



Risiko for strålerelateret hjertesygdom hos patienter behandlet for tidlig brystkræft

DBCG repræsentantskabsmøde, 2022
Marie Louise Holm Milo

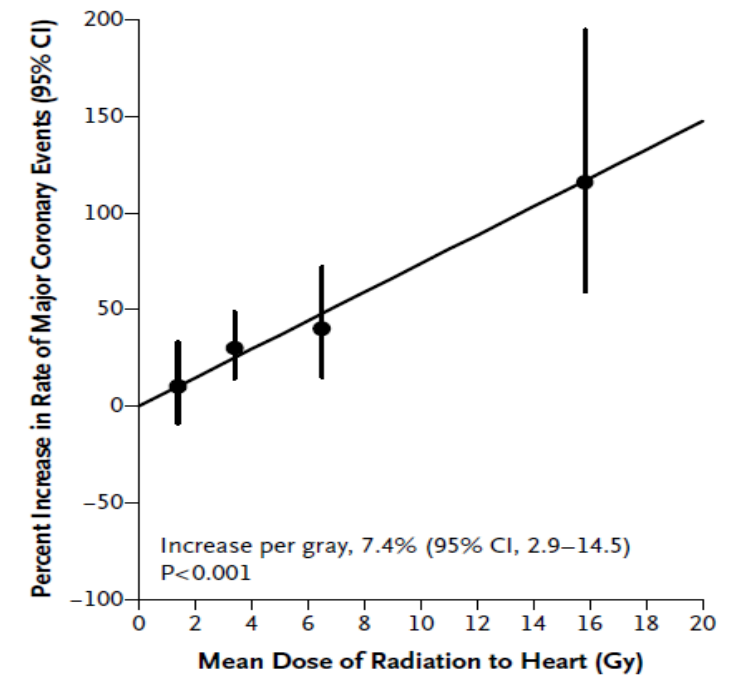
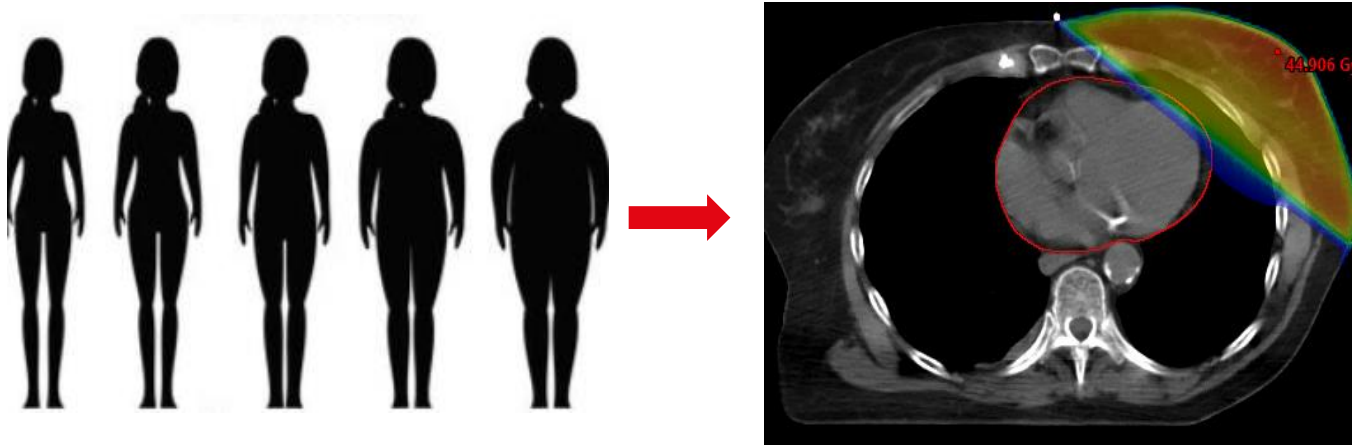
Baggrund

Gevinst ved BC strålebehandling:

Nedsat risiko for tilbagefald
Øget overlevelse

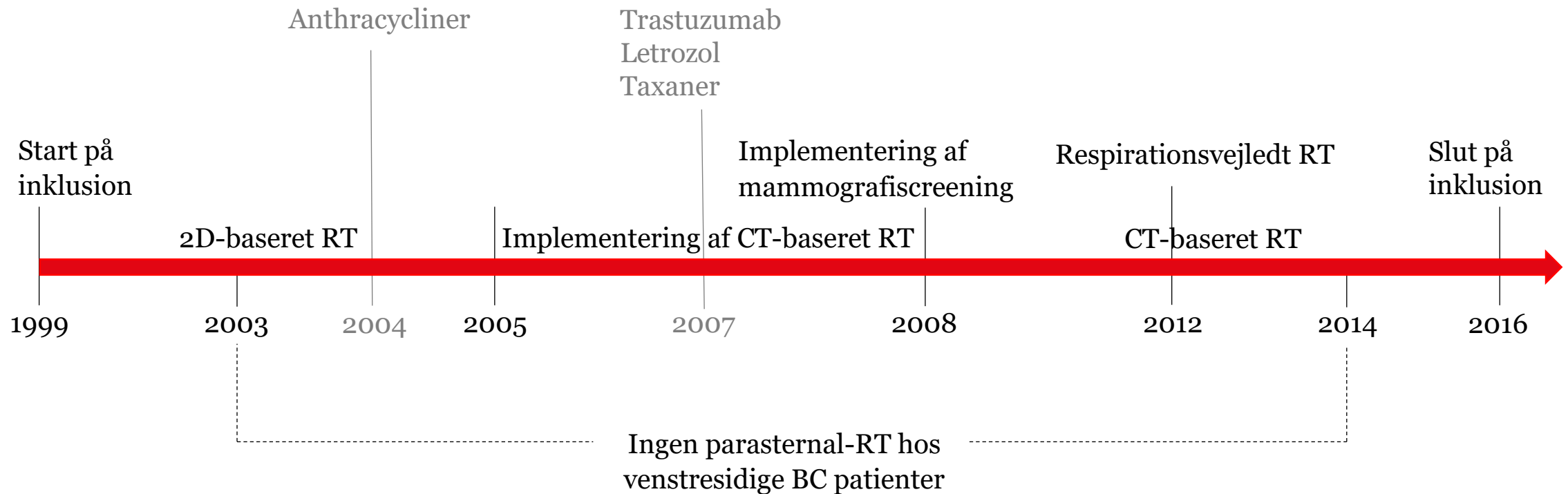
Alvorlige langtidsbivirkninger:

Sekundær lungekræft
Strålerelateret hjertesygdom



Darby et al, NEJM 2013

Ændringer i behandlingen af brystkræft



Formål

1. Undersøge risikoen for hjertesygdom hos en kohorte af moderne behandlet brystkræftpatienter
2. Rapportere den individuelle stråledosis til hjertet og hjerters substrukturer
3. Undersøge om der findes en dosis-respons relation mellem stråledosis til hjertets substrukturer og hjertesygdom med den behandling der bliver givet i dag

Studie 1

Undersøge risikoen for
hjertesygdom hos tidlig
brystkræftpatienter

Studie 2

Udvikle og validere
nationale indtegnings
guidelines

Studie 3

Udvikle og validere en
metode til automatisk
hjerterindtegning

Studie 4

Undersøge stråledosis
til hjertet og hjertets
substrukturer

Studie 1



Original Article

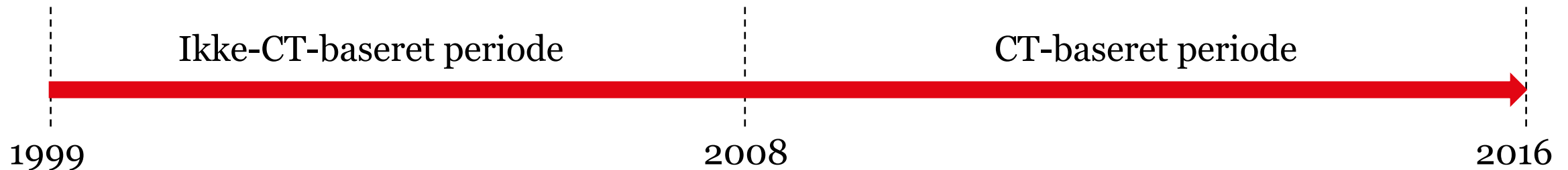
Risk of coronary artery disease after adjuvant radiotherapy in 29,662 early breast cancer patients: A population-based Danish Breast Cancer Group study

Marie Louise Holm Milo^{a,*}, Lise Bech Jellesmark Thorsen^{a,b}, Søren Paaske Johnsen^c, Kirsten Melgaard Nielsen^d, Jan Brink Valentin^c, Jan Alsner^a, Birgitte Vrou Offeren^{a,b,e}



Formål:

Undersøge risikoen for hjerteevents hos venstresidige versus højresidige brystkræft-patienter strålebehandlet i en ikke-CT-baseret periode og en CT-baseret periode



Primær endepunkt:

Koronar arterie stenose $\geq 50\%$ okklusion
Svær hjerteklapsygdom

} Hjerteevent



Materiale og metode

Patients recorded in the DBCG database and
treated in the Western Denmark 1999-2016

n=38,699

Excluded

n=9,037

Previous cancer

n=1,075

Disseminated disease at BC diagnosis

n=1,121

Unknown laterality

n=404

1999-Marts 2020

Vestdansk Hjertedatabase

Invasive hjerteprocedurer

Radiotherapy applied
n=22,056

Radiotherapy not given **n=7,606**
Radiotherapy not indicated n=5,956
Radiotherapy indicated but not given n=1,650

Risiko for hjerteevents (koronar arterie stenose og hjerteklapsygdom) hos venstre versus højresidig strålebehandlet brystkræftpatienter

Characteristic	Number of cardiac events/number of women		Incidence rate ratio, left vs right (95% CI)	P-value for heterogeneity
	Left-sided	Right-sided		
Total	236/11,270	206/10,786	1.10 (0.91-1.33)	
Year of breast cancer diagnosis				0.02
1999-2007 (non-CT-based period)	115/4,052	78/3,931	1.44 (1.07-1.94)	
1999-2007 (non-CT-based period), sensitivity	75/4,052	58/3,931	1.26 (0.89-1.81)	0.12
2008-2016 (CT-based period)	121/7,218	128/6,855	0.90 (0.69-1.16)	

Forskel i follow-up tid

Ikke-CT-baseret periode

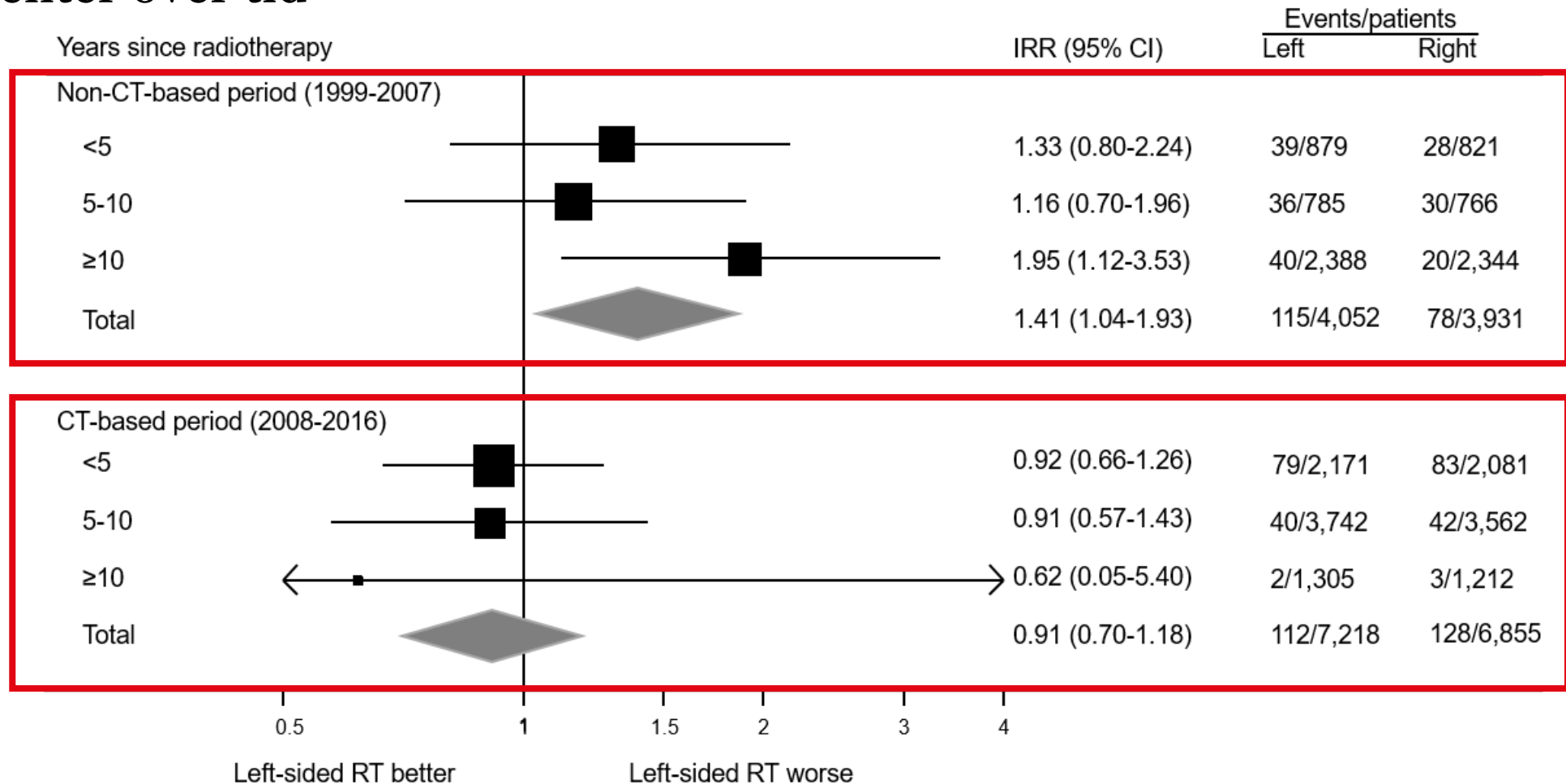
11.1 år (IQR 6.2-15.4)

CT-baseret periode

6.8 år (IQR 4.6-9.5)

Resultater

Risiko for hjerteevent hos ventre versus højredidig strålebehandlet brystkræft-patienter over tid



Studie 2 & 3



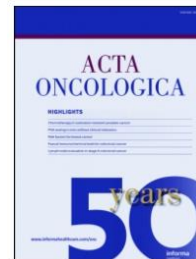
Nationale guidelines

Original Article

Delineation of whole heart and substructures in thoracic radiation therapy: National guidelines and contouring atlas by the Danish Multidisciplinary Cancer Groups

Marie Louise Holm Milo^{a,*}, Birgitte Vrou Offeren^{a,b,c}, Troels Bechmann^{d,e}, Axel Cosmus Pyndt Diederichsen^f, Christian Rønn Hansen^{c,g,h}, Eva Holtvedⁱ, Mirjana Josipovic^j, Tamás Lőrincz^k, Maja Vestmø Maraldo^j, Mette Holck Nielsenⁱ, Marianne Nordmark^{b,c}, Petra Witt Nyström^{c,l}, Mette Pøhl^j, Hanne Krogh Rose^b, Tine Schytteⁱ, Esben Svitzer Yates^{c,m}, Ebbe Laugaard Lorenzen^{c,g}

^aAarhus University Hospital, Department of Experimental Clinical Oncology; ^bAarhus University Hospital, Department of Oncology; ^cDanish Centre for Particle T; ^dLillebaelt Hospital, University Hospital of Southern Denmark, Department of Oncology, Vejle; ^eDepartment of Regional Health Research, Faculty of Health Science Southern Denmark; ^fOdense University Hospital, Department of Cardiology; ^gOdense University Hospital, Laboratory of Radiation Physics; ^hUniversity of Southern Denmark; ⁱOdense University Hospital, Department of Oncology, Odense; ^jRigshospitalet, Department of Oncology, Copenhagen University Hospital; ^kAa Hospital, Department of Oncology, Aalborg; ^lSkandion Clinic, Uppsala, Sweden; ^mAarhus University Hospital, Department of Medical Physics, Aarhus, Denmark



Automatisk indtegning

Atlas-based auto-segmentation for delineating the heart and cardiac substructures in breast cancer radiation therapy

Marie Louise H. Milo, Tine B. Nyeng, Ebbe L. Lorenzen, Lone Hoffmann, Ditte S. Møller & Birgitte V. Offeren

To cite this article: Marie Louise H. Milo, Tine B. Nyeng, Ebbe L. Lorenzen, Lone Hoffmann, Ditte S. Møller & Birgitte V. Offeren (2021): Atlas-based auto-segmentation for delineating the heart and cardiac substructures in breast cancer radiation therapy, Acta Oncologica, DOI: [10.1080/0284186X.2021.1967445](https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1967445)

Studie 4

No correlation between radiation dose to cardiac substructures and coronary artery disease in early breast cancer patients: A DBCG case-control study based on modern radiation therapy techniques

Marie Louise Holm Milo^a, Ditte Slot Møller^{b,c}, Tine Bisballe Nyeng^b, Lone Hoffmann^{b,c}, Henrik Dahl Nissen^d, Ingelise Jensen^e, Ebbe L. Lorenzen^f, Lise Bech Jellesmark Thorsen^{a,g}, Kirsten Melgaard Nielsen^h, Søren Paaske Johnsenⁱ, Jan Alsner^a, Birgitte Vrou Offersen^{a,g,j}

Formål

- Rapportere individuel stråledosis til hjertet og hjertets substrukturer hos patienter behandlet med CT-baseret stråleplanlægning
- Undersøge om der eksisterer en dosis-respons relation mellem stråledosis til hjertets substrukturer og koronar arterie sygdom

Primær endepunkt: koronar arterie sygdom

Koronar arterie stenose $\geq 50\%$ okklusion eller
Død af iskæmisk hjertesygdom

Materiale og metode

Kohorte af strålebehandlet patienter fra studie 1

Patienter strålebehandlet 1999-2016

n=22,056

Patienter strålebehandlet 2005-2016

og

Planlægnings-CT data tilgængeligt

n=15,765

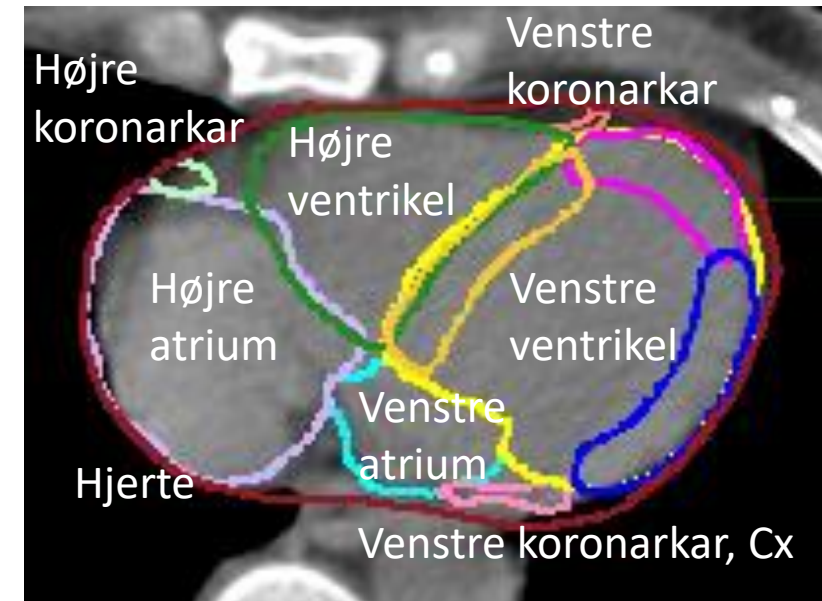
Vestdansk Hjertedatabase

Kohorte til studie 4

Cases med planlægnings-
CT data n=204

To matched controller
per case n=408

Autoindtegning af hjertet og hjertets substrukturer

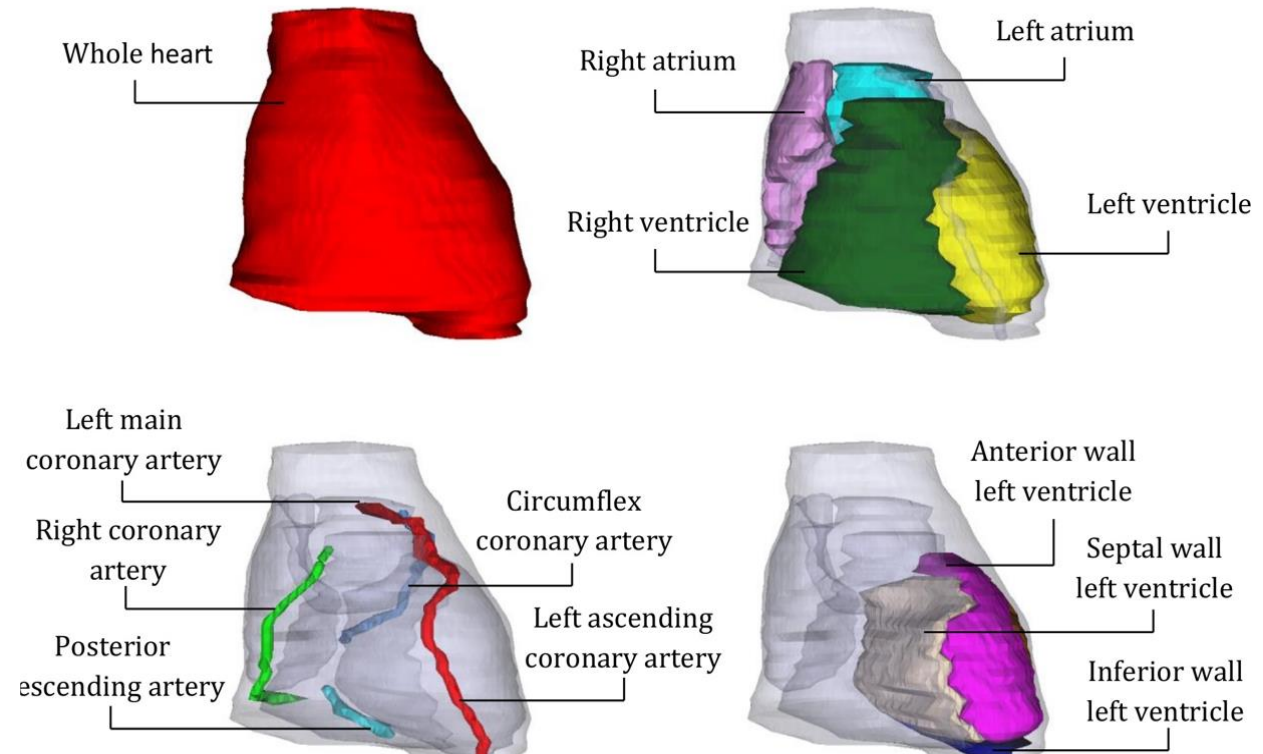


Milo MLH et al, Acta Oncol, 2021

Resultater

Stråledosis til hjertet og hjertets substrukturer for de 204 cases

Cardiac structure	Median mean dose, Gy (IQR)	
	Left-sided (n=98)	Right-sided (n=106)
Whole heart and chambers		
Heart	1.6 (1.2-2.3)	0.8 (0.6-1.2)**
Left ventricle	2.1 (1.5-3.3)	0.4 (0.3-0.6)**
Right ventricle	1.5 (1.0-2.3)	1.0 (0.6-1.3)**
Left atrium	0.6 (0.4-0.9)	0.5 (0.4-0.8)
Right atrium	0.5 (0.4-0.9)	1.4 (0.9-1.9)**
Substructures of left ventricle		
Left ventricle, anterior	4.7 (3.2-9.0)	0.4 (0.3-0.7)**
Left ventricle, lateral	1.7 (1.2-2.4)	0.3 (0.2-0.4)**
Left ventricle, inferior	1.1 (0.7-1.7)	0.3 (0.2-0.6)**
Left ventricle, septal	1.6 (1.1-2.4)	0.5 (0.4-0.9)**
Substructures of the coronary arteries		
LMCA	1.1 (0.7-1.4)	0.7 (0.4-1.0)**
LADCA, prox	2.1 (1.3-2.9)	0.5 (0.3-0.8)**
LADCA, mid	8.0 (5.1-16.2)	0.6 (0.4-0.9)**
LADCA, dist	4.8 (2.7-13.6)	0.6 (0.3-0.9)**
RCA, prox	1.0 (0.6-1.4)	1.8 (1.2-2.6)**
RCA, mid	0.6 (0.4-1.2)	2.3 (1.5-3.5)**
RCA, dist	0.5 (0.3-0.8)	1.0 (0.7-1.4)**
PDA	0.6 (0.4-0.9)	0.4 (0.3-0.7)**
Cx, prox	1.2 (0.8-1.6)	0.5 (0.3-0.7)**
Cx, dist	0.7 (0.5-1.0)	0.3 (0.2-0.5)**

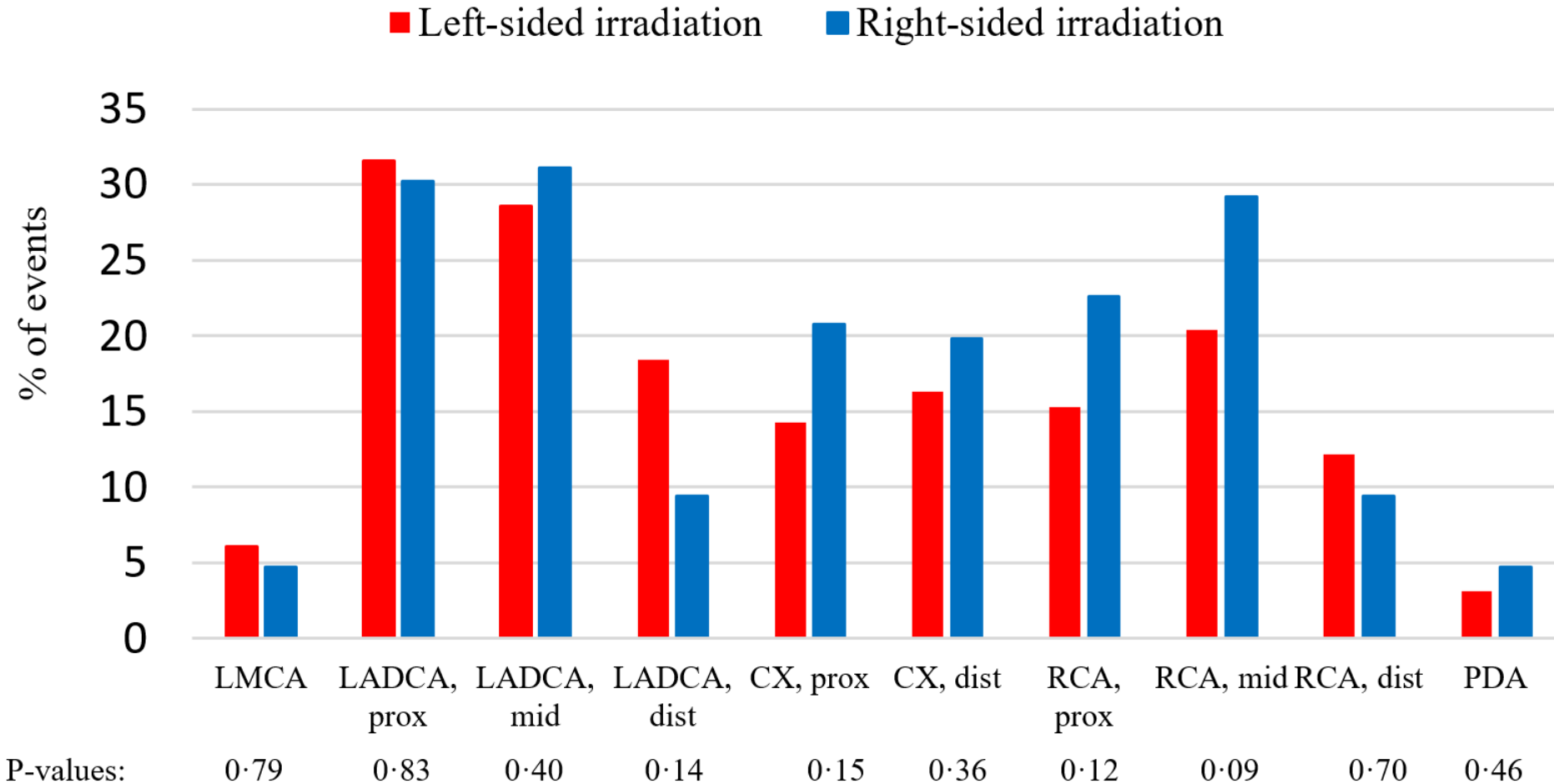


Milo MLH et al, R&O 2020

Unpublished data, Milo et al

Resultater

Fordeling af koronar arterie sygdom hos venstre versus højresidige patienter



Unpublished data, Milo et al

MHD < 2.5 Gy hos 88% af cases og kontroller

Middel hjertedosis for cases versus kontroller

Center	Left-sided					Right-sided				
	Cases/ controls (n)	Dose-volume parameter		p-value ^a	p-value ^b	Cases/ Controls (n)	Dose-volume parameter		p-value ^a	p-value ^b
		Cases	Controls				Cases	Controls		
Median mean heart dose, Gy (IQR)										
All	98/211	1.6 (1.2-2.2)	1.5 (1.0-2.3)	0.50	0.001	106/197	0.8 (0.6-1.1)	0.7 (0.5-1.0)	0.18	0.001
Center 1	8/18	1.9 (1.6-2.2)	1.8 (1.6-2.5)	0.10		19/13	0.8 (0.7-1.4)	1.1 (1.0-1.4)	0.66	
Center 2	23/20	2.1 (1.5-3.9)	3.9 (1.9-5.0)	0.48		24/19	1.2 (0.9-1.4)	1.1 (0.9-1.3)	0.24	
Center 3	22/22	2.1 (1.5-4.0)	2.7 (1.9-3.9)	0.94		18/20	0.8 (0.6-0.9)	0.9 (0.7-1.2)	0.19	
Center 4	45/153	1.2 (0.8-1.5)	1.3 (0.9-1.8)	0.07		45/145	0.6 (0.5-0.9)	0.7 (0.5-0.9)	0.78	

^aHeterogeneity in dose-volume parameters in cases versus controls.

Unpublished data, Milo et al

^bHeterogeneity in dose-volume parameter in controls across the centers.

Studie 1

- Ikke-CT-baseret periode: Øget risiko for hjerteevents hos venstre versus højresidig strålebehandlet brystkræftpatienter
- CT-baseret periode: Ingen øget risiko for hjerteevents hos venstre versus højresidig strålebehandlet brystkræftpatienter de første 10 år efter behandlingen

Studie 4

- Stråledosis til hjertet og hjertets substrukturer afhænger af lateralitet for strålebehandlingen
- Ingen tendens mod en dosis-respons relation mellem stråledosis til hjertet og koronar arterie sygdom gennem en median follow-up tid på 7.3år og MHD under 2.5 Gy

- Afventer information om baseline risikofaktorer mhp at undersøge om en subgruppe af patienter kræver en særlig opmærksomhed.
- Middelhjerne dosis rapporteret fra dette studie er lavt sammenholdt med middelhjerne dosis rapporteret på verdensplan
 - Går vi på kompromis med dosis til de parasternale lymfeknuder?
 - Har vi uventet mange recidiver?
- Siden 2014 har parasternal strålebehandling været standard hos all LN+ patienter
- Hvad sker der med risikoen efter 10 års follow-up?

Tak for opmærksomheden

Vejledere:

Birgitte Offersen
Lise Thorsen
Kirsten Melgaard Nielsen
Søren Paaske Johnsen

Founding:

Danish Cancer Society
DCCC Radiotherapy – The Danish
National Research Center
Aarhus University
Slagtermester Max Wørzners Mindelegat
Dansk Kræftforskningsfond
Holms Mindelegat
Tømremester Jørgen Holm og hustru
Elisa F. Hansens Mindelegat
Radiumstationens forskningsfond
Else og Mogens Wedellborgs Fond
Læge frøken K Rasmussens mindelegat
Astrid Thaysens legat for lægevidenskabelig
grundforskning

Samarbejder:

Jan Alsner
Tine Bisballe Nyeng
Ditte Sloth Møller
Lone Hoffmann
Ebbe Lorenzen
Jens Overgaard
DBCG Radiotherapy Committee
Co-authors of the studie