908 | 896 | 807 | 739 | 534 | 359 | 177 |

**Pointe 6:** DMCG-en får via trial den mest optimale og opdaterede viden om egne patienter. Kan lede til yderligere hypoteser og valideringer

#DKD2023

#SamarbejdeOmKræft



**CIRRO** DBCG Danish Breast Cancer Group



# Konklusion, DBCG Hypo trial

- 40 Gy / 15 fr øger ikke risikoen for fibrose/arvæv
- Risikofaktorer for brystfibrose er: stort brystvolumen og rygning
- 40 Gy/15 fr blev DBCG standard til helbryst RT allerede 3 uger efter, at studiet lukkede for inklusion baseret på de allerførste resultater (April 2014)

**Pointe 7:** Den eksperimentelle arm kan fra dag til dag slås over til standard, og vi ved, at vores teknik er i orden, data er i orden og alt passer til den danske kontekst. Derved kan man også som de første slå over til nye standarder, og patienterne får uden forsinkelse adgang til den nyeste og bedste behandling

Sli.do  
#131525

Offersen BV et al, Jour Clin Oncol, 2020

#DKD2023

#SamarbejdeOmKræft



**CIRRO** DBCG Danish Breast Cancer Group

# Partial Breast Irradiation Versus Whole Breast Irradiation for Early Breast Cancer Patients in a Randomized Phase III Trial: The Danish Breast Cancer Group Partial Breast Irradiation Trial

Birgitte V. Offersen, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Jan Alsner, MSc, PhD<sup>1</sup>; Hanne M. Nielsen, MD, PhD<sup>2</sup>; Erik H. Jakobsen, MD<sup>3</sup>; Mette H. Nielsen, MD, PhD<sup>4</sup>; Lars Stenbygaard, MD<sup>5</sup>; Anders N. Pedersen, MD, PhD<sup>6</sup>; Mette S. Thomsen, MSc, PhD<sup>7</sup>; Esben Yates, MSc<sup>7</sup>; Martin Berg, MSc<sup>8</sup>; Ebbe L. Lorenzen, MSc, PhD<sup>4</sup>; Ingelise Jensen, MSc<sup>9</sup>; Mirjana Josipovic, MSc, PhD<sup>6</sup>; Maj-Britt Jensen, MSc<sup>10</sup>; and Jens Overgaard, MD, DMSc<sup>1</sup>; on behalf of the Danish Breast Cancer Group Radiotherapy Committee

Risiko for tilbagefald i brystet er faldende  
Langt de fleste tilbagefald i brystet sker tæt på den oprindelige tumor



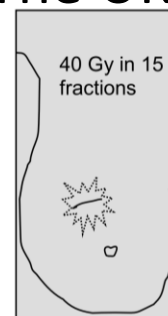
Indskrænke det bestrålede volumen

## Hypotese

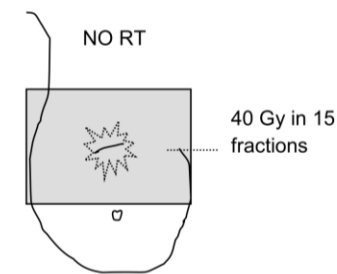
PBI leder ikke til mere arvæv i brystet efter 3 år sammenlignet med helbryst RT

**Pointe 9:** udnyt de internationale forbindelser til at designe studier, hvor konklusionen på det danske studie kan afhænge af resultater fra internationale studier (vi er et lille land)

Control  
The UK IMPORT LOW trial, ~2000 patienter



Test Arm 2



*Coles C et al, Lancet 2017*

Offersen BV et al, Jour Clin Oncol, 2022

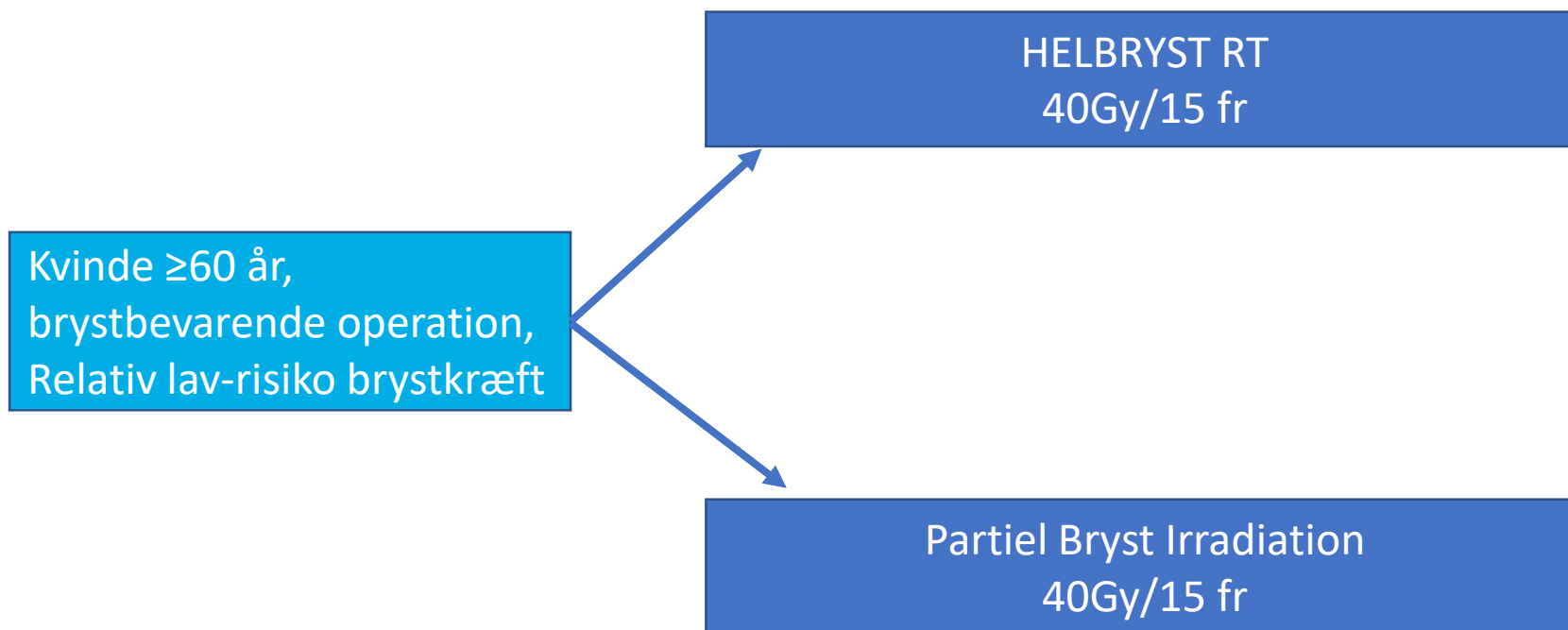
#DKD2023

#SamarbejdeOmKræft



**CIRRO DBCG Danish Breast Cancer Group**

# Randomisering DBCG PBI trial

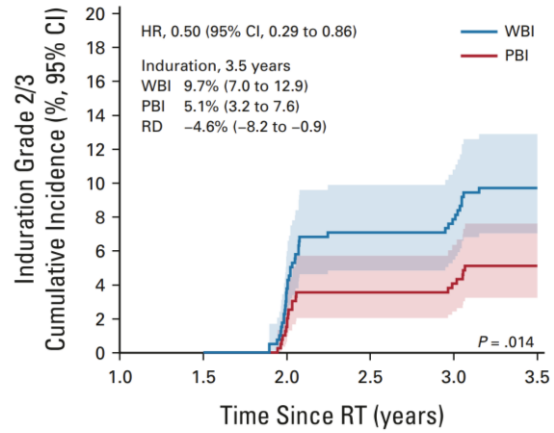


**Pointe 8:** Praksis-ændrende studier skal inkludere de patienter, som man også senere vil give den nye behandling,- så undgå urealistiske krav til f.eks. almentilstand

Primære endepunkt: brystfibrose grad 2-3 vurderet 3 år efter RT

Sli.do  
#131525

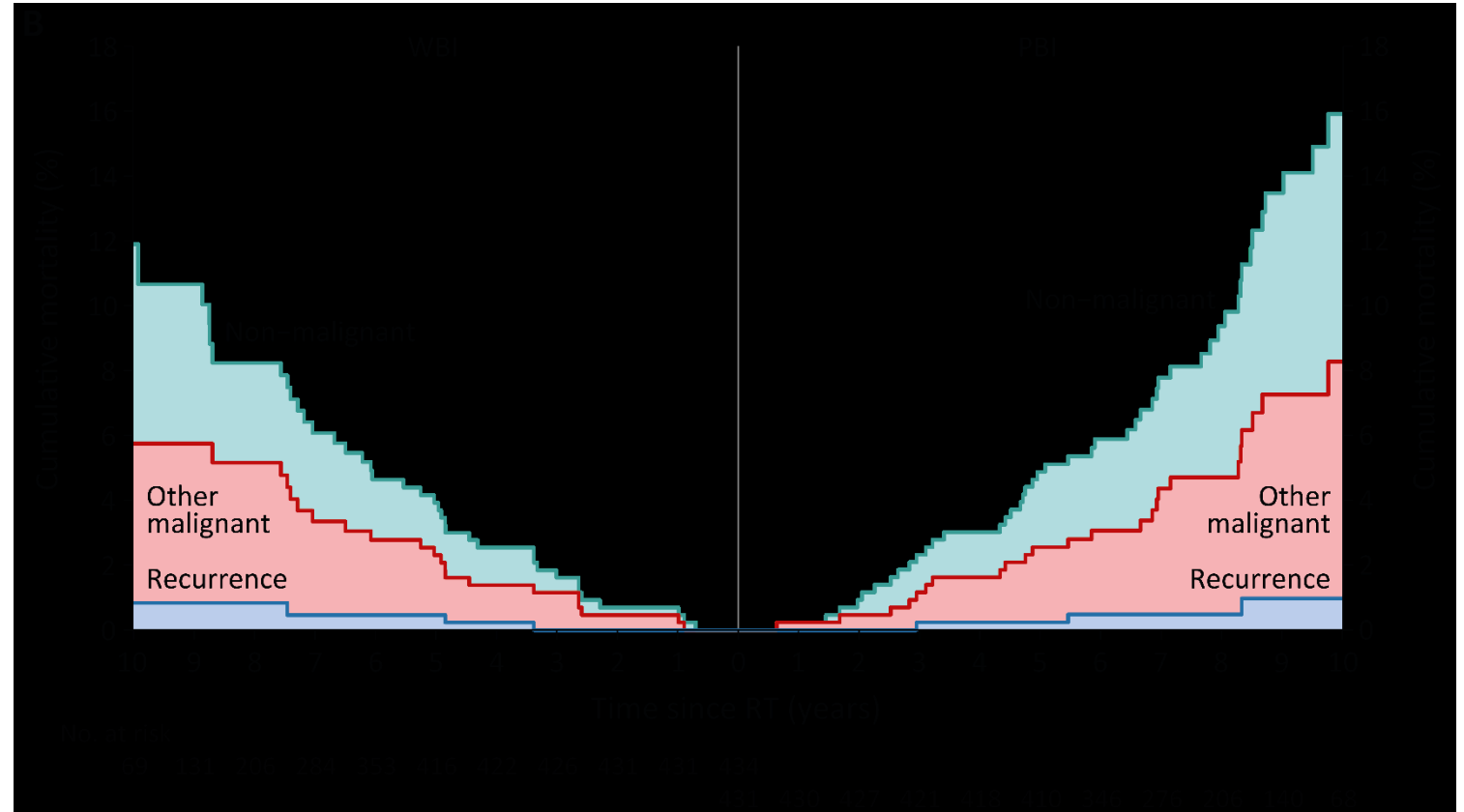
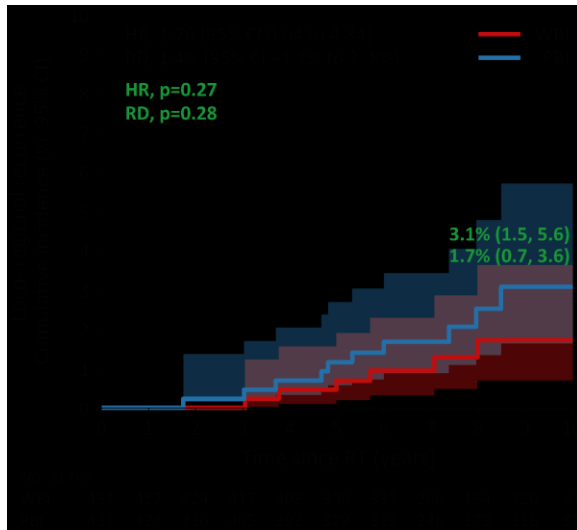
# Grad 2-3 fibrose & lokale tilbagefald & overlevelse



No. at risk:

|     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| WBI | 401 | 381 | 356 | 346 | 330 |
| PBI | 399 | 384 | 364 | 357 | 338 |

N=880 patienter



# Konklusion DBCG PBI trial

- PBI med 40 Gy / 15 fr øger ikke risikoen for fibrose/arvæv i brystet
- PBI blev DBCG standard for udvalgte patienter allerede 3 uger efter studiet lukkede for inklusion baseret på de tidlige resultater (April 2016)
- Danmark blev det første land til at indføre nationale retningslinjer for denne mere skånsomme strålebehandling

Sli.do  
#131525

Offersen BV et al, Jour Clin Oncol, 2022

#DKD2023

#SamarbejdeOmKræft



**CIRRO**

**DBCG Danish Breast Cancer Cooperative Group**

## The DBCG Skagen trial 1: A phase III randomised trial of hypo- vs standard fractionated RT in 2946 node-positive breast cancer patients

Birgitte V Offersen, Jan Alsner, Hanne M Nielsen, Troels Bechmann, Mette H Nielsen, Ingvil Mjaaland, Claus Kamby, Carine Kirkove, Tamaz Lörincz, Sami Al-Rawi, Egil B Støre, Andreas Schreiber, Mechthild Krause, Unn-Miriam Kasti, Louise W Matthiessen, Piotr Kedzierawski, Tanja Marinko, Marjaana Luukkaa, Tanja Skyttä, Maj-Britt Jensen, Jens Overgaard *on behalf of the DBCG RT Committee*

*Dept Expt Clinical Oncol, AUH, DK, Danish Centre for Particle Therapy, AUH, DK, Dept Oncol, AUH, DK, Dept Oncol, Lillebaelt Hospital, DK, Dept Oncol, OUH, DK, Dept Oncol, Stavanger UH, N, Dept Oncol, RH, DK, RT Dept, Université Catholique de Louvain, Cliniques Universitaires St-Luc, B, Dept Oncol, AAUH, DK, Dept Oncol, Zealand UH, DK, Dept of Clinical Medicine, UiT, The Arctic University of Norway, N, Dept Oncol, Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, D, Clinic for RT & Oncol, University Hospital Carl Gustav Carus, D, Dept Oncol, Hospital of Kristiansand, N, Dept Oncol, Herlev & Gentofte UH, DK, Dept Oncol, Kielce Holycross Cancer Center, PL, Inst Oncol Ljubljana, SI, Dep Oncol, Turku UH, SF, Dep Oncol, Tampere UH, SF, DBCG, RH, DK*

Sli.do  
#131525

#DKD2023  
#SamarbejdeOmKræft



**CIRRO** DBCG Danish Breast Cancer Group



# Inklusion af patienter per center

7 lande, 17 RT centre

2015-2021

Resultater opgøres nu

| Skagen trial 1     | Total       |
|--------------------|-------------|
| Aarhus             | 794         |
| Vejle              | 353         |
| Odense             | 282         |
| Rigshospitalet     | 242         |
| Aalborg            | 179         |
| Næstved            | 172         |
| Herlev             | 58          |
| Total Denmark      | 2080 (70%)  |
|                    |             |
| Stavanger, N       | 247         |
| Brussels, B        | 232         |
| Tromsø, N          | 137         |
| Dresden Frieder, D | 92          |
| Dresden CGC, D     | 83          |
| Kristiansand, N    | 74          |
| Kielce, P          | 8           |
| Ljubljana, SI      | 7           |
| Turku, SF          | 2           |
| Tampere, SF        | 1           |
| <b>Total</b>       | <b>2963</b> |

Sli.do  
#131525

#DKD2023

#SamarbejdeOmKræft



**CIRRO** *DBCg Danish Breast Cancer Group*

## DBCG Proton trial

*Kan vi gøre det bedre for højrisiko patienter?*



Alle danske centre med, 200 patienter randomiseret pr august 2023

Norge starter i 2024

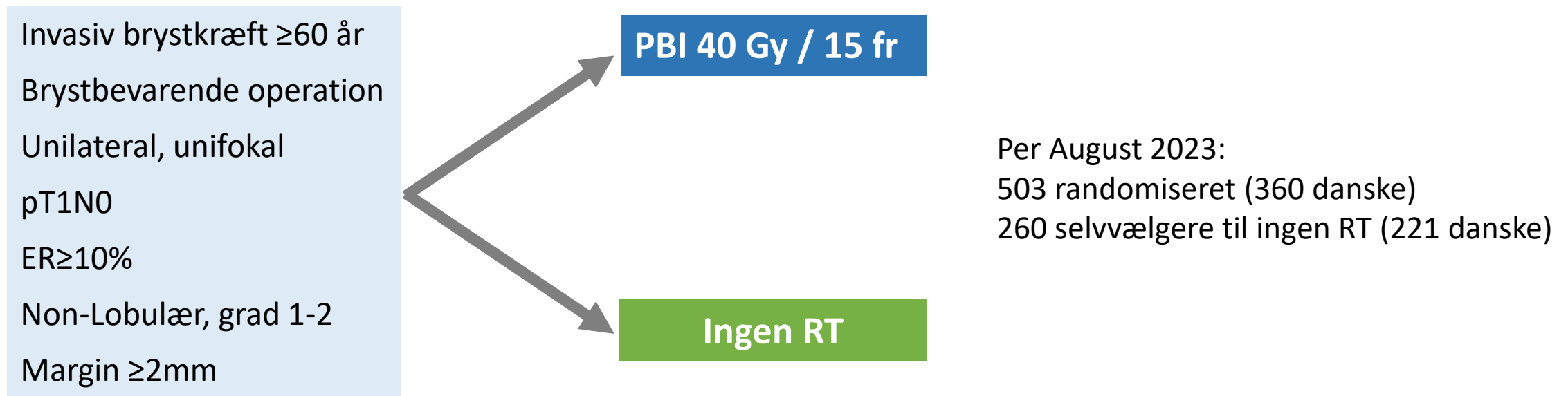
Singapore er ved at søge penge til at kunne gå med også

Sli.do  
#131525



# DBCG RT NATURAL TRIAL

*Kan vi gøre det bedre for lavrisiko patienter?*



Sli.do  
#131525

# DBCG RT NATION STUDY

Indsamlet strålebehandlingsplaner fra 9.000 højrisko patienter, 2008-2016

Kvalitetssikring

Udvikling af fremtidige retningslinjer

Arbejdet er i gang

Sli.do  
#131525



**CIRRO** *DBCG Danish Breast Cancer Group*

## Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group "Oxford meta-analyser"

**Pointe 12:** Data fra DBCG IMN studiet, DBCG HYPO, DBCG PBI, DBCG Skagen trial 1 indgår alle i EBCTCG meta-analyser, dvs level 1a evidens

**Pointe 13:** Data fra disse DBCG studier bruges i en lang række phd studier → næste generation sikres



Sli.do  
#131525

# Erfaring fra DBCG

”Hvordan sikrer vi, at nationale forskningsgrupper gør størst mulig forskel for patienterne?”

Lav DMCG baserede kliniske studier, hvor de mest aktuelle og relevante forskningsspørgsmål stilles

- national deltagelse → lighed i sundhed for ALLE patienter uanset geografi
- 50% af ptt får den nye behandling meget hurtigt
- kliniske studier leder ofte til kvalitetsløft af standard behandling
- DMCG databasen udvides og styrkes, mere fokus på indberetning
- god kvalitet af data, som passer i danske kontekst og befolknings sammensætning
- sikrer hurtig implementering af nye behandlinger



Sli.do  
#131525

#DKD2023

#SamarbejdeOmKræft



CIRRO DBCG Danish Breast Cancer Group



# Erfaring fra DBCG RT trials

”Hvordan sikrer vi, at nationale forskningsgrupper gør størst mulig forskel for patienterne?”

DMCG-baserede studier bør have fortrinsret i enhver henseende

- støtte fra fonde
- støtte fra afdelingsledelser, fast-track til at starte hurtigt
- hospitaler bør sætte krav til afdelinger om at køre DMCG trials
- støtte fra alle de juridiske kontorer, som skal tage ja-hatten på
- kvalitetsindikator for kliniske forsøg?

Det skal være muligt at få fri til forskning (især på fondspenge)

Vækstlaget af nye generationer med ønske om forskning skal plejes

- Yngre læger/PhD stud skal med til DMCG møder
- De unge skal involveres i den kliniske forskning



Team spirit lønner sig



Sli.do  
#131525

#DKD2023

#SamarbejdeOmKræft



CIRRO DBCG Danish Breast Cancer Group