

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE
in Zusammenarbeit mit dem St. Elisabeth-Krankenhaus
Leipzig und dem Klinikum St. Georg

Webcast:
4. Leipziger Post-SABCS

Neues zur Behandlung des Mammakarzinoms

Mittwoch, 20. Januar 2021

16:30 – 19:30 Uhr

www.ukl-live.de/gynaekologie



Neues zur lokoregionären Therapie

Strahlentherapie

Dr. med. Kathrin Hering

Strahlentherapie Universität Leipzig



Neues zur lokoregionären Therapie – Übersicht

• **BIG 3-07/TROG 07.01**

Randomized phase III study of radiation doses and fractionation in non-low risk DCIS of the breast

• **PRIME 2 randomized trial (Postoperative Radiotherapy In Minimum-risk Elderly):** wide local excision and adjuvant hormonal therapy +/- whole breast irradiation in women ≥65 years with early invasive breast cancer: 10 year results

• Identifying patients whose symptoms are under-recognized during breast radiotherapy: **Comparison of patient and physician reports** of toxicity in a multicenter cohort

BIG 3-07/TROG 07.01

Randomized phase III study of radiation doses and fractionation in non-low risk DCIS of the breast

Chua BH et al. General Session 2

Abstract No. GS2-04





© AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DKG e. V.

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

DCIS Strahlentherapie Statements

- **Strahlentherapie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.** LOE 1a
- **Strahlentherapie reduziert das ipsilaterale Lokalrezidivrisiko (invasiv und nicht-invasiv) um 50 %.** LOE 1a
- **Das Vermeiden eines invasiven Rezidivs ist sehr wahrscheinlich nicht mit einem Überlebensvorteil verbunden.** LOE 2b
- **Der absolute individuelle Benefit der Strahlentherapie ist vom individuellen Lokalrezidivrisiko abhängig.**
- **The number needed to treat (für jedes Auftreten eines In-Brust-Rezidivs) ist 9 (über alle Risikogruppen)**



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2020.1D

DCIS

adjuvante Strahlentherapie

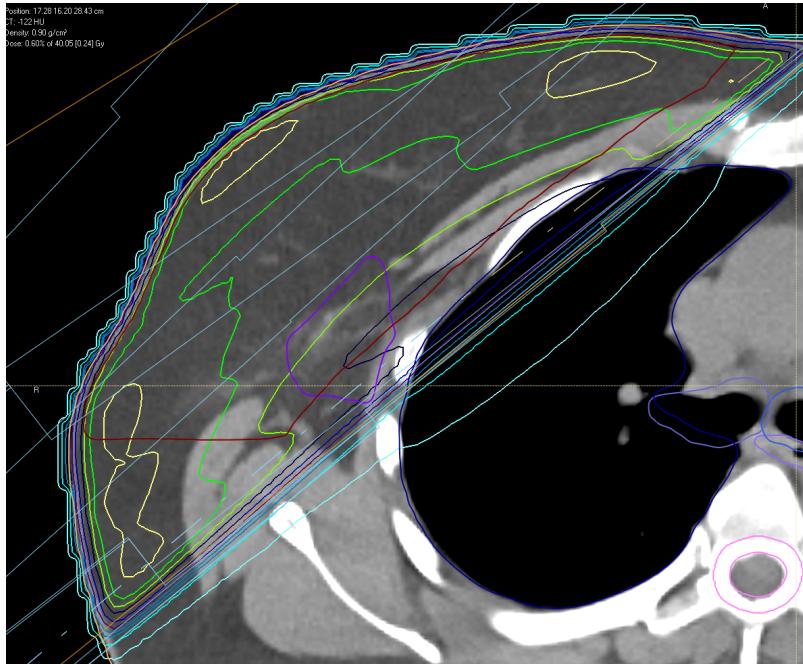
	Oxford	LoE	GR	AGO
Radiotherapie nach:				
▪ Brusterhaltender Operation (BEO) ; (gesamte Brust, WBI)		1a	A	++
▪ Mastektomie		2b	B	--
Sonderformen der Radiotherapie:				
▪ Teilbrustbestrahlung (DCIS < 3 cm)		2a	B	+/-
▪ Hypofraktionierte Radiotherapie		2b	D	+/-*
▪ Boost-RT des Tumorbettes		2b	D	--
▪ Bei Patientinnen unter 45–50 Jahren		2b	C	+/-
▪ Intraoperative Strahlentherapie		2b	C	-

NW und Nachteile der Radiotherapie müssen gegenüber der erreichbaren Risikoreduktion abgewogen werden. Ein Verzicht auf eine Strahlentherapie nach BEO bedeutet ein erhöhtes lokales Rezidivrisiko ohne Einfluss auf das Überleben. Dieses gilt auch für Patientinnen mit günstigen prognostischen Faktoren (low-risk-Subgruppe; Level I-Evidenz): < 2,5 cm, low and intermediate nuclear grade, mammographisch entdeckt

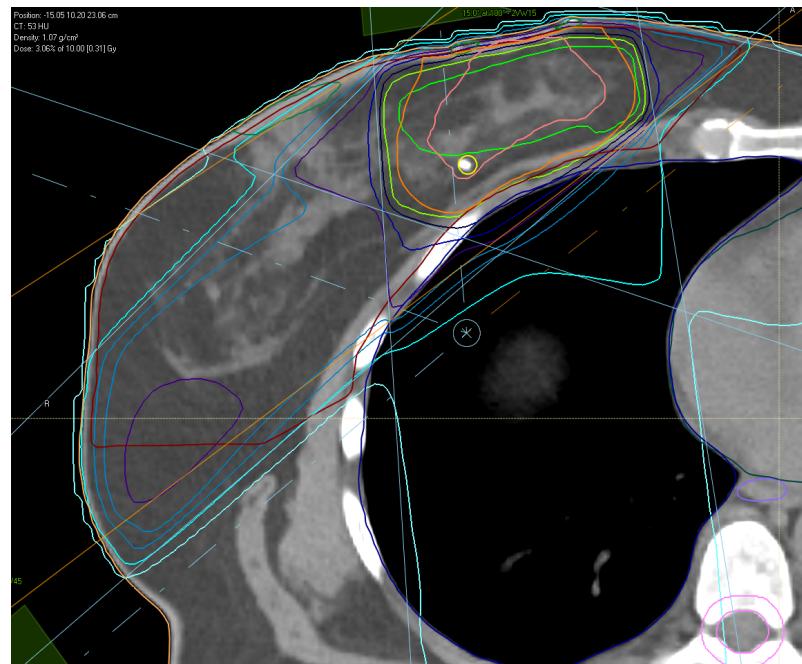
* Analyse im Rahmen laufender Studien

• Eskalation der Strahlendosis auf das Tumorbett (tumor bed boost; TBB) und Hypofraktionierung der Ganzbrustbestrahlung (WBI) bei Patientinnen mit non-low-risk DCIS

• WBI



TBB



BIG 3-07/TROG 07.01 – Studiendesign

- Multizentrische, parallele randomisierte, kontrollierte offene Phase III-Studie; Patientinnen stratifiziert nach Alter (< 50 Jahre; >50 Jahre); Endokrine Therapie (geplant ja/nein), Behandlungszentrum

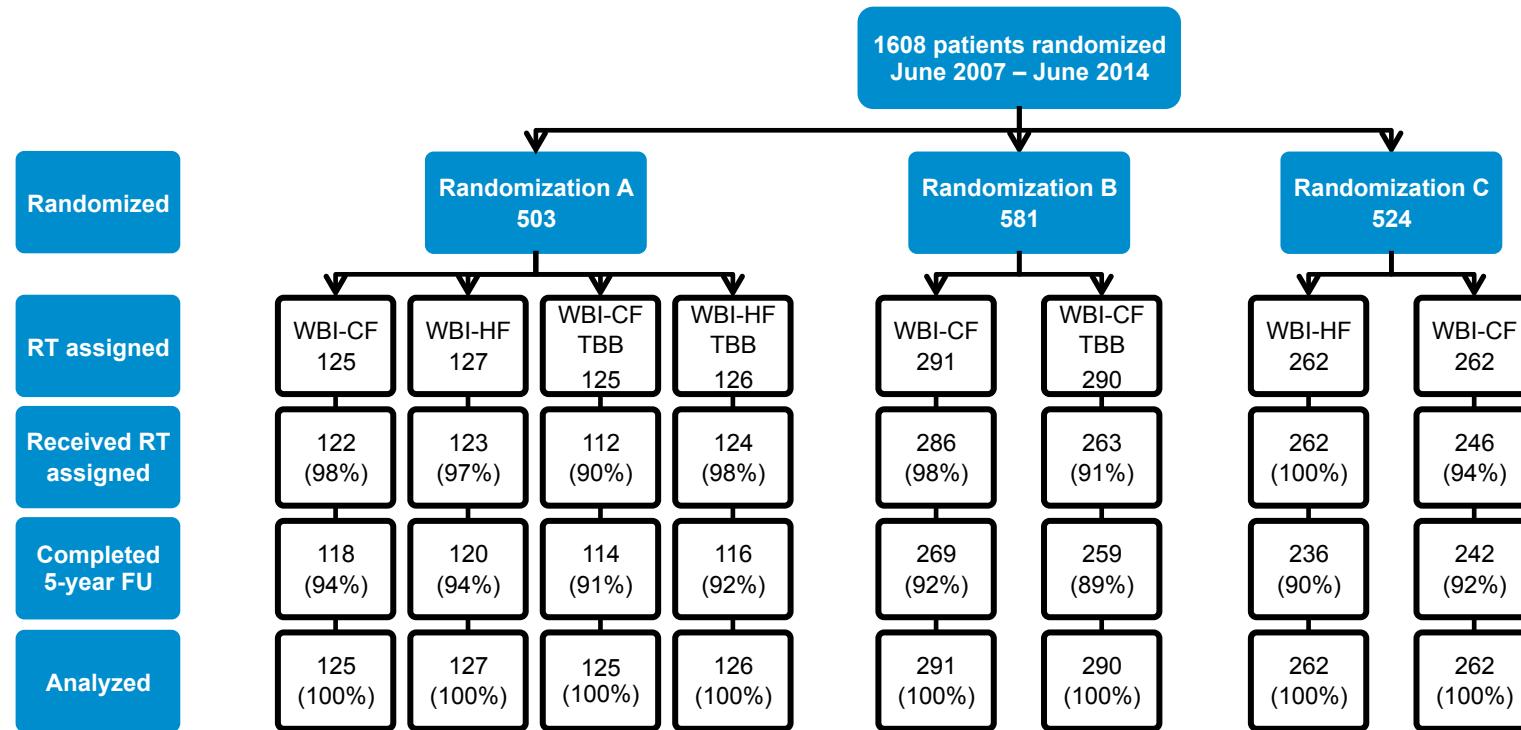
DCIS operiert mit ≥ 1 mm margin **PLUS**

- Alter <50 Jahre **ODER**
- Alter ≥ 50 Jahre **UND** mindestens **1 RISIKOFAKTOR**:
 - Symptomatik
 - Palpabler Tumor
 - Multifokale Erkrankung
 - Microskopische Tumorgröße $\geq 1,5$ cm
 - intermediate or high nuclear grade
 - zentrale Nekrose
 - Komedohistologie

• 1608 Patientinnen (randomisiert Juni 2007 – Juni 2014)

- Kein TBB: 805
- TBB: 803
- Median follow-up: 6,6 Jahre

BIG 3-07/TROG 07.01 – Ergebnisse



WBI-CF: Konventionelle Fraktionierung

WBI-HF: Hypofraktionierte Fraktionierung

TBB: Tumorbett-Boost

BIG 3-07/TROG 07.01 – Randomisierung

Active Comparator: Arm 1 (Standard WB Fractionation) Whole Breast RT alone - Standard fractionation schedule (50GY/25 Fractions/35days)	Radiation: Standard WB fractionation A total dose of 50 Gy in 25 fractions in 2-Gy daily fractions, 5 fractions per week (at least 9 fractions per fortnight). Other Name: Radiation
Experimental: Arm 2 (Shorter WB Fractionation) Whole Breast RT alone - Shorter fractionation schedule (42.5 Gy/16 fractions/22 days)	Radiation: Shorter WB fractionation A total dose of 42.5 Gy in 16 fractions in 2.656-Gy daily fractions, 5 fractions per week (at least 9 fractions per fortnight). Other Name: Radiation
Active Comparator: Arm 3 (Standard WB fractionation+Boost) Whole Breast RT + tumor bed boost - Standard fractionation schedule (50 Gy/25 fractions/35 days; Boost 16 Gy/8 fractions/10 days)	Radiation: Standard WB fractionation+Boost Whole Breast: A total dose of 50 Gy in 25 fractions in 2-Gy daily fractions, 5 fractions per week (at least 9 fractions per fortnight). Tumour bed: A total dose of 10 Gy in 5 fractions in 2-Gy daily fractions, 5 fractions per week. Other Name: Radiation
Experimental: Arm 4 (Shorter WB fractionation + Boost) Whole breast RT + tumour bed boost - Shorter fractionation schedule (42.5 Gy/16 fractions/22 days; Boost 16 Gy/8 fractions/10 days)	Radiation: Shorter WB fractionation + Boost Whole breast: A total dose of 42.5 Gy in 16 fractions in 2.656-Gy daily fractions, 5 fractions per week (at least 9 fractions per fortnight). Tumour bed: A total dose of 10 Gy in 4 fractions in 2.5-Gy daily fractions, 4 fractions per week.

BIG 3-07/TROG 07.01 – Fraktionierung

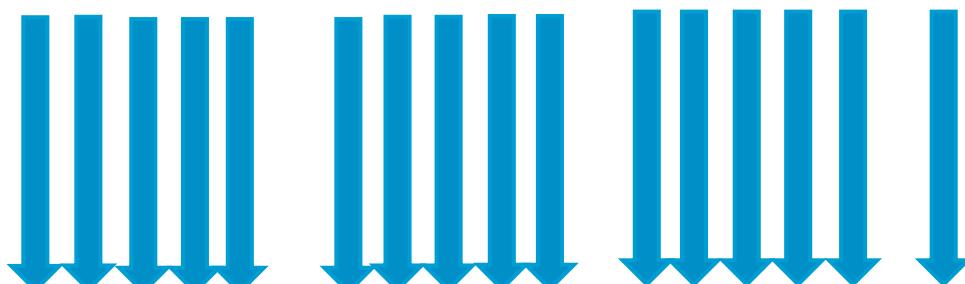
Konventionelle Fraktionierung

Einzeldosis: 2,0 Gy / 50 Gy (25 Fraktionen)



Hypofraktionierte Fraktionierung

Einzeldosis 2,656 Gy / 42,5 Gy (16 Fraktionen)

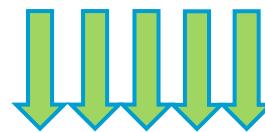


+/- Tumorbett Boost (TBB)

Einzeldosis 2,0 Gy / 10 oder 16 Gy (5 oder 8 Fraktionen)



oder

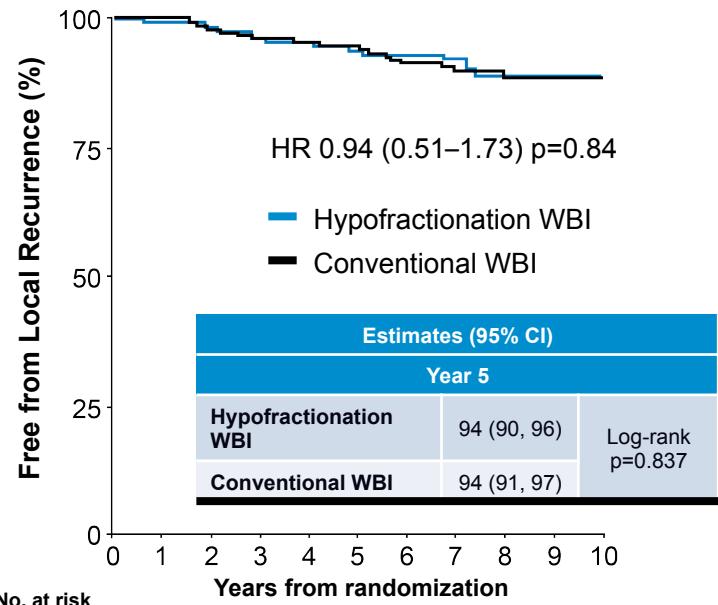


BIG 3-07/TROG 07.01 – Ergebnisse / Charakteristika

	TBB All		WBI fractionation Randomization A		WBI fractionation All	
	No TBB N=805	TBB N=803	50.0 Gy N=250	42.5 Gy N=253	50.0 Gy N=831	42.5 Gy N=877
Age ≥50 (%)	83	84	83	83	82	85
Asymptomatic (%)	84	83	88	88	80	86
Unifocal lesion (%)	92	92	89	92	91	93
Tumor size ≤20 mm (%)	63	63	64	63	60	66
Margin median (mm)	5	5	5	5	5	5
Margin ≥2 mm (%)	51	52	55	58	51	51
High grade/necrosis (%)	75	71	74	70	72	75
Sentinel node biopsy (%)	22	21	19	21	24	19
Endocrine therapy (%)	13	13	10	10	9	18

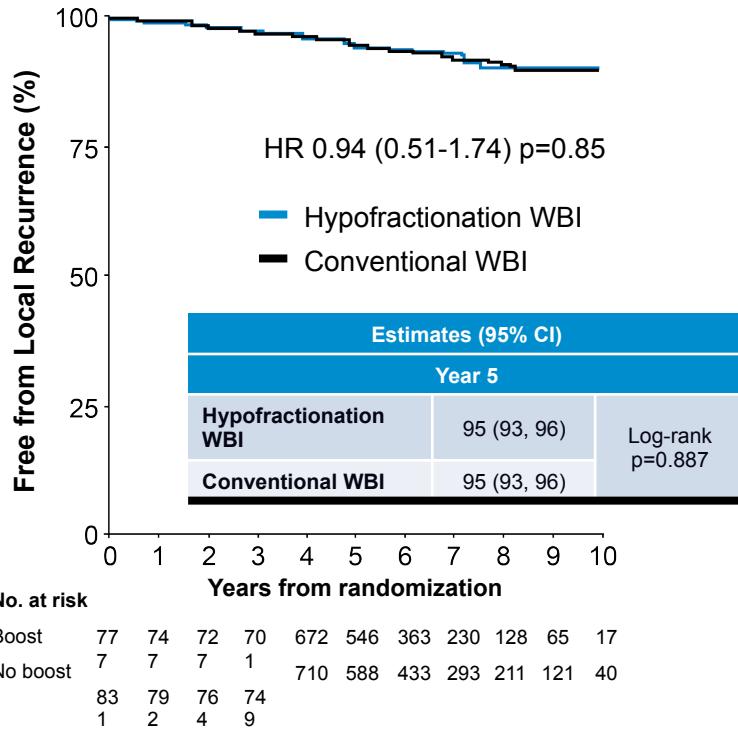
BIG 3-07/TROG 07.01 – Ergebnisse / WBI

Randomization A patients



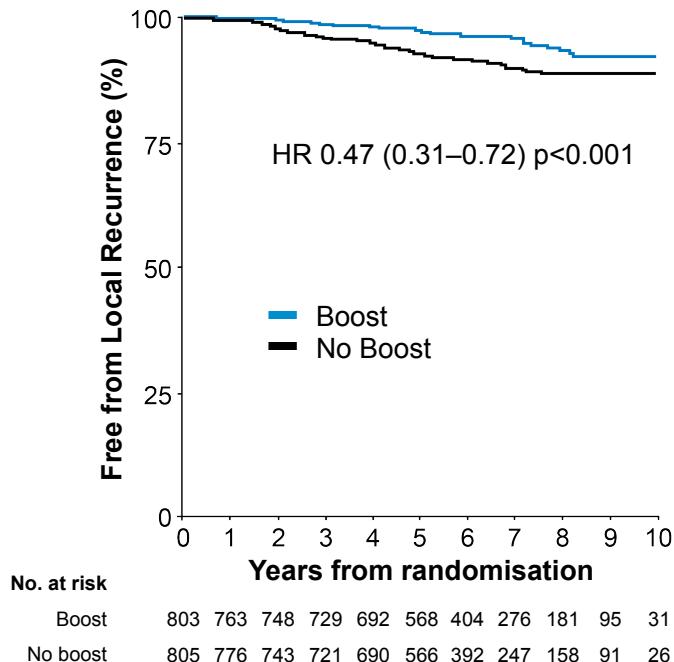
Boost	253	242	238	231	223	199	148	107	73	49	17
No boost	250	238	232	226	217	194	152	105	81	53	17

All randomized patients



Boost	77	74	72	70	672	546	363	230	128	65	17
No boost	7	7	7	1	710	588	433	293	211	121	40
	83	79	76	74	1	2	4	9			

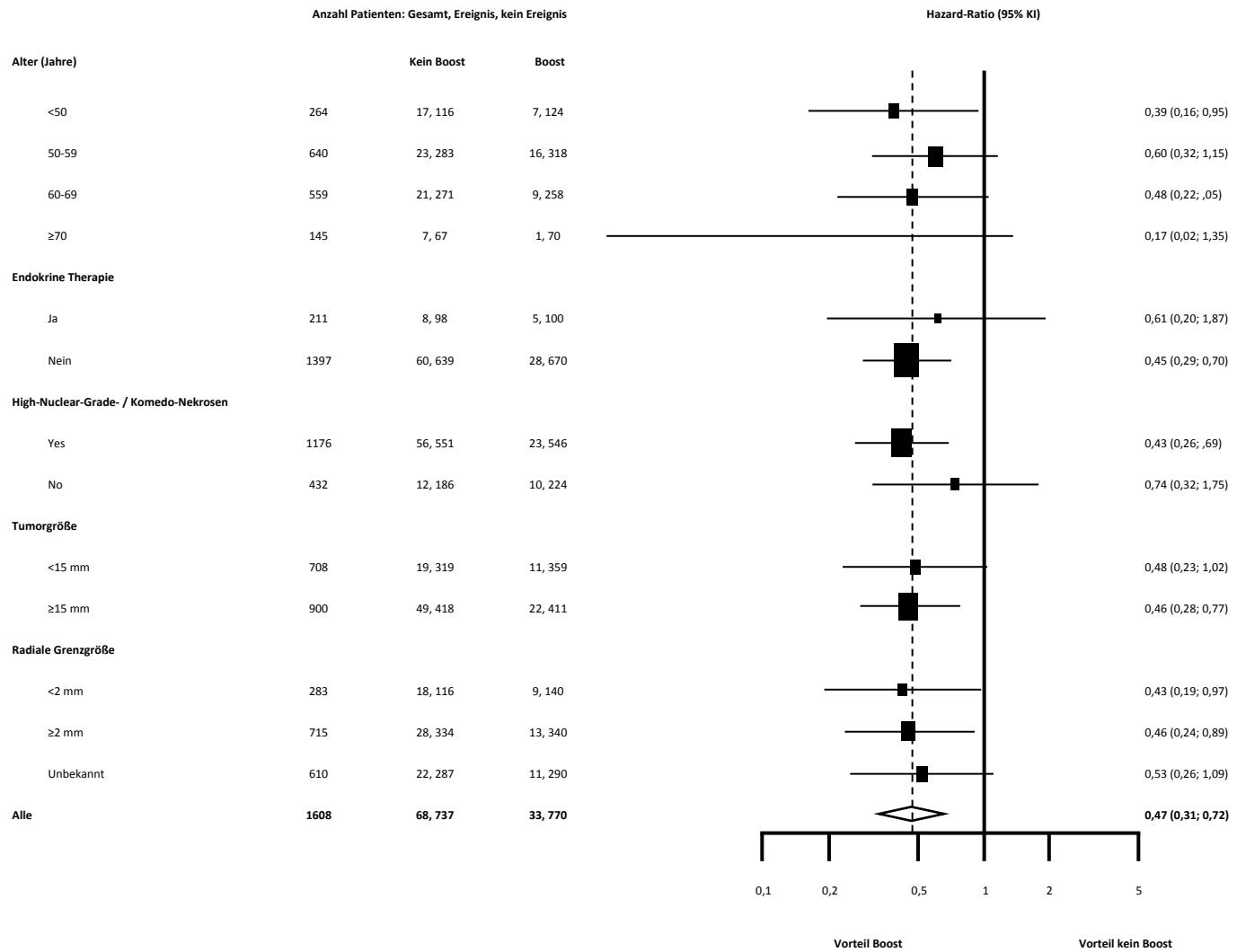
BIG 3-07/TROG 07.01 – Ergebnisse / Lokalrezidiv WBI+/-TBB



Estimates (95% CI)		
Year 5		
Boost	97 (96, 98)	Log-rank p=<0.001
No boost	93 (91, 94)	

Invasive LR	
Boost	45%
No boost	44%

BIG 3-07/TROG 07.01 – Ergebnisse / TBB



BIG 3-07/TROG 07.01 – Ergebnisse / Toxizität

Grade	No TBB (N=805)			TBB (N=803)			p
	2	3	4	2	3	4	
Acute							
Fatigue	112	7	0	131	11	1	0.25
Radiation dermatitis	227	8	0	338	23	1	0.006
Breast pain	90	8	0	116	10	1	0.49
Pneumonitis	0	1	0	1	1	0	>0.99
Late							
Breast Pain	67	10	0	102	12	2	0.003
Induration or fibrosis	44	5	-	99	11	-	<0.0001
Telangiectasia	4	3	0	16	4	0	0.02
Pneumonitis	2	0	0	6	1	0	0.12
Cardiac	0	1	0	1	0	3	0.21
Second malignancy	-	2	2	-	0	0	>0.99

BIG 3-07/TROG 07.01 – Zusammenfassung

- ☛ Langzeit follow-up abwarten
- ☛ **Kein Unterschied zwischen hypofraktionierter und normfraktionierter Bestrahlung**
 - Lokalrisiko (HR 0,94; p=0,85)
 - Rezidivrisiko (HR 0,79; p=0,37)
- ☛ Bei Patientinnen mit non-low-DCIS wird durch die adjuvante Bestrahlung **mit Tumorbett-Boost**
 - Lokalrezidivrisiko signifikant gesenkt (HR 0,47; p<0,001)
 - Rezidivriskio signifikant gesenkt (HR 0,63; p=0,004)
 - Brustschmerzen (p=0,003) und Fibrose erhöht (p=0,0001)



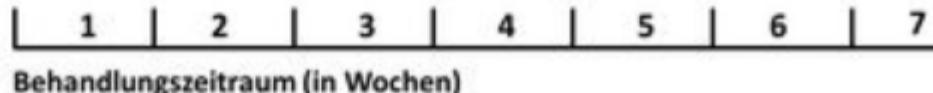
Personalisierte Therapie: Biomarker

Fraktionierung (**HYPOSIB-Studie**: invasives Karzinom;
abgeschlossene Rekrutierung 2019; follow-up 2023)

Standardbestrahlung:
Fraktionierte Bestrahlung
mit sequentiellem Boost



HYPOSIB-Studie:
Hypofraktionierte Bestrahlung
mit simultanem Boost



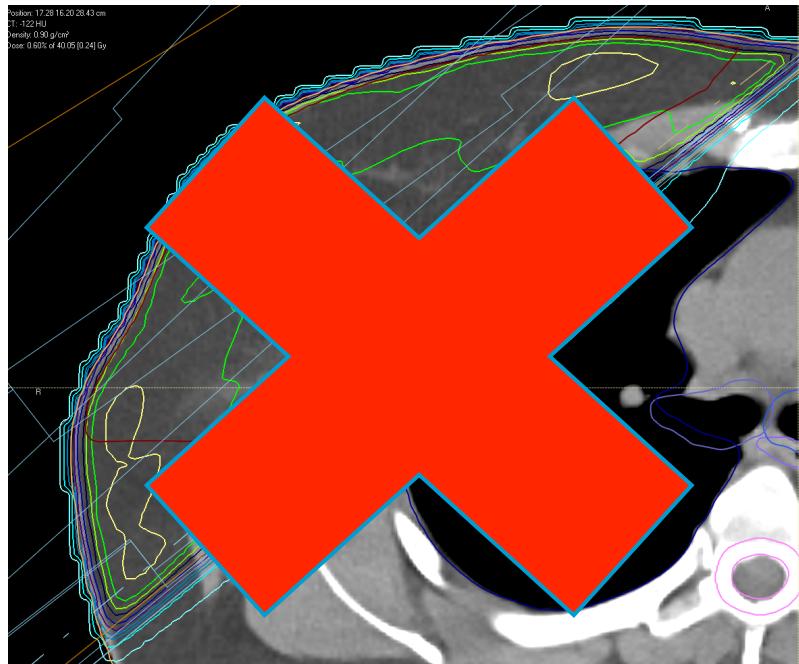
PRIME 2 randomized trial (Postoperative Radiotherapy In Minimum-risk Elderly): wide local excision and adjuvant hormonal therapy +/- whole breast irradiation in women ≥ 65 years with early invasive breast cancer: 10 year results

Kunkler IH et al. General Session 2

Abstract No. GS2-03



• **De-Eskalation** der Strahlentherapie: Verzicht auf adjuvante Ganzbrustbestrahlung (WBI) bei älteren Patientinnen mit niedrig-risiko frühen Mammakarzinom





© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Radiotherapie (RT) nach brusterhaltenden Operationen (BEO; invasive Karzinome)

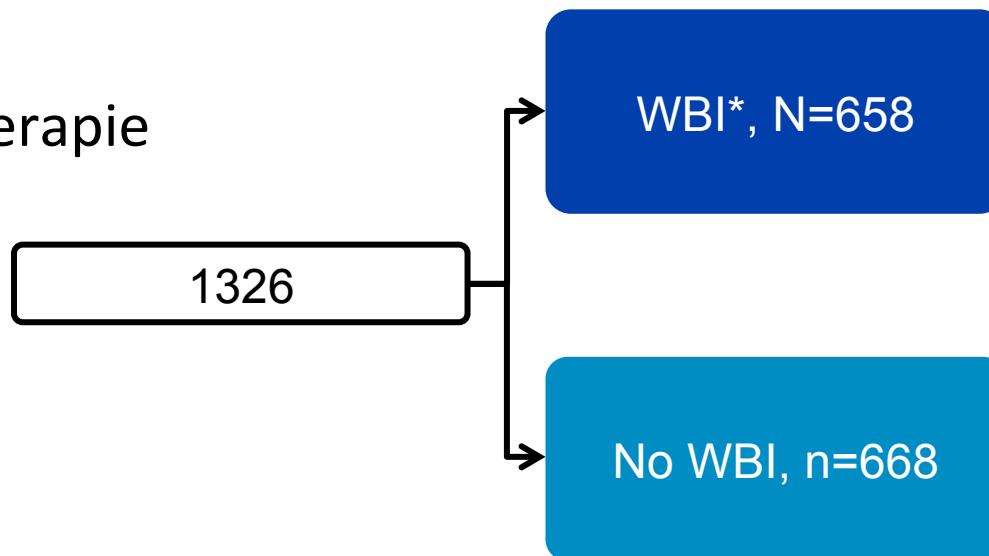
- Bestrahlung der operierten Brust
- Hypofraktionierung RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)
- Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen)
- Bei Lebenserwartung <10 Jahre und pT1, pN0, R0, HR/PR positiv, HER2-negativ, endokriner adjuvanter Therapie (alle Faktoren) kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die RT verzichtet werden.

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Bestrahlung der operierten Brust	1a	A	++
▪ Hypofraktionierung RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)	1a	A	++
▪ Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen)	1a	B	+
▪ Bei Lebenserwartung <10 Jahre und pT1, pN0, R0, HR/PR positiv, HER2-negativ, endokriner adjuvanter Therapie (alle Faktoren) kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die RT verzichtet werden.	1a	B	+

PRIME 2 – Studiendesign / Population

Patientinnen operiert

- Alter ≥ 65 Jahre
- Tumorgröße $< 3\text{cm}$
- pN0
- HR +
- Endokrine Therapie

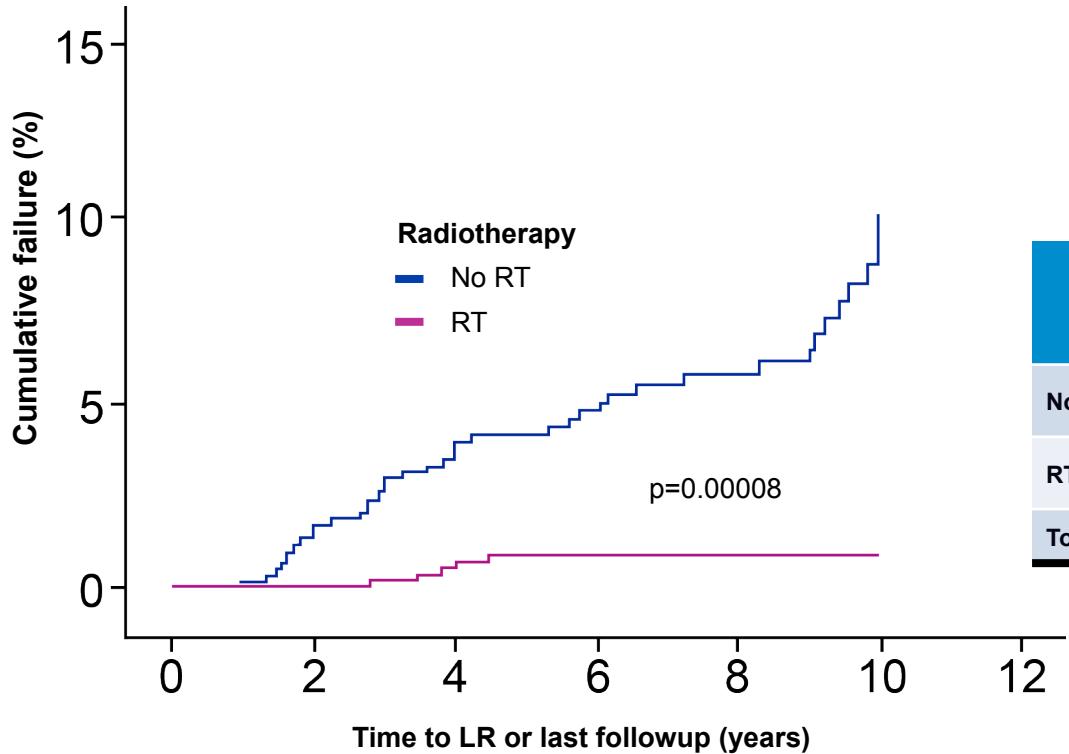


*Konventionelle oder Hypofraktionierte Ganzbrustbestrahlung (WBI)

PRIME 2 – Ergebnisse / Population

		No Radiotherapy (n=668)	Radiotherapy (n=658)
Age Mean (SD)		71.12 (4.96)	70.78 (4.74)
Tumor size N (%)	0–10 mm	258 (38.6%)	265 (40.3%)
	10.1–20 mm	326 (48.8%)	319 (48.5%)
	20.1–30 mm	84 (12.6%)	74 (11.2%)
Grade N (%)	1	271 (40.9%)	292 (44.4%)
	2	368 (55.6%)	352 (54.6%)
	3	23 (3.5%)	13 (2.0%)
LVI N (%)	No	631 (95.2%)	628 (95.9%)
	Yes	32 (4.8%)	27 (4.1%)
Pre-operative endocrine therapy N (%)	No	608 (90.9%)	598 (91.7%)
	Yes	60 (9.1%)	54 (8.3%)

PRIME 2 – Ergebnisse / Lokale Kontrolle



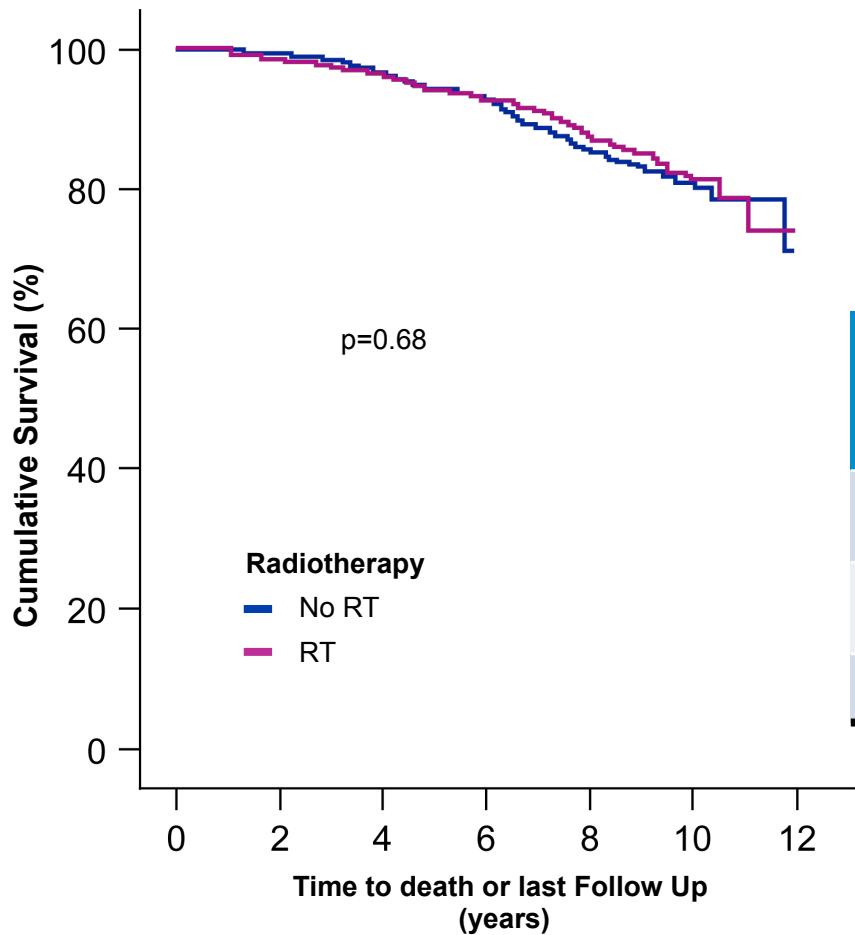
	Local recurrence	10 yr actuarial rate
No RT (n=668)	43	9.8%
RT (n=658)	5	0.9%
Total	48	

PRIME 2 – Ergebnisse

Regional & distant recurrences/contralateral IBC, new cancers and 10 year actuarial rates

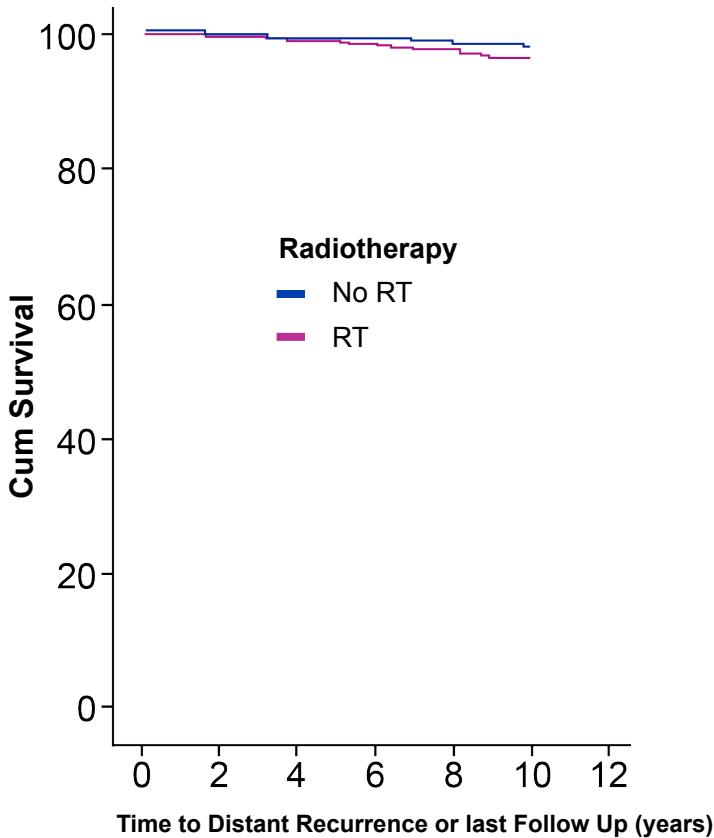
	No RT (n=668)	RT (n=658)	Total (n=1326)
Regionales Rezidiv	13 (2.3%)	3 (0.5%)	16 p=0.014
Fern-Rezidiv	8 (1.9%)	15 (3.6%)	23 p=0.07
Kontralaterales BC	7 (1.2%)	11 (2.2%)	18 p=0.20
Neues (non-breast) Karzinom	49 (10.2%)	40 (8.7%)	89 p=0.41

PRIME 2 – Ergebnisse / Überleben



PRIME 2 – Ergebnisse / Metastasen freies Überleben

Survival Function



	10 year survival rate
No RT	98.1% (96.7, 99.6%)
RT	96.4% (94.5, 98.4%)
p-value	0.28

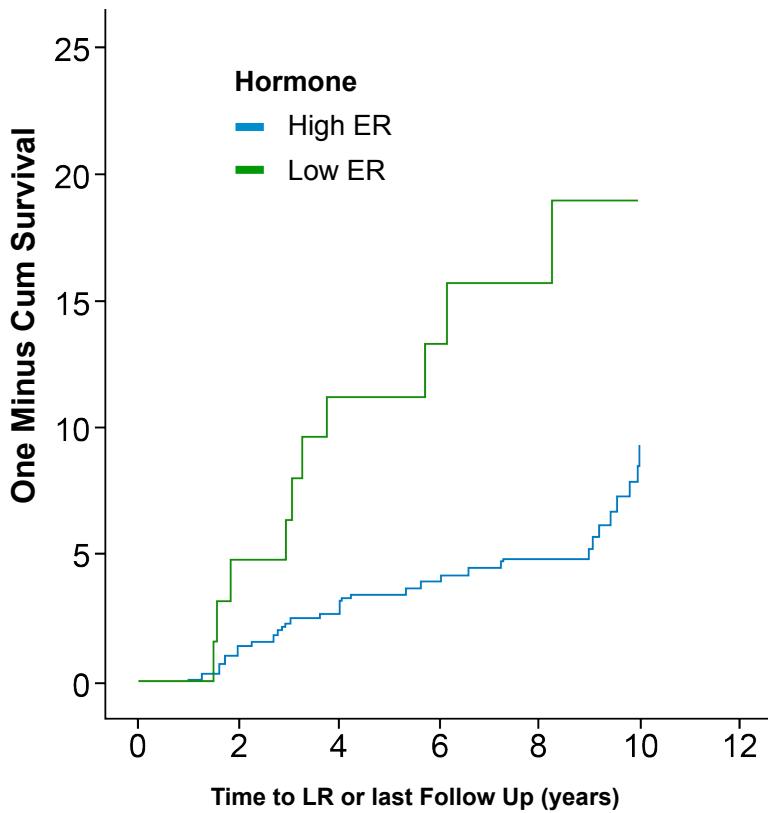
No. at risk	Start	1 year	5 years	10 years
No RT	668	653	515	129
RT	658	637	505	109

PRIME 2 – Ergebnisse / Todesfälle

Cause	No RT (n=668)	RT (n=658)	Total
Cancer	35 (39%)	29 (37%)	64
Of which breast cancer	8 (9%)	3 (4%)	11
Cadiovascular	9 (10%)	14 (18%)	23
Other/unknown	44 (50%)	36 (45)%	80
Total	88	79	167

PRIME 2 – Ergebnisse / LC – ER Status im no-RT Arm

One Minus Survival Function



	10 year failure rate
High ER	9.2% (5.7%, 12.7%)
Low ER	18.8% (6.8, 30.7%)
p-value	0.007

No. at risk	Start	1 year	5 years	10 years
High ER	593	578	444	112
Low ER	65	65	47	9

PRIME 2 – Zusammenfassung

- 🕒 Patientinnen ≥ 65 Jahre mit pT1-2 (< 3cm), pN0, M0, HR+ Mammakarzinom unter adjuvanter endokriner Therapie
 - ohne adjuvante Bestrahlung (WBI) nach 10 Jahren bei **9,8% ipsilaterale Rezidive** auf, im Vergleich zu **0,9%** bei Patientinnen mit Bestrahlung
 - meisten Todesfälle (93,4%) waren nicht auf das Mammakarzinom zurückzuführen
 - Bei Patientinnen mit **pT1-2 (<3 cm)-Tumoren; Grad 1-2** ist es eine vertretbare Option, die postoperative Strahlentherapie auszulassen, da es keinen Hinweis darauf gibt, dass dies das Risiko einer metastasierten Erkrankung erhöht oder einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat

Identifying patients whose symptoms are under-recognized during breast radiotherapy: Comparison of patient and physician reports of toxicity in a multicenter cohort

Jagsi R et al. General Session 3

Abstract No. GS3-07



PRO – Hintergrund

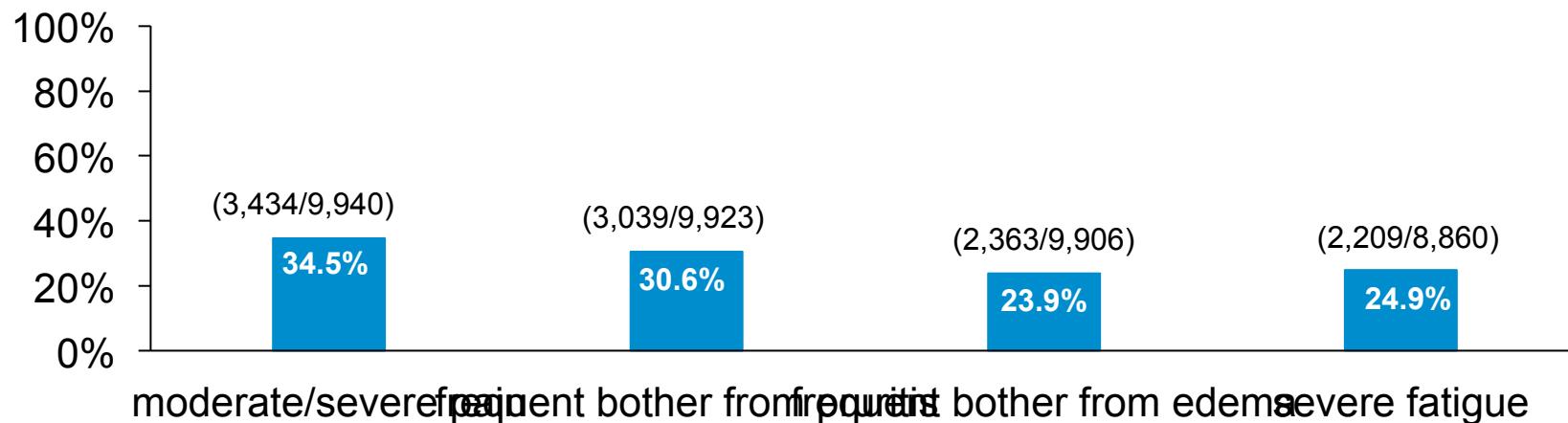
- ☛ CTCAE 5.0 → Klassifikation radiogener Nebenwirkungen
- ☛ Patient Reported Outcome, kurz **PRO**: Outcome, durch Patienten/-innen selbst dokumentiert; subjektive Einschätzung
- ☛ Messung und Erfassung des PRO durch **PROMs** (strukturierter Fragebögen); elektronisch: **ePROs**

PRO – Studiendesign

- 9941 Patientinnen
- CTCAE – PROMs
- Symptome: Schmerz, Juckreiz, Ödeme, Fatigue

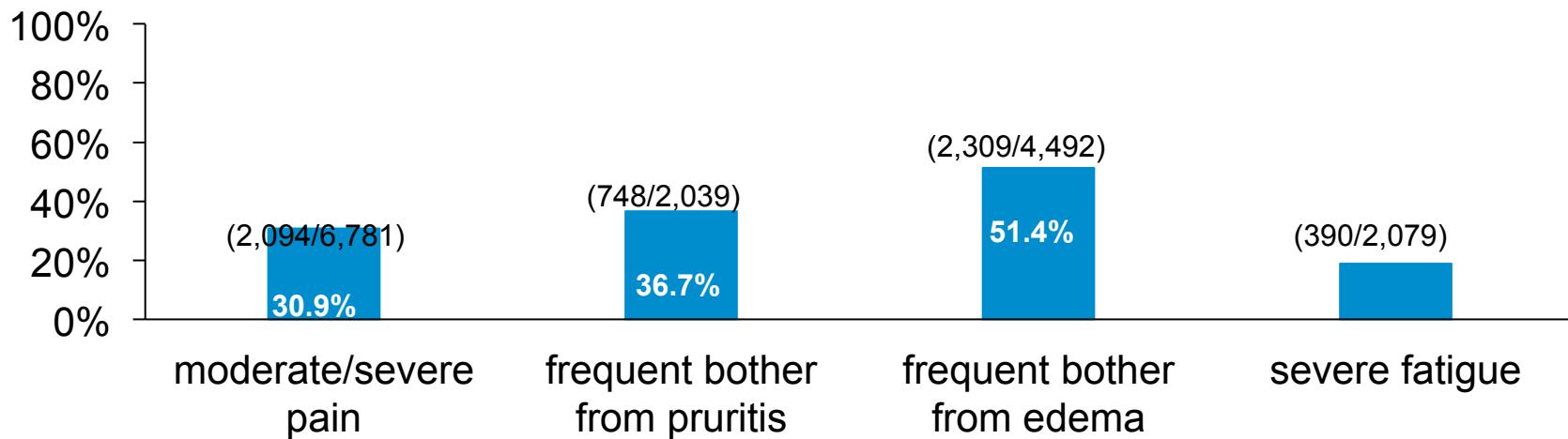
PRO – Ergebnisse

Percentage of Patients Reporting Symptoms (n/N)



PRO – Ergebnisse

Percentage of Observations with Under-Recognized Symptoms (n/N)



Conclusions

- 🕒 PRO sind essentiell in Studien
- 🕒 Strahlentherapeuten (aber wahrscheinlich alle klinisch tätigen Ärzte) nehmen Symptome in einigen Patientengruppen nicht adäquat wahr; in dieser Studie u.a. bei junge Patientinnen

PRO- Beispiel

Comparative Study

> Breast Cancer Res Treat. 2020 Sep;183(2):391-401.

doi: 10.1007/s10549-020-05781-5. Epub 2020 Jul 10.

Patient-reported acute fatigue in elderly breast cancer patients treated with and without regional nodal radiation

Shagun Misra ^{1 2 3}, Grace Lee ^{1 2}, Yasmin Korzets ^{1 2}, Lisa Wang ^{2 4}, Anthea Lau ^{2 4},
Christine Anne Koch ^{1 2}, Jennifer Croke ^{1 2}, Joelle Helou ^{5 6}

Affiliations + expand

PMID: 32651754 DOI: [10.1007/s10549-020-05781-5](https://doi.org/10.1007/s10549-020-05781-5)

Conclusion: The addition of RNI in elderly BC patients is not associated with a significant worsening of patient-reported fatigue. Predictors of acute fatigue will enable shared decision making between patients and clinicians.

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE
in Zusammenarbeit mit dem St. Elisabeth-Krankenhaus
Leipzig und dem Klinikum St. Georg

Webcast:
4. Leipziger Post-SABCS

Neues zur Behandlung des Mammakarzinoms

Mittwoch, 20. Januar 2021
16:30 – 19:30 Uhr
www.ukl-live.de/gynaekologie

Was ändert sich?

- Hypofraktionierung
**beim DCIS bei
selektionierten
Patientinnen**

- Verzicht auf adjuvante
Bestrahlung
**bei
selektionierten älteren
Patientinnen**



KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE
in Zusammenarbeit mit dem St. Elisabeth-Krankenhaus
Leipzig und dem Klinikum St. Georg

Webcast:
4. Leipziger Post-SABCS

Neues zur Behandlung des Mammakarzinoms

Mittwoch, 20. Januar 2021

16:30 – 19:30 Uhr

www.ukl-live.de/gynaekologie



Vielen Dank!

