

Patienter i kliniske studier - erfaringer fra Dansk Bryst Cancer Gruppe

Birgitte Vrou Offersen

Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi & Kræftafdelingen
Aarhus Universitetshospital



Hypo- vs normofractionated radiation therapy of early breast cancer in the randomized DBCG HYPO trial

B Offersen, H Nielsen, E Jacobsen, M Nielsen, M Krause, L Stenbygaard, I Mjaaland, A Schreiber, U Kasti, M Jensen, J Alsner, J Overgaard

Aarhus University Hospital, Dept Experimental Clinical Oncology, Aarhus C, Denmark

Aarhus University Hospital, Dept Oncology, Aarhus C, Denmark

Lillebaelt Hospital, Dept Oncology, Vejle, Denmark

Odense University Hospital, Dept Oncology, Odense, Denmark

University Clinic Carl Gustav Carus- Technical University Dresden, Clinic For Radiotherapy And Oncology, Dresden, Germany

Aalborg University Hospital, Dept Oncology, Aalborg, Denmark

Stavanger University Hospital, Dept Oncology, Stavanger, Norway

Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dept Oncology, Dresden, Germany

Kristiansand Hospital, Dept Oncology, Kristiansand, Norway

Rigshospitalet, Danish Breast Cancer Group, Copenhagen, Denmark



DBCG Danish Breast Cancer Cooperative Group

Background DBCG HYPO

Hypofraktionering: >2 Gy per behandling

Moderate hypofractionation 36-42 Gy / 12 fr
 DBCG standard before 1982



RT 1980
 Photo 2010,
 30 yr follow up

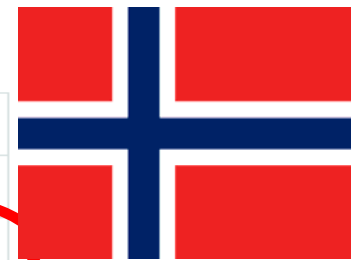
Komiteens tilråding

Komiteen viser for øvrig til proposisjonen og det som står foran, og råar 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



~9.3 mio Euro

Besvär efter åtta år
 En av de drabbade, Marianne Mosserud, berättar om hur besvären i bröstet har påverkat henne allt mer sedan strålbehandlingens slut. Hon berättar om hur besvären i ryggraden har påverkat henne allt mer sedan strålbehandlingens slut. Hon berättar om hur besvären i ryggraden har påverkat henne allt mer sedan strålbehandlingens slut.

Marianne Mosserud

Ersättning till strålskadade kvinnor
Totalt 30 miljoner kronor
 Mellan 50 000 och 200 000 kronor vardera

Strålskadade får de ~3.3 mio Euro

SVT Nyheter | Publicerad Uppdaterad 20 juni 2006 - 11:26

De strålskadade kvinnor som Aktuellt har berättat om i flera reportage får nu ersättning från landstingen. De får dela på sammanlagt 30 miljoner kronor.

Det handlar om 200 kvinnor som mellan åren 1962 och 1980 drabbades av svåra skador vid strålbehandling i samband med bröstcanceroperationer.

Få men höga doser
 Den här unika ersättningen utgår till de kvinnor, som fick strålbehandling i mycket få men mycket stora stråldoser. På läkarspråk heter detta hypofraktionering.

Samtidigt som detta är ett effektivt sätt att döda tumörceller dödas och skadas också annan vävnad. Denna typ av strålbehandling ledde därmed i vissa fall till allvarliga brännskador, muskel- och skelettskador.



Background DBCG HYPOTHESIS



Positive results from

- Canada (2002)
- UK START Trials A & B (2008)
- Modern RT techniques
- Waiting lists for RT

Poor DBCG results from before 1982

Limited data from patients with

- boost
- large breasts
- modern systemic therapy

DBCG HYPO

Aim

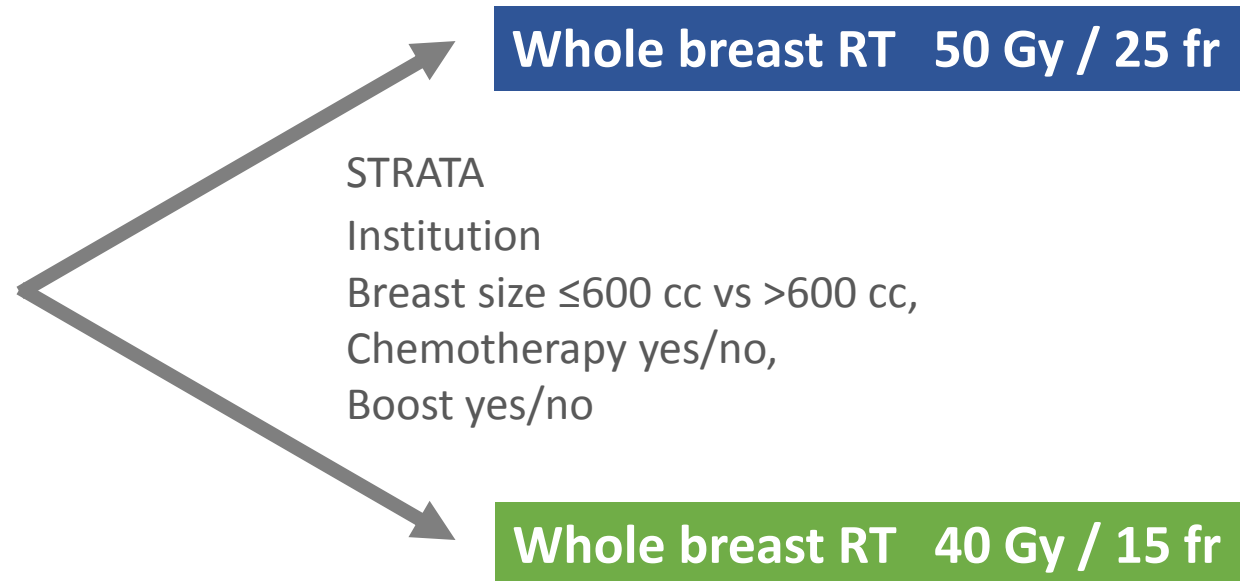
- Reintroduce moderately hypofractionated adjuvant breast radiation therapy (RT) to early node-negative breast cancer patients in a controlled and systematic way in Denmark

Hypothesis

- Using 40 Gy / 15 fr (2.67 Gy / fr) for breast RT does not result in more grade 2-3 breast induration at 3 years compared with 50 Gy / 25 fr

Randomization

Invasive early breast cancer or DCIS, ≥ 41 yr
Breast conservation
pTis-pT2, pN0-pN1(mic)
Any histology / ER / HER2 / grade
Boost allowed
Any breast size
Any systemic therapy
Breast implants not allowed



Whole breast RT 50 Gy / 25 fr

Whole breast RT 40 Gy / 15 fr

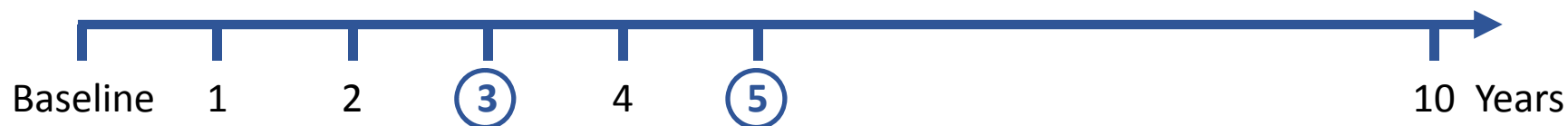
Endpoints

Primary

- **Grade ≥ 2 breast induration post RT (at 2 or more follow-up visits)**

Secondary

- Other RT-related morbidities
- Body image scale
- Patient satisfaction with therapy
- **Pattern of recurrences**



Baseline data

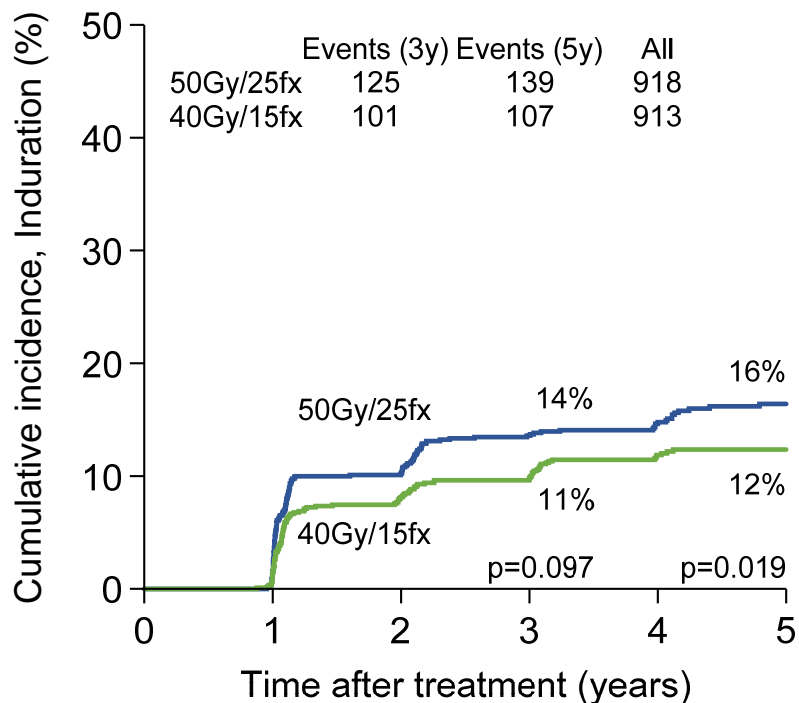


8 Departments	Accrual
Aarhus	838
Vejle	291
Odense	253
Aalborg	167
Dresden, Gustav Carus	173
Dresden, Friedrichstadt	74
Stavanger	76
Kristiansand	10
Total	1 882

Accrual May 2009 - Mar 2014

Induration - Main analysis (N = 1831)

Median follow up 5 years



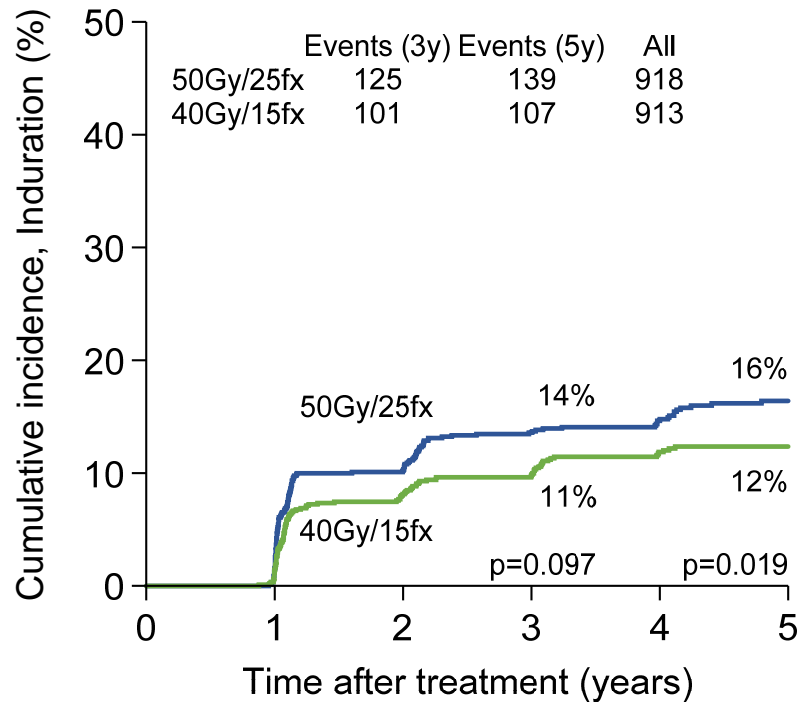
At risk		0	1	2	3	4	5
50Gy/25fx	918	893	783	711	578	313	
40Gy/15fx	913	891	794	752	591	331	

Univariate

Cox analysis	HR (95% CI)
40/15 vs 50/25 - 3 years	0.79 (0.60 - 1.03)
40/15 vs 50/25 - 5 years	0.74 (0.58 - 0.96)

- In univariate analysis, 40 Gy / 15 fr is not associated with an increased risk of induration

Induration - Main analysis (N = 1831)



At risk

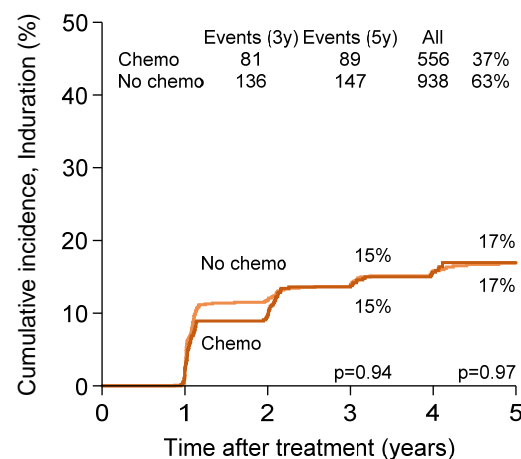
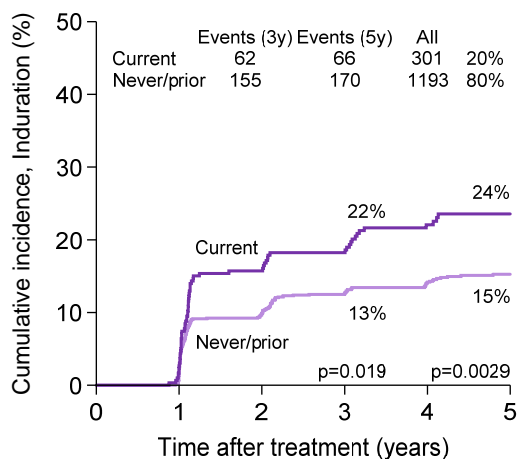
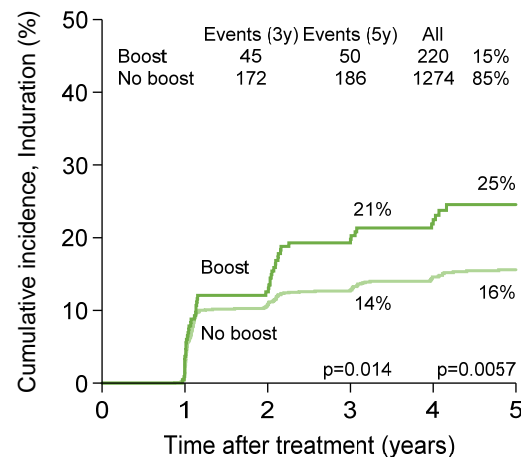
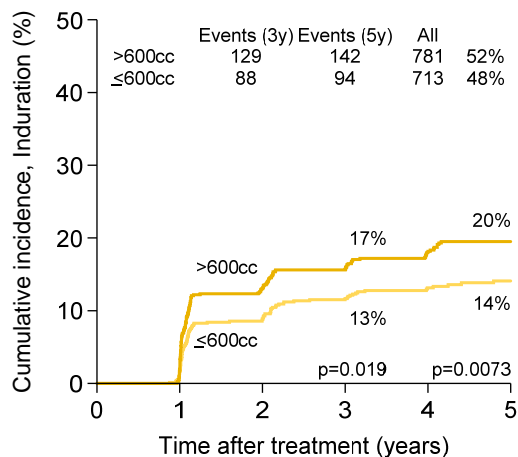
50Gy/25fx	918	893	783	711	578	313
40Gy/15fx	913	891	794	752	591	331

Univariate

Cox analysis	HR (95% CI)
40/15 vs 50/25 - 3 years	0.79 (0.60 - 1.03)
40/15 vs 50/25 - 5 years	0.74 (0.58 - 0.96)

- In univariate analysis, 40 Gy / 15 fr is not associated with an increased risk of induration
- Are there other risk factors?

Induration - Known risk factors



Univariate

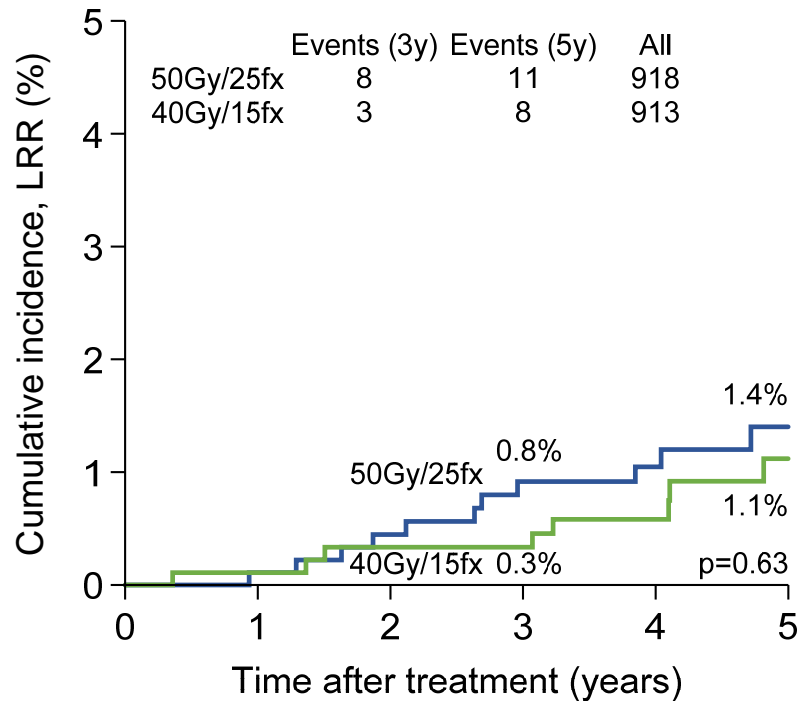
Cox - 5 years	HR (95% CI)
HYPO	
40/15 vs 50/25	0.73 (0.57 - 0.95)
Breast size	
>600cc vs ≤600cc	1.43 (1.10 - 1.86)
Boost	
Boost vs No boost	1.62 (1.18 - 2.21)
Smoking	
Current vs Never/Prior	1.60 (1.21 - 2.13)
Chemotherapy	
Chemo vs No chemo	0.99 (0.76 - 1.29)

Induration - Known risk factors

- Fractionation, breast size, boost, and smoking status remain significant in multivariate analysis

Cox - 5 years	Multivariate HR (95% CI)	Univariate HR (95% CI)
HYPO		
40/15 vs 50/25	0.74 (0.57 - 0.96)	0.73 (0.57 - 0.95)
Breast size		
>600cc vs ≤600cc	1.56 (1.20 - 2.03)	1.43 (1.10 - 1.86)
Boost		
Boost vs No boost	1.76 (1.28 - 2.41)	1.62 (1.18 - 2.21)
Smoking		
Current vs Never/Prior	1.67 (1.25 - 2.22)	1.60 (1.21 - 2.13)
Chemotherapy		
Chemo vs No chemo	Not included	0.99 (0.76 - 1.29)

Loco-regional recurrence (N = 1831)



At risk	0	1	2	3	4	5
50Gy/25fx	918	902	868	819	677	376
40Gy/15fx	913	897	862	830	682	384

Univariate

Cox analysis	HR (95% CI)
40/15 vs 50/25 - 3 years	0.37 (0.10 - 1.41)
40/15 vs 50/25 - 5 years	0.73 (0.29 - 1.81)

- In univariate analysis, 40 Gy / 15 fr is not associated with an increased risk of loco-regional recurrence
- Too few events for sub-group analysis

Conclusions

- 40 Gy / 15 fr is not associated with an increased risk of induration, neither overall, nor in any of the tested risk groups (boost, large breasts, and/or current smokers)
- Independent risk factors for breast induration are: 50 Gy/25 fr, large breast size, boost, current smoker
- 40 Gy/15 fr is since April 2014 DBCG standard for all patients with an indication for adjuvant breast radiation therapy
- 40 Gy/15 fr is being investigated in the DBCG RT Skagen Trial 1 for high risk breast cancer patients with an indication for loco-regional radiation therapy

Afledte konsekvenser for patienter i dag

Patienter med behov for brystbestråling

Mindre belastning af strålebehandling

- 3 uger fremfor 5 uger (fremmøder ofte største belastning)
- kvaliteten i stråleplanen betydeligt strammet op
- færre akutte strålebivirkninger
- færre sene strålebivirkninger
- historisk lav risiko for tilbagefald

Inspiration til andre lodtrækningsforsøg

- DBCG RT PBI trial (start 2009, 882 patienter)
- DBCG RT Skagen trial 1 (start 2015, 2700 patienter)
- DBCG RT Natural trial (starter sept 2018, 926 patienter)
- DBCG RT Recon trial (starter okt 2018, 470 patienter)
- DBCG RT Proton trial (starter 2019)

Kompleksitet og ressourcetræk ved organisering og afvikling af studiet

Protokolansvarlig

- Mange "interessetimer", idet protokoller for DBCG HYPO og DBCG PBI blev skrevet ved siden af klinisk fuldtidsarbejde (1 år med alle aftener, alle weekender og 6. ferieuge). Hjælp fra DBCG kontoret til udvidelse af database samt anmeldelse til Datatilsynet
- Efter studiestart besvares alle protokolrelaterede mails indenfor få timer
- Indtastning af samtlige data vedr. studiet fra patienter i Tyskland og Norge (stråleplaner + bivirkninger over årene)
- Konstant fokus på rykkere fra alle afdelinger
- Årlig skandinavisk workshop om bivirkningsregistrering
- Orientering til involverede afdelinger om aktuel status, møder om artikler og afledte studier

Sundhedsvæsenet

- Sparer strålebehandlinger, estimeret 26.250 strålebehandlinger årligt i Danmark (OBS alders-tsunami)
- Sygeplejersker involveret i ekstra registreringer af bivirkninger (nu 9.000 konsultationer i DK)
- Større træk på personaleressourcer ved planlægning pga. øget krav om kvalitet i stråleplanen



Barrierer i forbindelse med kliniske studier

Sundhedsloven

- Kun den, som har patienten i aktiv behandling, må slå op i journalen
 - Tænkt eksempel: stråleinduceret hjertesygdom efter 6 år, død af det i 7. år på hjerteafdeling, og data gøres op efter 10 år. Hvem har lov til at læse i journalen?

Finansiering

- Stor økonomisk belastning i alle deltagende afdelinger: sygeplejersker, tab af strålebehandlinger
- Finansiering af protokolansvarlig til frikøb fra rutine-produktion. Selv KB vil ikke længere finansiere 50% frikøb, og man kan ofte max søge til 3 år

Antal aktive centre

- Har man en DMCG gruppe i ryggen? Hvordan får man alle afdelinger med? Fortrævlet hverdag
- Hvad med udlandet? Netværk vigtigt. Men det koster også tid/penge (10 dage pr år til "udvikling")

Barrierer i forbindelse med kliniske studier

Sundhedsloven

- Kun den, som har patienten i aktiv behandling, må slå op i journalen
 - Tænkt eksempel: stråleinduceret hjertesygdom efter 6 år, død af det i 7. år på hjerteafdeling, og data gøres op efter 10 år. Hvem har lov til at læse i journalen?

Finansiering

- Stor økonomisk belastning i alle deltagende afdelinger: sygeplejersker, tab af strålebehandlinger
- Finansiering af protokolansvarlig til frikøb fra rutine-produktion. Selv KB vil ikke længere finansiere 50% frikøb, og man kan ofte max søge til 3 år

Antal aktive centre

- Har man en DMCG gruppe i ryggen? Hvordan får man alle afdelinger med? Fortravlet hverdag
- Hvad med udlandet? Netværk vigtigt. Men det koster også tid/penge (10 dage pr år til "udvikling")

Barrierer i forbindelse med kliniske studier

Sundhedsloven

- Kun den, som har patienten i aktiv behandling, må slå op i journalen
 - Tænkt eksempel: stråleinduceret hjertesygdom efter 6 år, død af det i 7. år på hjerteafdeling, og data gøres op efter 10 år. Hvem har lov til at læse i journalen?

Finansiering

- Stor økonomisk belastning i alle deltagende afdelinger: sygeplejersker, tab af strålebehandlinger
- Finansiering af protokolansvarlig til frikøb fra rutine-produktion. Selv KB vil ikke længere finansiere 50% frikøb, og man kan ofte max søge til 3 år

Antal aktive centre

- Har man en DMCG gruppe i ryggen? Hvordan får man alle afdelinger med? Fortravlet hverdag
- Hvad med udlandet? Netværk vigtigt. Men det koster også tid/penge (10 dage pr år til "udvikling")

Samarbejde og ildsjæle i forbindelse med kliniske studier

Mere samarbejde i DMCG-en og multidisciplinært

- Flere workshops af 1-2 dage for at optimere bryst strålebehandling, mange ildsjæle med mange "interessetimer" på tværs af landet
- Mere kvalitetssikring og større sikkerhed/dokumentation af kvaliteten, afledte studier
 - DBCG konsensus guideline har ført til international ESTRO konsensus
- Vi løfter i flok og snakker evidens fremfor tro (DBCG RT Nation study)

Udvidelse af national database

- Fokus på manglende data og interesse for at indberette
- Hurtig adgang til friske data baseret på moderne behandling,- evidensbaseret strategi
- Betydelig bedre viden om målorganer, risikoorganer og doser i alle afdelinger
- DMCG-en positionerer sig internationalt, og vi får mere information fra udlandet
- De nationale kliniske retningslinjer for strålebehandling af brystkræft er altid opdaterede
- Danske brystkræft patienter får strålebehandling i international topklasse
- DBCG RT Udvalgets målsætning: Danske brystkræftpatienter, som anbefales strålebehandling, skal tilbydes mindst 1 evidensgenererende studie

Samarbejde og ildsjæle i forbindelse med kliniske studier

Mere samarbejde i DMCG-en og multidisciplinært

- Flere workshops af 1-2 dage for at optimere bryst strålebehandling, mange ildsjæle med mange "interessetimer" på tværs af landet
- Mere kvalitetssikring og større sikkerhed/dokumentation af kvaliteten, afledte studier
 - DBCG konsensus guideline har ført til international ESTRO konsensus
- Vi løfter i flok og snakker evidens fremfor tro (DBCG RT Nation study)

Udvidelse af national database

- Fokus på manglende data og interesse for at indberette
- Hurtig adgang til friske data baseret på moderne behandling,- evidensbaseret strategi
- Betydelig bedre viden om målorganer, risikoorganer og doser i alle afdelinger
- DMCG-en positionerer sig internationalt, og vi får mere information fra udlandet
- De nationale kliniske retningslinjer for strålebehandling af brystkræft er altid opdaterede
- Danske brystkræft patienter får strålebehandling i international topklasse
- DBCG RT Udvalgets målsætning: Danske brystkræftpatienter, som anbefales strålebehandling, skal tilbydes mindst 1 evidensgenererende studie

Samarbejde og ildsjæle i forbindelse med kliniske studier

Mere samarbejde i DMCG-en og multidisciplinært

- Flere workshops af 1-2 dage for at optimere bryst strålebehandling, mange ildsjæle med mange "interessetimer" på tværs af landet
- Mere kvalitetssikring og større sikkerhed/dokumentation af kvaliteten, afledte studier
 - DBCG konsensus guideline har ført til international ESTRO konsensus
- Vi løfter i flok og snakker evidens fremfor tro (DBCG RT Nation study)

Udvidelse af national database

- Fokus på manglende data og interesse for at indberette
- Hurtig adgang til friske data baseret på moderne behandling,- evidensbaseret strategi
- Betydelig bedre viden om målorganer, risikoorganer og doser i alle afdelinger
- DMCG-en positionerer sig internationalt, og vi får mere information fra udlandet
- De nationale kliniske retningslinjer for strålebehandling af brystkræft er altid opdaterede
- Danske brystkræft patienter får strålebehandling i international topklasse
- DBCG RT Udvalgets målsætning: Danske brystkræftpatienter, som anbefales strålebehandling, skal tilbydes mindst 1 evidensgenererende studie

Ønskeseddel

Mere forskervenlig sundhedslov, f.eks. hurtigere/nemmere adgang til data til brug i retrospektive studier

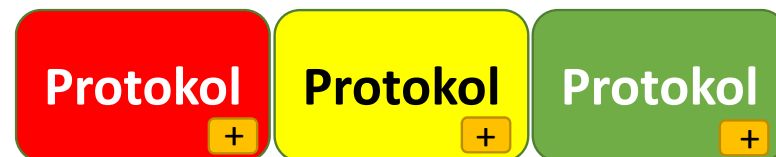
Nemmere adgang til finansiering af frikøb, bl.a. delt klinik/forskerstilling også på universitetshospitaler, så forskning ikke kun er for fåtallet

Økonomisk hjælp til afdelinger, som er forskningsaktive (fyringsrunder demotiverer)
(ex. ≥ 1 forskningsprotokoltilbud til alle patienter)

Mere fokus på udvikling gennem forskning, bl.a. skal mind-set ændres, så alle (læger og patienter) forventer et protokoltilbud

Elektronisk patientjournal understøtter med ikon ved siden af cpr

Forskere bliver bedre til at kommunikere udvikling via forskning



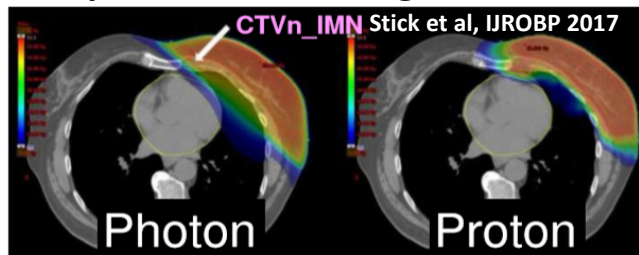
- Tilbage melding til patienter om resultater
- Bruger pressen mere aktivt
- Hænge patient-egnede DCCC postere op i venteværelset i morgen 😊

Overordnet mål: Mere individuel behandling tilrettelagt ud fra patient og tumor karakteristika

Meget kompleks strålebehandling, partikelbehandling



Ingen strålebehandling



DBCG RT Natural trial

Breast cancer, ≥ 60 years, breast conservation, Non-lobular type, pT1, pN0, ER $\geq 10\%$, HER2 neg, grade 1-2

PBI 40 Gy/15 fr

Strata: Institution, systemic therapy

No PBI

Dette kan ikke opnås ud fra mavefornemmelser!