

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

6. Leipziger Post-SABCS

Neues zur Behandlung des Mammakarzinoms

Mittwoch, 18. Januar 2023
16:00 – 20:00 Uhr

Neues zur lokoregionären Therapie

Strahlentherapie

Dr. med. Kathrin Hering

Strahlentherapie Universität Leipzig



Neues zur lokoregionären Therapie – Übersicht

ACOSOG Z11102 (ALLIANCE) Trial Boughey et al.

Einfluss der brusterhaltenden Therapie auf die Lokalrezidivrate bei Patientinnen mit multiplen ipsilateralen Brustkrebs (MIBC)

POLAR Sjöström et al.

(**p**rofile for the **o**mission of **l**ocal **a**djuvant **r**adiotherapy) –
Metaanalyse von drei randomisiert kontrollierten Trials zur
brusterhaltenden Operation \pm Radiotherapie : Validierung eines
Profils für den Verzicht auf eine lokale adjuvante Radiotherapie

- ☛ **MIBC (multiple ipsilateral breast cancer) 10 - 24%** Winters et al., Systematic review of the impact of breast-conserving surgery on cancer outcomes of multiple ipsilateral breast cancers, BJS Open 2018
- ☛ **ist oft assoziiert mit Lymphknotenmetastasen und korreliert mit einem schlechteren DFS** Chu et al., The Prognostic Impact of Synchronous Ipsilateral Multiple Breast Cancer: Survival Outcomes according to the Eighth American Joint Committee on Cancer Staging and Molecular Subtype, Journal of Pathology and Translational Medicine 2018
- ☛ **Klinisches Outcome nach BCS vs. Mastektomie: verfügbare Studien sind moderate Qualität, historisch, limitiert im follow-up, biased case selection** Winters et al., Systematic review of the impact of breast-conserving surgery on cancer outcomes of multiple ipsilateral breast cancers, BJS Open 2018

Brusterhaltende Operation (BEO) ohne neoadjuvante Therapie



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Multifokalität / Multizentrität
(Voraussetzung: R0-Resektion aller Herde)**

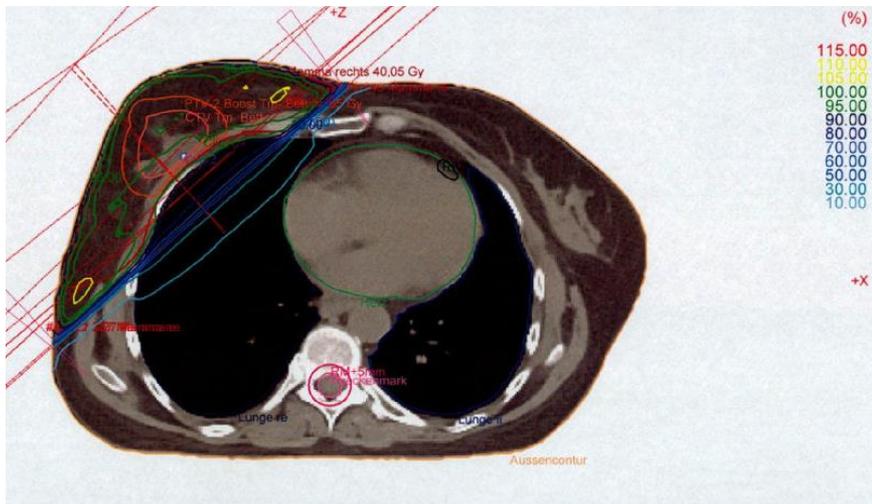
Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	+

ACOSOG Z11102 (ALLIANCE) Trial

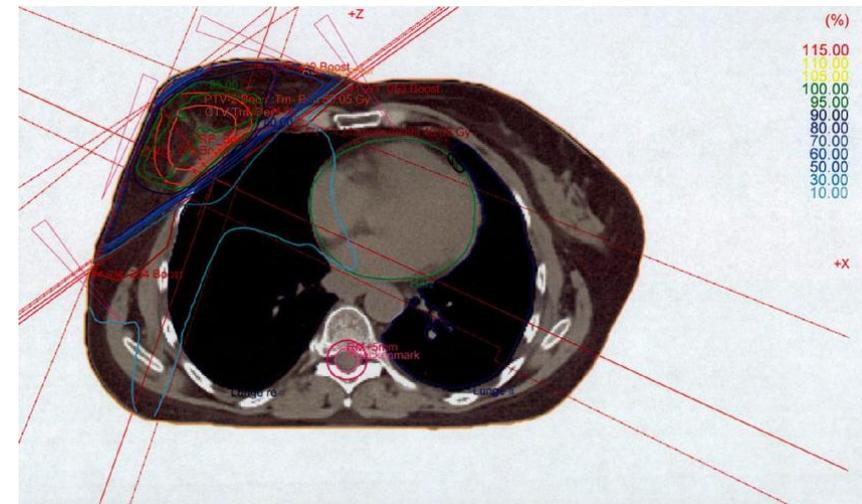
“biased” Case report

- ☞ Bifokales mäßig differenziertes invasiv-lobuläres Mammakarzinom (G2) rechts oben außen
- ☞ TNM (2017): pT2(2) pN0 (0/2sn) (3+2+1) L0 V0 R0; Luminal A
- ☞ HR:+, Her-2-neu: negativ, Proliferationsrate (Ki67):1%
- ☞ Segmentektomie und SLNB; max. Tumorgröße: 33mm und 9mm
- ☞ Endokrine Therapie: Letrozol
- ☞ Adjuvante Strahlentherapie: Hypofraktionierung WBI (Einzeldosis 2,67 Gy; Gesamtdosis 40,05 Gy), sequentiellen Boost Tumorbett rechts oben außen (2,0 Gy bis 10 Gy)

WBI



Tumorbett



ACOSOG Z11102

Studiendesign

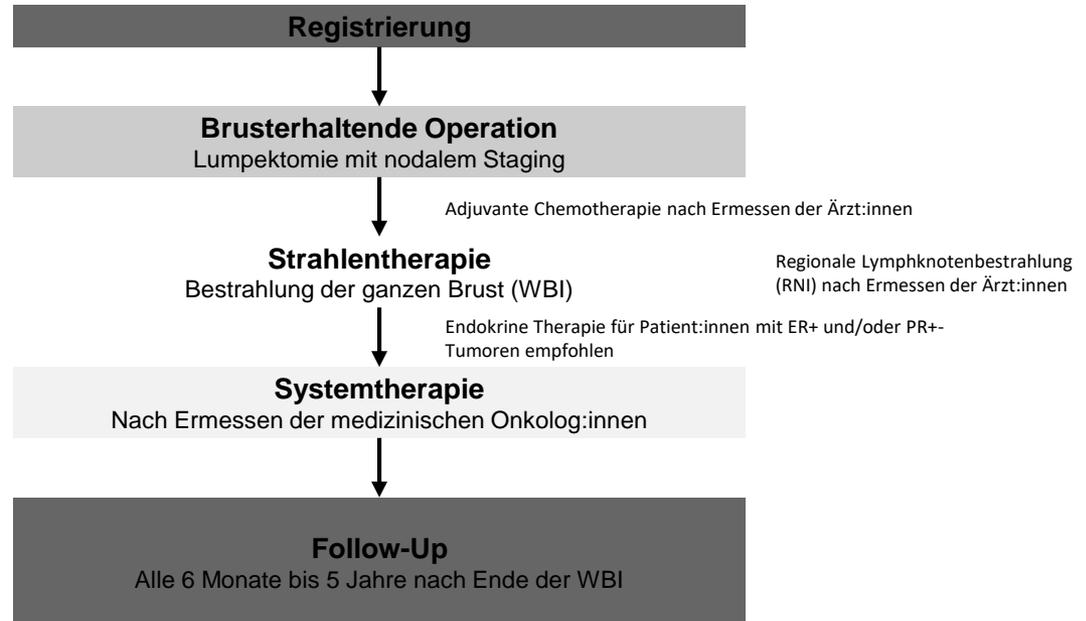
Prospektive einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Brusterhaltung bei Frauen mit zwei oder mehr Läsionen in der Brust*

Einschlusskriterien:

- Frauen ≥ 40 Jahre
- 2 oder 3 Brustkrebs-Herde
- Mindestens ein invasiver Herd
- ≥ 2 cm normales Gewebe zwischen den Läsionen
- Nicht mehr als 2 Quadranten betroffen
- cN0 oder cN1

Ausschlusskriterien:

- Krankheitsherd > 5 cm in der Bildgebung
- Bilaterales Mammakarzinom
- Früheres ipsilaterales Mammakarzinom
- Bekannte *BRCA1/2*-Mutation
- Neoadjuvante Therapie
- Männer



*Z11102

ACOSOG Z11102

Ergebnisse

Variable	Patientinnenanzahl	5-Jahres LR, % (95% KI)	P-Wert
Anzahl der Krankheitsherde			
Zwei	197	3,3 (1,5; 7,2)	NE
Drei	7	NE	
Pathologische T-Kategorie			
pT1	157	2,1 (1,0; 6,4)	0,13
pT2-3	47	7,2 (2,4; 20,5)	
Pathologische N-Kategorie			
pN0	158	2,1 (1,0; 6,3)	0,10
pN1-3	44	7,8 (2,6; 22,2)	
Rand			
Negativ (>2 mm)	174	2,5 (1,0; 6,5)	0,21
Nah (≤2 mm)	30	7,5 (2,0; 26,5)	
Tumorhistologie			
Duktal	165	3,3 (1,4; 7,7)	0,87
Lobulär/Gemischt	39	3,0 (0,5; 19,1)	

Operation

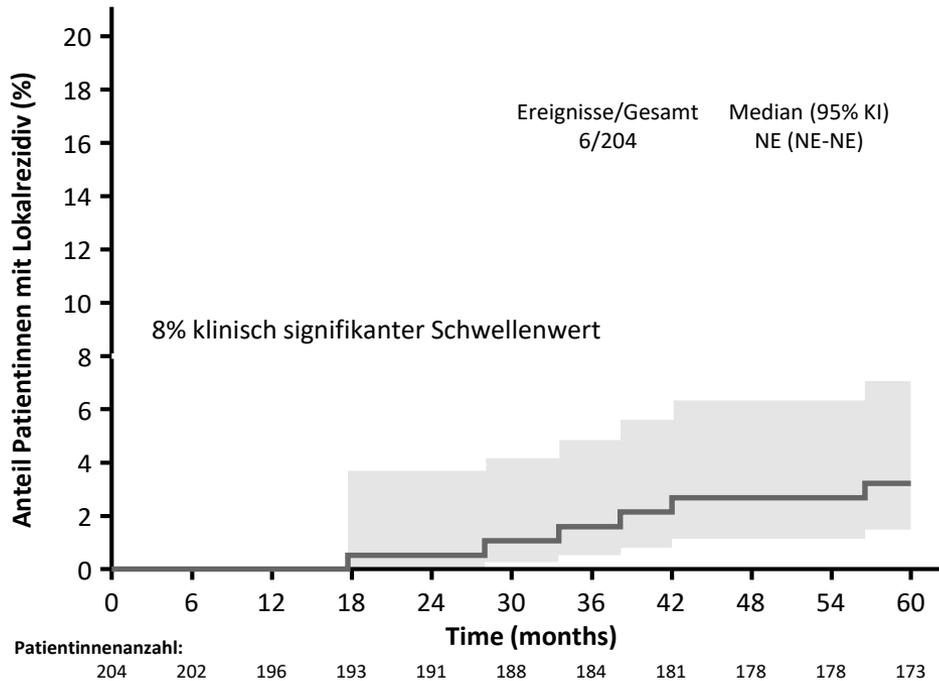
- 134/198 (67,6%) brusterhaltende Operation mit negativen Margin in einer Operation
- 14/198 Patientinnen (7,1%) Konversion zu Mastektomie

Bestrahlung

-  195 (83%) geeignete Patientinnen beendeten die Bestrahlung
-  41 (17%) Patientinnen beendeten nicht die vorgesehene Therapie
- Keine Patientin erhielt eine Mastektomie, weil die Bestrahlung nicht durchgeführt werden konnte

ACOSOG Z11102

Lokalrezidive




 6 von 204 Patientinnen entwickelten ein Lokalrezidiv:

- 4 ipsilaterale Brust
- 1 Haut
- 1 Brustwand

Geschätzte kumulative Inzidenz von Lokalrezidiven nach 5 Jahren von 3,1% (95 % KI: 1,3; 6,4)

NE, nicht auswertbar.

ACOSOG Z11102

Zusammenfassung

- Bei brusterhaltender MIBC-Operation mit adjuvanter Bestrahlung und Boosts der Lumpektomiestellen besteht eine niedrige Lokalrezidiv-Rate – 3,1 % nach 5 Jahren
 - Untersuchte Population – überwiegend postmenopausal, ER+/HER2–, 2 Herde, Lymphknoten negativ
- Faktoren, die das Lokalrezidiv beeinflussen
 - Präoperatives MRT (um das Ausmaß der Erkrankung zu beurteilen)
 - Adjuvante endokrine Therapie (bei ER+ Mammakarzinom)

Eine brusterhaltende Therapie ist eine angemessene Option beim ipsilateralen Mammakarzinom mit 2-3 Herden

ACOSOG Z11102

Studiendesign

Prospektive einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Brusterhaltung bei Frauen mit zwei oder mehr Läsionen in der Brust*

Einschlusskriterien:

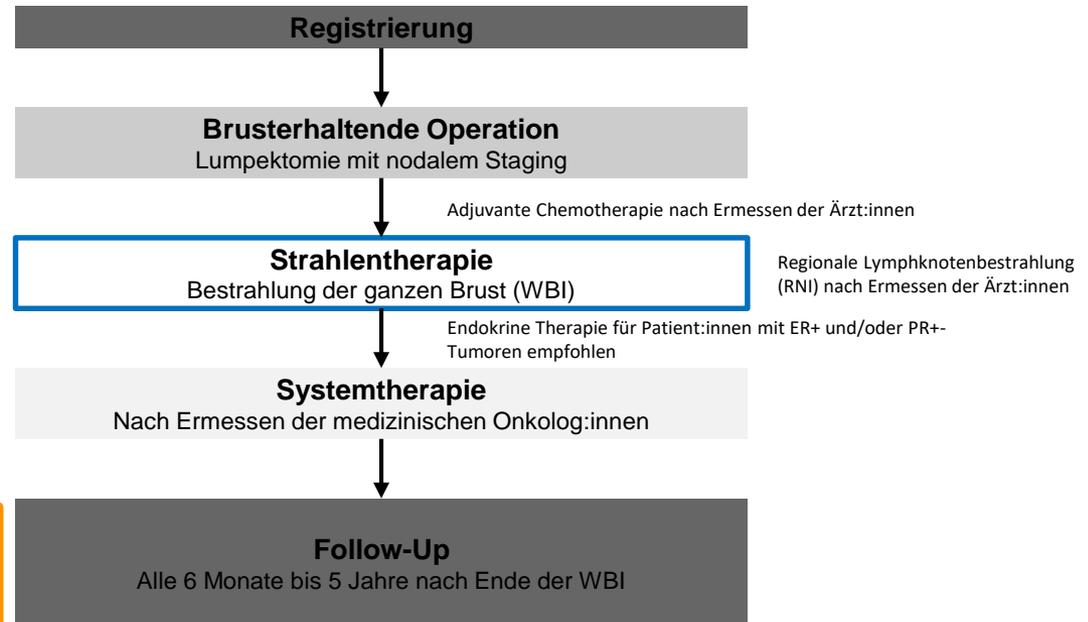
- Frauen ≥ 40 Jahre
- 2 oder 3 Brustkrebs-Herde
- Mindestens ein invasiver Herd
- ≥ 2 cm normales Gewebe zwischen den Läsionen
- Nicht mehr als 2 Quadranten betroffen
- cN0 oder cN1

Ausschlusskriterien:

- Krankheitsherd > 5 cm in der Bildgebung
- Bilaterales Mammakarzinom
- Früheres ipsilaterales Mammakarzinom
- Bekannte *BRCA1/2*-Mutation
- Neoadjuvante Therapie
- Männer

Strahlentherapeutische Kontrolle

- 144/154 (95%): keine Modifikation
- 7/154 (4%): Modifikation notwendig und erfolgt
- 1/154: Modifikation notwendig aber nicht erfolgt



*Z11102

- ☛ **Zielvolumen:** Adjuvante WBI (whole breast irradiation) + Boost (Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) contouring consensus definitions)
- ☛ **Fraktionierung:** Normfraktionierung WBI: Einzeldosis 1,8 – 2,0 Gy, Gesamtdosis 45 – 50 Gy (50 Gy, 46 Gy, 45 Gy); sequentieller Boost **für jedes Tumorbett (max. 2 Quadranten)**: Einzeldosis 2,0 Gy, Gesamtdosis 10 – 16 Gy, (10 Gy, 14 Gy, 16 Gy)

Konventionelle Fraktionierung

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



+ alle Tumorbett Boost (seq-TBB)

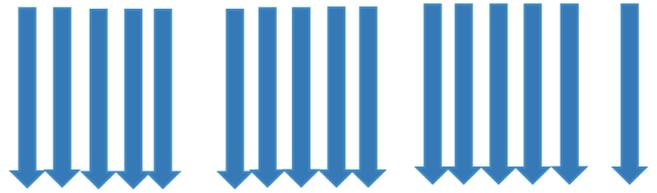
Einzeldosis 2,0 Gy / 10



KEINE HYPOFRAKTIONIERUNG + SEQ. BOOST

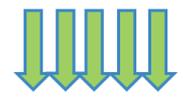
Hypofraktionierte Fraktionierung

Einzel dosis 2,656 Gy / 42,5 Gy (16 Fraktionen)



+/- Tumorbett Boost (TBB)

Einzel dosis 2,0 Gy / 10 Gy



KEIN SIMULTAN-INTEGRIERTER BOOST

Moderate Hypofraktionierung mit SIB: 16 x 2,5 Gy / 3 Gy (ARO-2013-05)



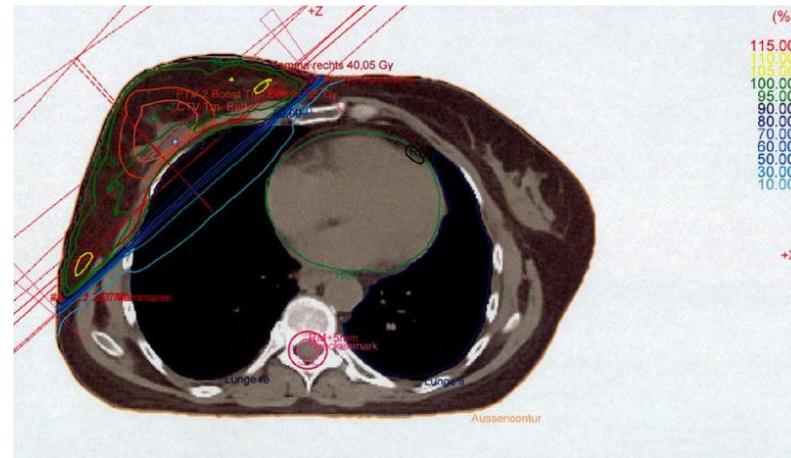
Bestrahlungsplanung

≥90% des PTV (planning target volume) Boost receive ≥90% der verschriebenen Dosis des Boostes

- Höhere boost target coverage (≥95%) wurde nicht verlangt, um das Hochdosisvolumen im Vergleich zum totalen Brustvolumen zu minimieren

- **Nicht mehr als 50% der betroffenen Brust sollten über 60 Gy erhalten**

- Keine adaptive Planung



- ☛ **Brusterhaltende Therapie und adjuvante WBI mit Boost für jedes Tumorbett** ist für die Mehrheit der Patientinnen durchführbar
- ☛ Wenige Patientinnen benötigten eine Konversion zur **Mastektomie**
- ☛ Keine Patientin benötigte eine Mastektomie, da die Bestrahlungsvorgaben nicht eingehalten werden konnten

Neues zur lokoregionären Therapie – Übersicht

☞ ACOSOG Z11102 (ALLIANCE) Trial

Einfluss der brusterhaltenden Therapie auf die Lokalrezidivrate bei Patientinnen mit multiplen ipsilateralen Brustkrebs (MIBC)

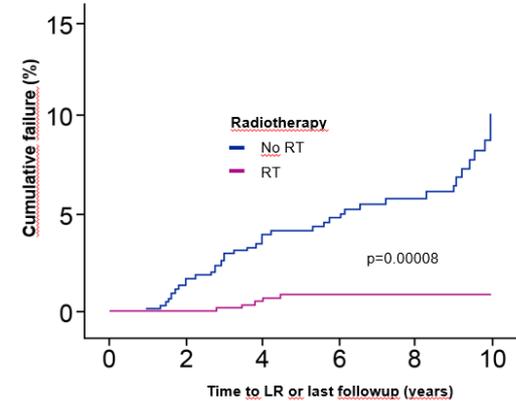
☞ POLAR Sjöström et al.

(**p**rofile for the **o**mission of **l**ocal **a**djuvant **r**adiotherapy) –
Metaanalyse von drei randomisiert kontrollierten Trials zur
brusterhaltenden Operation \pm Radiotherapie : Validierung eines
Profils für den Verzicht auf eine lokale adjuvante Radiotherapie

De-Eskalation bei Patientinnen mit Mammakarzinom und **niedrigem** **Rezidivrisiko**

→ **Verzicht auf adjuvante
Radiotherapie?**

PRIME II (Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer)



Princess Margaret Hospital Trail (PMH)

Tamoxifen with or without Breast Irradiation in Women 50 Years of Age or Older with Early Breast Cancer

Anthony W. Fyles, M.D., David R. McCready, M.D., Lee A. Manchul, M.D., Maureen E. Trudeau, M.D., Patricia Merante, R.N., Melania Pintilie, M.Sc., Lorna M. Weir, M.D., and Ivo A. Olivetto, M.D.

Scottish Trial

ARTICLES | VOLUME 348, ISSUE 9029, P708-713, SEPTEMBER 14, 1996

Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial

Sir A Patrick Forrest, FRCS • Helen J Stewart, FRCR • Dawn Everington, MSc • Robin J Prescott, PhD • Colin S McArdle, FRCS • Adrian N Harnett, FRCR • et al. Show all authors

Published: September 14, 1996 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)

Swedish Trial (SweBCG91RT)

European Journal of Cancer
Volume 67, November 2016, Pages 57-65

Original Research

No breast cancer subgroup can be spared postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery. Fifteen-year results from the Swedish Breast Cancer Group randomised trial, SweBCG 91 RT

F. Killander ^{a, b}, P. Karlsson ^c, H. Anderson ^d, J. Mattsson ^e, E. Holmberg ^f, D. Lundstedt ^g, L. Holmberg ^{g, h}, P. Malmström ^{a, b}

☞ Ob eine Chemotherapie nötig ist, steht in den Genen



Der Gentest Oncotype-DX berücksichtigt 21 Gene.

© psdesign1/Fotolia.com

- Ob eine **adjuvante Radiotherapie** nötig ist, steht in den Genen ?



Der Gentest Oncotype-DX berücksichtigt 21 Gene.

© psdesign1/Fotolia.com

POSTER SESSION ABSTRACTS | FEBRUARY 15 2022

Abstract P3-18-04: Evaluating de-escalation of breast radiation (DEBRA) following lumpectomy for breast conservative treatment of stage 1, hr+, HER2-, RS \leq 18 breast cancer: NRG-BR007 a phase III trial **FREE**

Julia White; Stewart J Anderson; Eleanor ER Harris; Eleftherios P Mamounas; Daniel G Stover; Patricia A Ganz; Reshma Jaggi; Reena S Cecchini; Carmen Bergom; Valerie Theberge; Mahmoud El-Tamer; Rich C Zellars; Dean A Shumway; Guang-Pei Chen; Thomas B Julian; Norman Wolmark



Einschlusskriterien:

- stage 1
- ER and/or PR-positive
- HER2-negative, breast cancer



Der Gentest Oncotype-DX berücksichtigt 21 Gene.
© psdesign1/fotolia.com

RS =/ $<$ 18



**Adjuvante
Radiatio +
endokrine
Therapie**

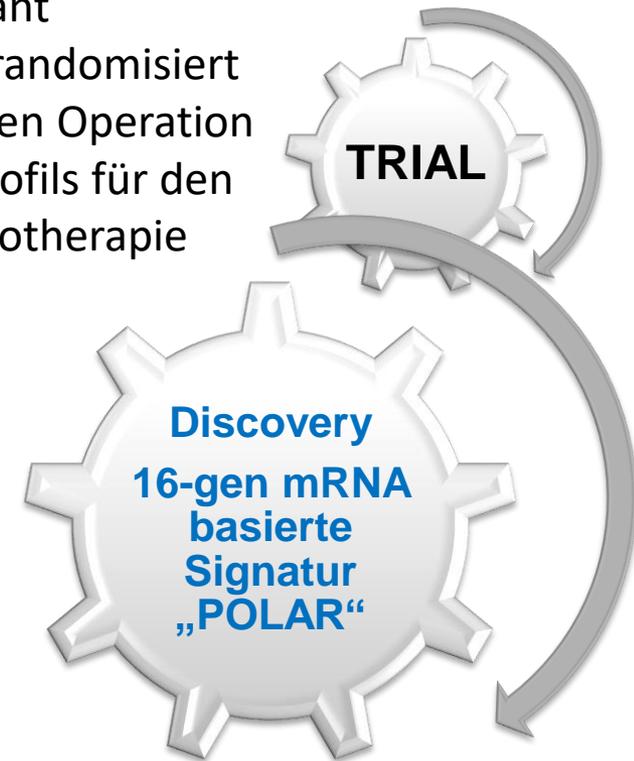


endokrine
Therapie

POLAR Sjöström et al.

(profile for the omission of local adjuvant radiotherapy) – Metaanalyse von drei randomisiert kontrollierten Trials zur brusterhaltenden Operation \pm Radiotherapie : Validierung eines Profils für den Verzicht auf eine lokale adjuvante Radiotherapie

- ☞ SweBCG91-RT
- ☞ training cohort (n=243);
validation cohort (n=354)
- ☞ **16-gen mRNA basierte Signatur (POLAR) basierend auf LRR**



Discovery and validation of a genomic signature to identify women with early-stage invasive breast cancer who may safely omit adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery.

Oncotyp Dx

CANCER RELATED GENES (16) REFERENCE GENES (5)

Proliferation genes: *Ki67; STK15; Survivin; CCNB1 (Cyclin B1); MYBL2*

Invasion genes: *MMP11 (Stromolysin 3); CTSL2 (Cathepsin L2)*

HER2 genes: *GRB2; HER2*

Estrogen genes: *ER; PGR; BCL2; SCUBE2*

Other cancer related genes: *GSTM1; CD68; BAG1*

*ACTB (b-actin)
GAPDH
RPLPO
GUS
TFRC*

Kittaneh, Muaiad & Montero, Alberto & Gluck, Stefan. (2013). Molecular Profiling for Breast Cancer: A Comprehensive Review. Biomarkers in cancer. 5. 61-70. 10.4137/BIC.S9455.

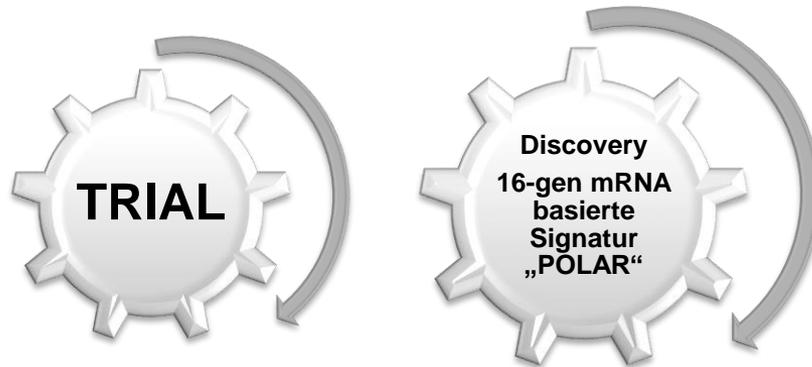


Der Gentest Oncotype-Dx berücksichtigt 21 Gene.
© pathdesign1/fotolia.com

POLAR

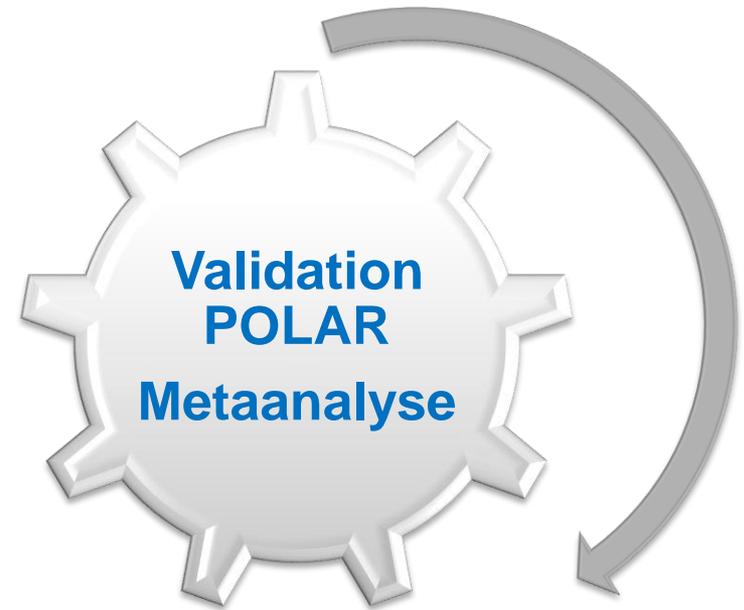
Marker Symbol	Marker Name
AGR2	Anterior Gradient 2, Protein-Disulphid-Isomerase
B4GALT1	Beta-1,4-Galactosyltransferase 1
CLDN7	Claudin 7
EZR	Ezrin
GNG11	G-Protein-Untereinheit Gamma 11
JUN	Jun-Protoonkogen
MMP11	Matrix-Metallopeptidase 11
PKIB	CAMP-abhängiger Proteinkinaseinhibitor Beta
PRPS1	Phosphoribosyl-Pyrophosphat-Synthetase 1
PSMD10	Proteasome-26S-Untereinheit, Non-ATPase 10
SH3BP5	SH3-Domänenbindungsprotein 5
SLC16A3	Solute Carrier Family 16 Member 3
SLC7A11	Solute Carrier Family 7 Member 11
SPP1	Secreted Phosphoprotein 1
TNNT1	Troponin T1, Slow Skeletal Type
UBE2E1	Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 E1

Immunreaktion Proliferation



POLAR Sjöström et al.

(profile for the omission of local adjuvant radiotherapy) – Metaanalyse von drei randomisiert kontrollierten Trials zur brusterhaltenden Operation \pm Radiotherapie : Validierung eines Profils für den Verzicht auf eine lokale adjuvante Radiotherapie



POLAR

Methoden: Klinische Validierung der POLAR-Signatur

Princess Margaret Hospital Trial (PMH)

Scottish Trial

Swedish Trial (SweBCG91RT)

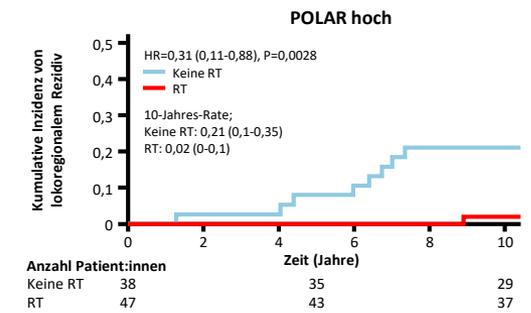
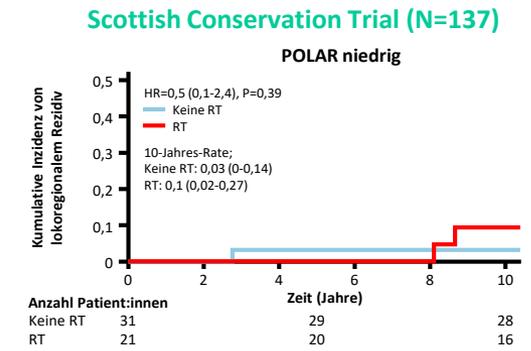
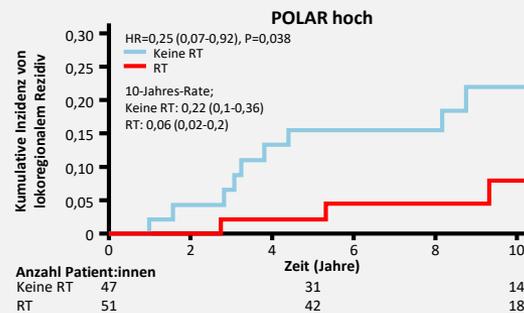
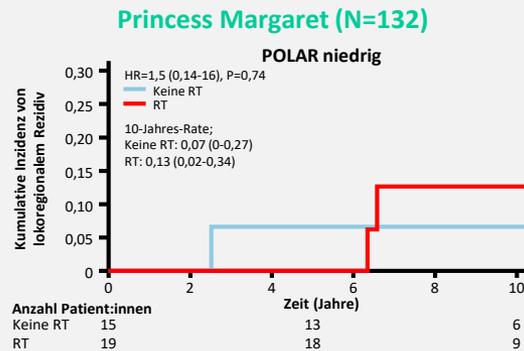
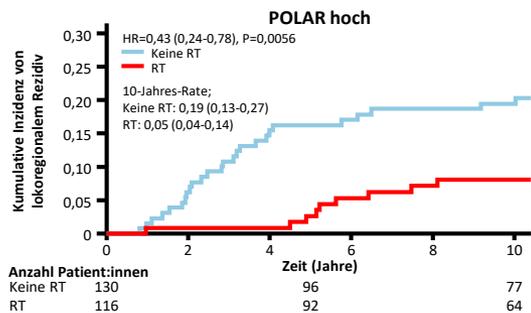
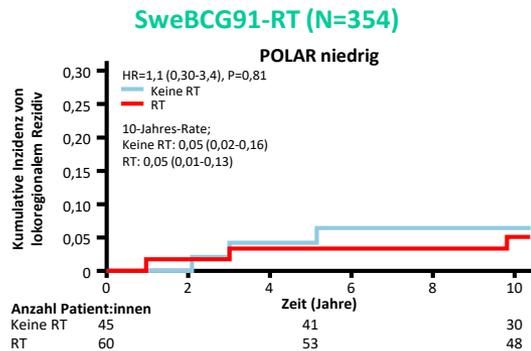


- ☞ Eine klinische Validierung wurde in drei klinischen Studien mit Patient:innen durchgeführt, die für ± Ganzbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation randomisiert wurden
- ☞ Eine **Metaanalyse** auf Patient:innenebene wurde für die Subgruppe der nodal-negativen Patient:innen mit ER-positiven, HER2-negativen Tumoren durchgeführt (**N=623**)

Studie	Land	Rekrutierung	Tumor-Stadium, -größe	Altersbegrenzung	Nodaler Status	Operation	Systemische Therapie	RT
SweBCG91RT ¹ N=1178	Schweden	1991-1997	Stadium I-IIA	Keine	N0	BCS	8% mit HT oder CT	±WBRT 48-54 Gy, 24-27 Fraktionen
Princess Margaret ¹ N=769	Kanada	1992-2000	Stadium I-II, <5 cm	≥50	N0	BCS	100% Tamoxifen 20 mg täglich/5 Jahre	±WBRT 40 Gy, 16 Fraktionen mit Boost
Scottish Conservation Trial ² N=589	Schottland	1985-1991	Stadium I-II, <4 cm	≤70	~18% N+	BCS	Nach Rezeptorstatus; HR+ erhielten Tamoxifen 20 mg täglich/5 Jahre	±WBRT 50 Gy, 20-25 Fraktionen mit Boost

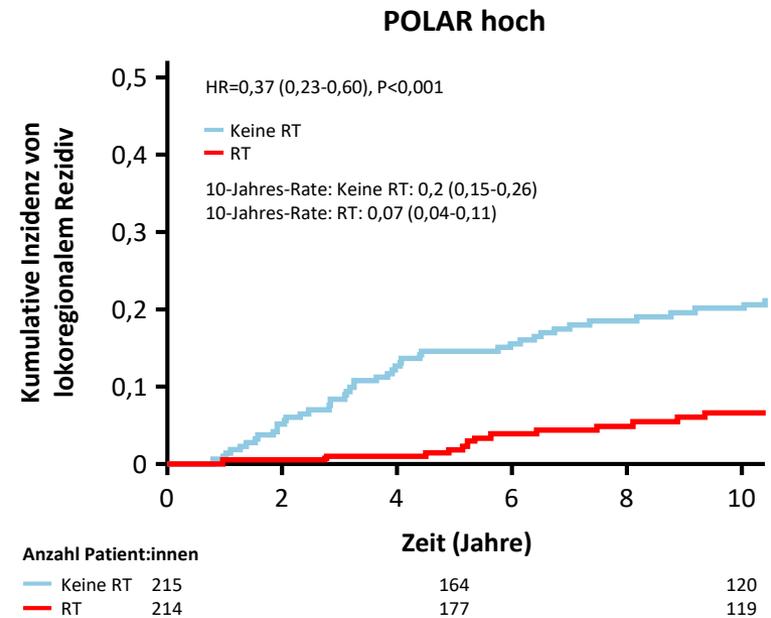
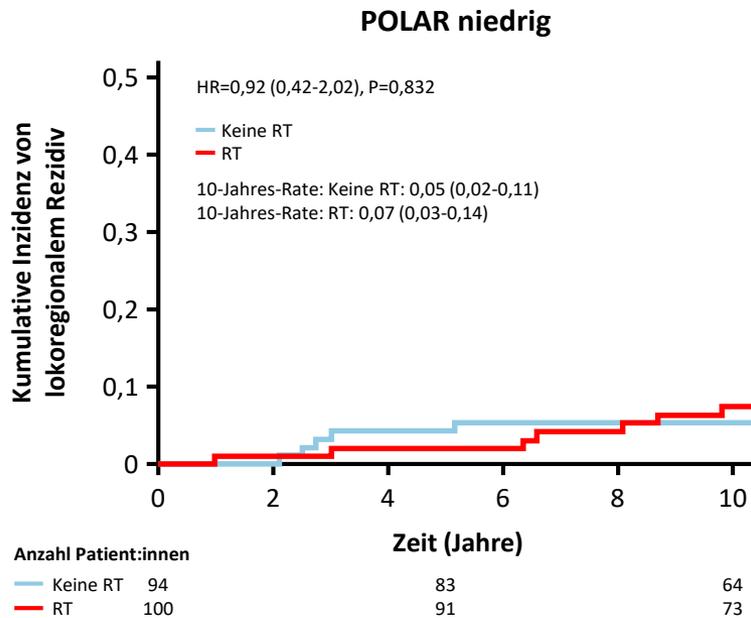
Ergebnisse: Wirksamkeit von RT bei niedrigem vs hohem POLAR-Score

Kumulative Inzidenz von LRR bei niedrigem vs hohem POLAR-Score, stratifiziert nach Behandlungsarm je Studie



Ergebnisse: Wirksamkeit von RT bei niedrigem vs hohem POLAR-Score

Kumulative Inzidenz von LRR bei niedrigem vs hohem POLAR-Score, stratifiziert nach Behandlungsarm (N=623)



- ☛ Oncotyp Dx  POLAR
- ☛ Polar ist der erste **prognostische** genbasierte Test für LRR
- ☛ Polar ist der erste **prädiktiver Faktor**, der für den Nutzen der adjuvanten Radiotherapie positiv war

- ☛ **Mehr Fragen als Antworten:**
 - ☛ - Verzicht auf Radiotherapie?
 - ☛ - Verzicht auf endokrine Therapie? (BASO II Trial, EUROPA)
 - ☛ - Immuntherapie?
 - ☛ -...

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

6. Leipziger Post-SABCS

Neues zur Behandlung des Mammakarzinoms

Mittwoch, 18. Januar 2023
16:00 – 20:00 Uhr

Was ändert sich?

- Brusterhaltende
Therapie bei MIBS bei
selektionierten Patientinnen

- Verzicht auf adjuvante
Bestrahlung bei
selektionierten Patientinnen
zukünftig genbasiert



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

6. Leipziger Post-SABCS

Neues zur Behandlung des Mammakarzinoms

Mittwoch, 18. Januar 2023
16:00 – 20:00 Uhr

Vielen Dank!



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

6. Leipziger Post-SABCS

Neues zur Behandlung des Mammakarzinoms

Mittwoch, 18. Januar 2023
16:00 – 20:00 Uhr

Back-up Folien



ACOSOG Z11102 (ALLIANCE) Trial Ergebnisse - Kosmetik

Höheres **absolutes Boostvolumen** ist assoziiert mit erhöhter Inzidenz von Grad 2 oder höherer Dermatitis (odds ratio, 1.21; 95% confidence interval, 1.04-1.41; $P = .014$)

Höheres **relatives Boostvolumen** (Prozent des ganzen Brustvolumens) war nicht assoziiert mit erhöhter Dermatitis

Weder absolutes noch relatives Boostvolumen scheint einen signifikanten Einfluss auf die gesamte Kosmetik zu haben

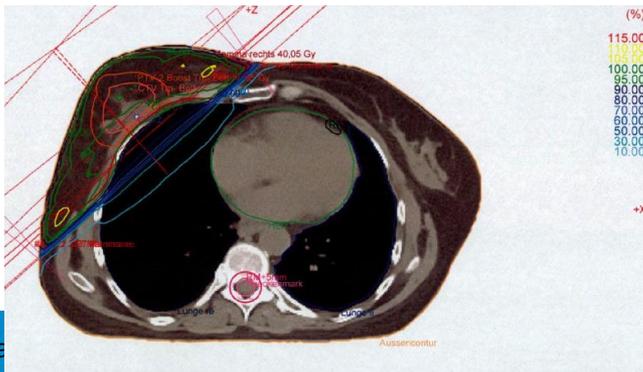


Table 3

Boost volume and dermatitis

	Grade 1 or higher dermatitis		Grade 2 or higher dermatitis		Grade 3 or higher dermatitis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Boost total volume	1.01 (0.86–1.19)	.91	1.21 (1.04–1.41)	.014	1.53 (0.97–2.40)	.067
Boost volume %	1.08 (0.97–1.21)	.15	1.05 (0.95–1.17)	.33	0.85 (0.63–1.14)	.28

*For boost total volume a unit change corresponds to 500 cm³ and for boost volume percentage a unit change corresponds to 5%

Abbreviations: CI = confidence interval; OR = odds ratio.

Table 4

Boost absolute volume (cm³), relative boost volume (%), high tangents, and association with cosmesis over time

	Boost total volume		p	Boost volume %		p	High tangents		
	Low	High		Low	High		Yes n	No n =	p
	(≤1000) n	(>1000) n		(≤25%) n	(>25%) n				
	= 71	= 87		= 37	= 104		= 51	89	
BreastQ score:									
Satisfaction with breast									
Mean AUC	226.4	216.2	0.19	227.9	217.6	0.29	213.9	226.5	0.12
BreastQ score: Adverse effects of radiation									
Mean AUC	271.6	254.9	0.015	265.7	260.9	0.60	257.5	264.9	0.36
BreastQ Score: Physical well-being									
Mean AUC	228.3	215.0	0.18	233.7	213.8	0.091	211.6	222.4	0.30
Patient breast cosmesis score									
Mean AUC	5.42	5.86	0.19	5.58	5.83	0.55	5.94	5.43	0.18