



AGO Organkommission “Mamma”



State of the Art Meeting

**Primäre und fortgeschrittene
Mammakarzinome**

Gravenbruch, 5.-6. Mai 2006

Adjuvante Strahlentherapie (RT)

PD Dr. med. Souchon

Versionen 2002-2006:

Souchon / Seegenschmiedt

Adjuvante Radiotherapie: Paradigmenwechsel

Resultate großer aktueller Studien führten zu einem Paradigmenwechsel:

Das Konzept der aggressiven lokoregionalen Therapie zur Verhinderung eines systemischen Rückfalls und konsekutivem Tod infolge Brustkrebs ist mit höchster Evidenz (LOE 1) abgesichert

Unstrittig:

Der Einsatz der Radiotherapie bei Patientinnen mit hohem Risiko für einen lokalen / lokoregionalen Rückfall

Weiterhin in Studien untersucht:

Management von Patientinnen mit eventuell niedrigerem Risiko für einen lokalen / lokoregionalen Rückfall

(i.e.: T < 3(-5) cm, N+ (1-3))

Adjuvante Radiotherapie: Hintergrund und Rationale

Resultate großer aktueller Studien und jüngster Meta-Analysen der EBCTCG (2005) bestätigen:

Die Verhinderung von Lokalrezidiven in einer brusterhaltend behandelten Brust (BCT) bzw. nach Mastektomie (ME) ist im Hinblick auf die 15-Jahres-Brustkrebs-Mortalität von hoher Relevanz und mit hoher Evidenz (LOE 1) belegt.

Unterschiede in der lokalen Behandlung haben substantiellen Einfluss auf die Lokalrezidivrate – also auch: adjuvante RT versus keine RT: So können durch die Verhinderung von 4 Lokalrezidiven 1 Brustkrebs-Todesfall auf die nächsten 15 Jahre verhindert und dadurch die 15-Jahres-Gesamtmortalität gesenkt werden.

Resultate aktueller randomisierter klinischer Studien (RCTs) und die Metaanalyse EBCTCG bestätigen übereinstimmend:

Die Qualität der Behandlung ist entscheidend für das Ergebnis und den weiteren Verlauf, insbesondere gilt das für die Radiotherapie (aber auch für die anderen Therapiearten!)

Die Qualität der Postmastektomie-Radiotherapie (Dosis und Bestrahlungsvolumen) hat eine herausragende Bedeutung

Steigende Evidenz (LOE 1) besteht bezüglich des Einflusses von optimaler Qualität der RT-Planung und –Applikation auf die lokoregionale Tumorkontrolle mit Auswirkung auf das Brustkrebs-spezifische Überleben und die kardiale Mortalität

Metaanalysen

(Erste Metaanalysen zur adjuvanten RT publiziert 1987, 1990, 1994)

“Neue“ Metaanalyse zum Effekt der RT beim EBC durch die EBCTCG 1995:

- EBCTCG. N Engl J Med 1995;333:1444-55

Reanalyse der Daten der EBCTCG Metanalyse von 1995:

- Van de Steene et al. Radiother Oncol 2000;55:263-272

Weitere Metaanalyse der Effekte der RT beim EBC durch die EBCTCG 2000:

- EBCTCG. Lancet 2000;355:1757-1770

Reanalyse der Daten der EBCTCG Metaanalyse von 2000:

- Gebski V et al. J Natl Cancer Inst 2006;98:26-38

Letzte Metaanalyse der Effekte der RT beim EBC durch die EBCTCG 2005:

- EBCTCG. Lancet 2005;366:2087-2106

	Oxford	AGO
	LOE / GR	
➤ > 3 betroffene Lymphknoten	1a A	++
➤ T 4 – Stadium	1a A	++
➤ T 3 - Stadium	1a A	++
➤ R0 - Resektion nicht erreichbar	1a A	++
➤ 1 - 3 betroffene Lymphknoten	3 C	+/-
➤ Alter <35 Jahre	2b B	+
➤ Nach primärer system. Therapie (PST): Indikationen entsprechend Erkrankungs- stadium vor PST (cT3/4a-d; cN+)	2a A	++

nach PST + Mastektomie beim LABC

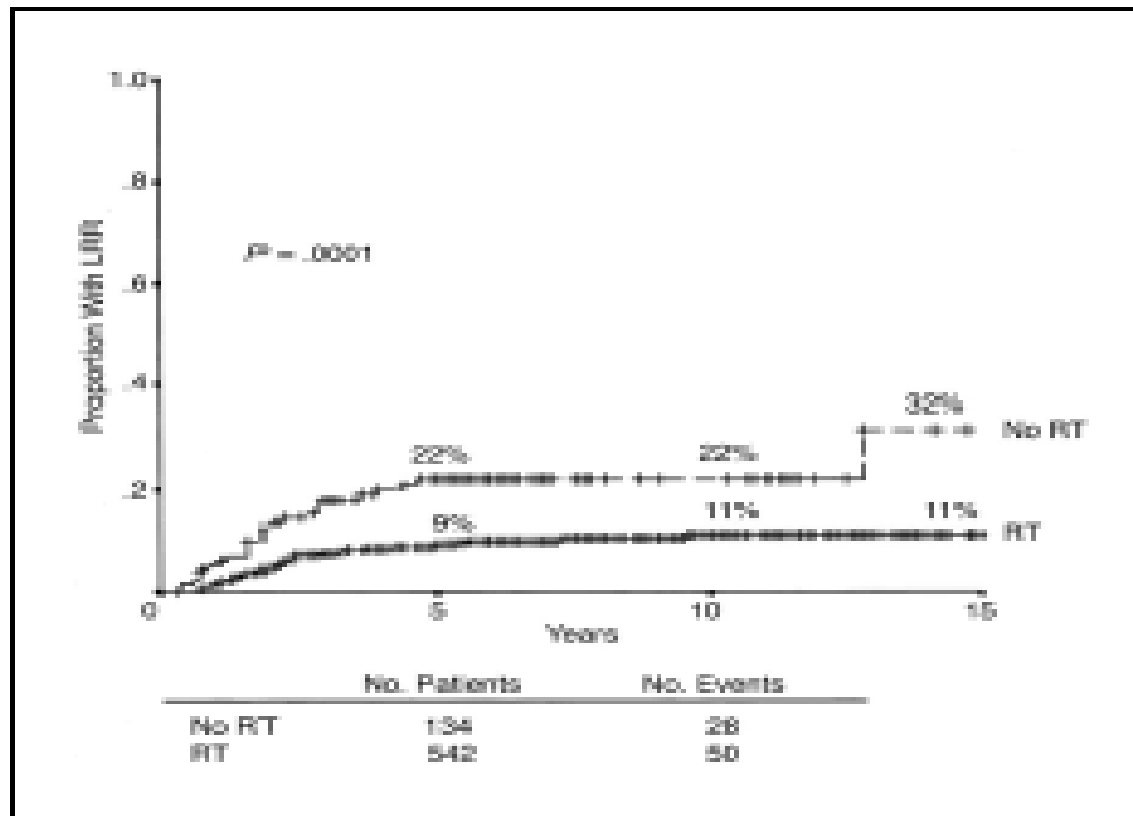


Fig 1. Rate of local-regional recurrence (LRR) for patients treated with radiation (RT; 542 patients, 50 events) and without RT (134 patients, 28 events).

Huang EH et al.
J Clin Oncol 2004;22:4691-9

Treatments compared	Lancet 2005;366:2087-2106	Available for analysis*			Not yet available†	
		Trials	Deaths	Women	Trials	Women
RT versus no RT, but the same surgery						
BCS, generally with AC, then RT versus no RT‡		10	1940	7311	3	1150
Mastectomy+AC, then RT versus no RT		25	6265	9933	2	165
Mastectomy+AS, then RT versus no RT		4	360	647	0	0
Mastectomy alone, then RT versus no RT		7	3890	5597	0	0
More surgery versus less surgery, but the same (or no) RT						
IMC removal versus not, both with mastectomy and no RT		2	793	1082	0	0
Pectoral muscle removal versus not, both with mastectomy (mainly CAMS China trial)		4	1347	4925	2	~200
AC versus not in node-positive disease, both with mastectomy and some RT		2	240	266	5	~552
AC versus not in node-negative disease, both with mastectomy and no axillary RT		4	757	1154	0	0
Mastectomy+AC versus BCS+AC, neither with RT (part of NSABP B-06 trial)		1	660	1432	0	0
Mastectomy+AC versus BCS+AC, both with RT		2	185	428	0	0
BCS with more versus less breast surgery, neither with AC		0	0	0	3	~216
More surgery (active) versus less surgery plus RT (control)						
Nodal surgery versus RT		9	2910	4550	1	~100
Mastectomy+AC versus BCS+RT (Guy's Hospital trial)		1	509	630	0	0
Mastectomy versus BCS+RT, both with AC		7	1675	4125	3	~540
Total*		78	21531	42080	19	~2923 (6%)

RT=radiotherapy. AC=axillary clearance. AS=axillary sampling. IMC=internal mammary chain of lymph nodes. *Some trials (eg. NSABP B-06: about 700 mastectomy+AC+RT vs about 700 mastectomy+AC vs about 700 BCS+AC) contribute to more than one type of treatment comparison, so their control group might be counted more than once in the total. Without such double counting, the total would be 70 trials available, with 19 291 deaths among 38 047 women (93% of total). †Numbers of trials known to be unavailable: in such studies, numbers randomised are by year 2000, and might be uncertain (or wholly unavailable, in which case they are taken as 100 since such studies might well be small). ‡In eight trials of post-BCS RT all women were to have AC, but in two (85B Scottish and 85D West Midlands) only some were to do so. In most trials of post-BCS RT, irradiation was generally just to the breast, but in some the irradiated sites included axilla, supraclavicular fossa, and internal mammary chain (AF+IMC).

Table 1: Availability of data from unconfounded randomised trials of local therapy that began by 1995

RT-Effekte auf die Brustkrebs-Mortalität und die Gesamt-Mortalität nach BCS oder Mastektomie (ME) und Axillaclearance (AxC) -
15-/ 20-Jahres-Wahrscheinlichkeiten

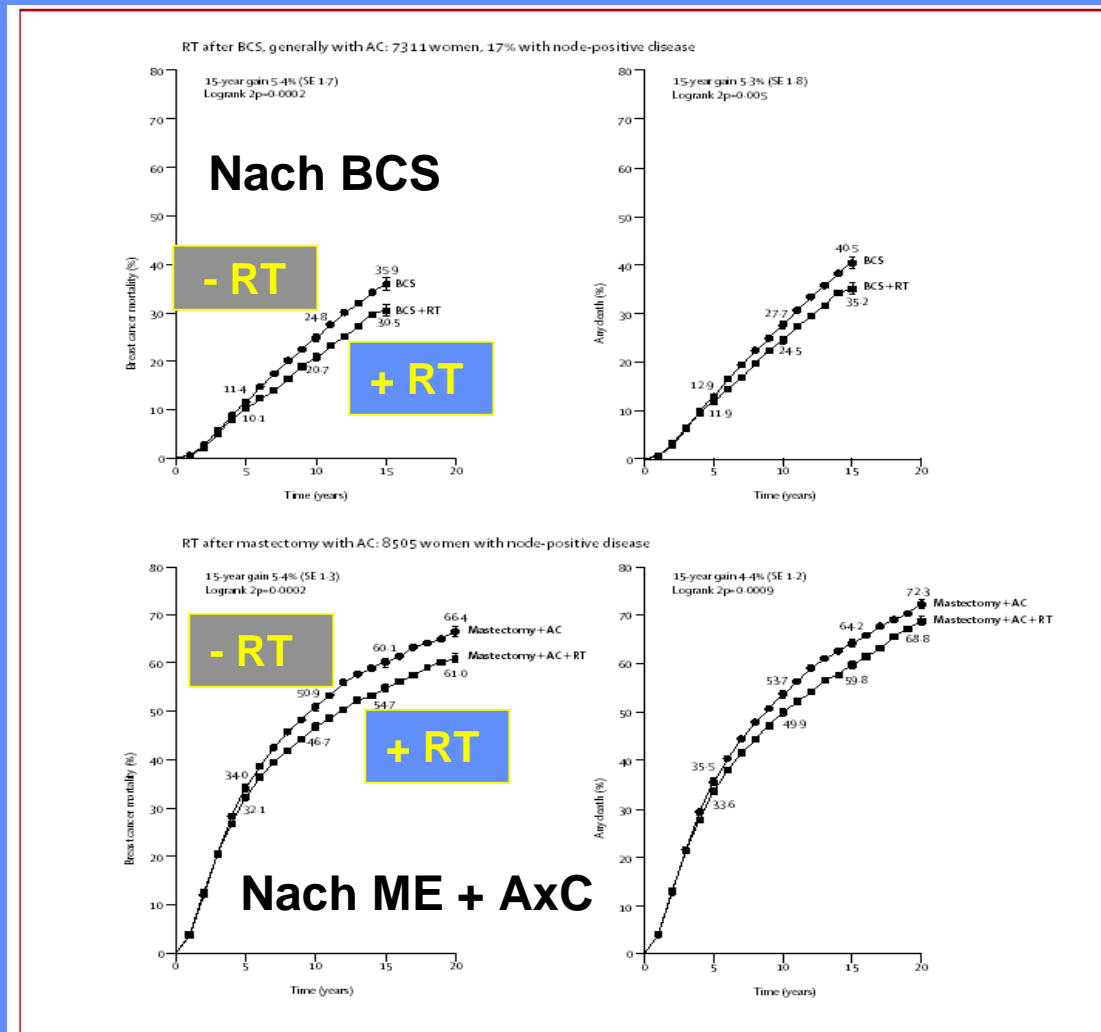


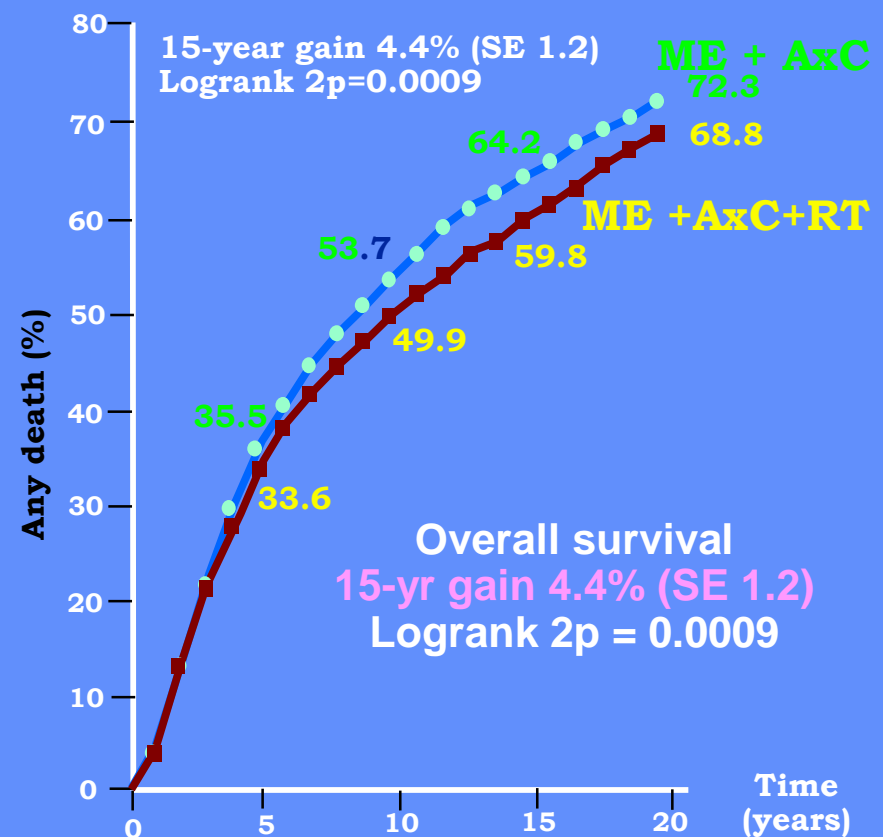
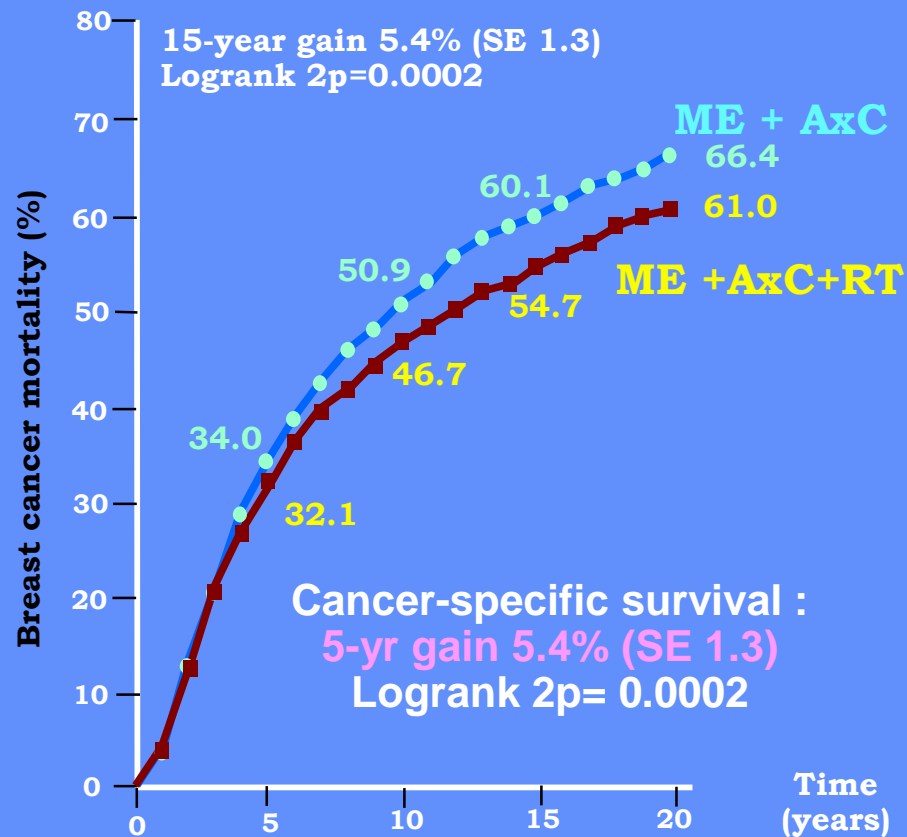
Figure 6: Effect of radiotherapy (RT) on breast cancer mortality and on all-cause mortality after BCS or after mastectomy with axillary clearance (AC)—15-year or 20-year probabilities. Vertical lines indicate 1 SE above or below the 5, 10, and 15-year percentages.

Lancet 2005;366:2087-2106

Adjuvante RT beim frühen Brustkrebs (EBC)

RT nach ME + Axillaclearing (AxC) bei 8.505 Pat. mit pN+

Brustkrebs-Mortalität und Gesamt-Mortalität



RT-Effekte nach Mastektomie (ME) und Axillaclearing (AxC) auf die lokale Kontrolle und die Brustkrebs-Mortalität – 15-Jahres-Wahrscheinlichkeiten: N- vs. N+ - Patientinnen

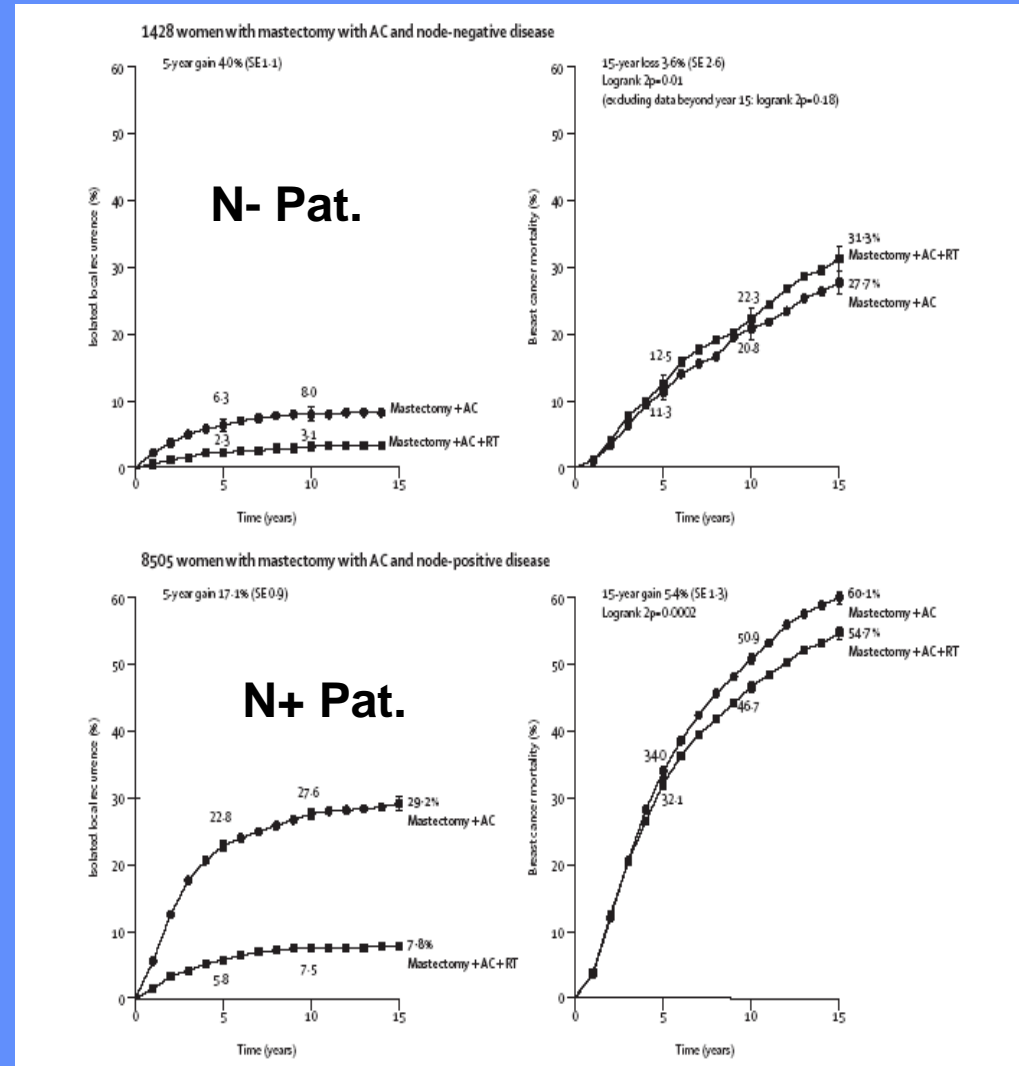


Figure 3: Effect of radiotherapy (RT) after mastectomy and axillary clearance (AC) on local recurrence and on breast cancer mortality—15-year probabilities. Data from 25 trials. Vertical lines indicate 1 SE above or below the 5, 10, and 15 year percentages.

Effekte der RT nach BCS auf die lokale Kontrolle und die Brustkrebs-Mortalität – 15-Jahres-Wahrscheinlichkeiten: N- vs. N+ - Patientinnen

Lancet 2005;366:2087-2106

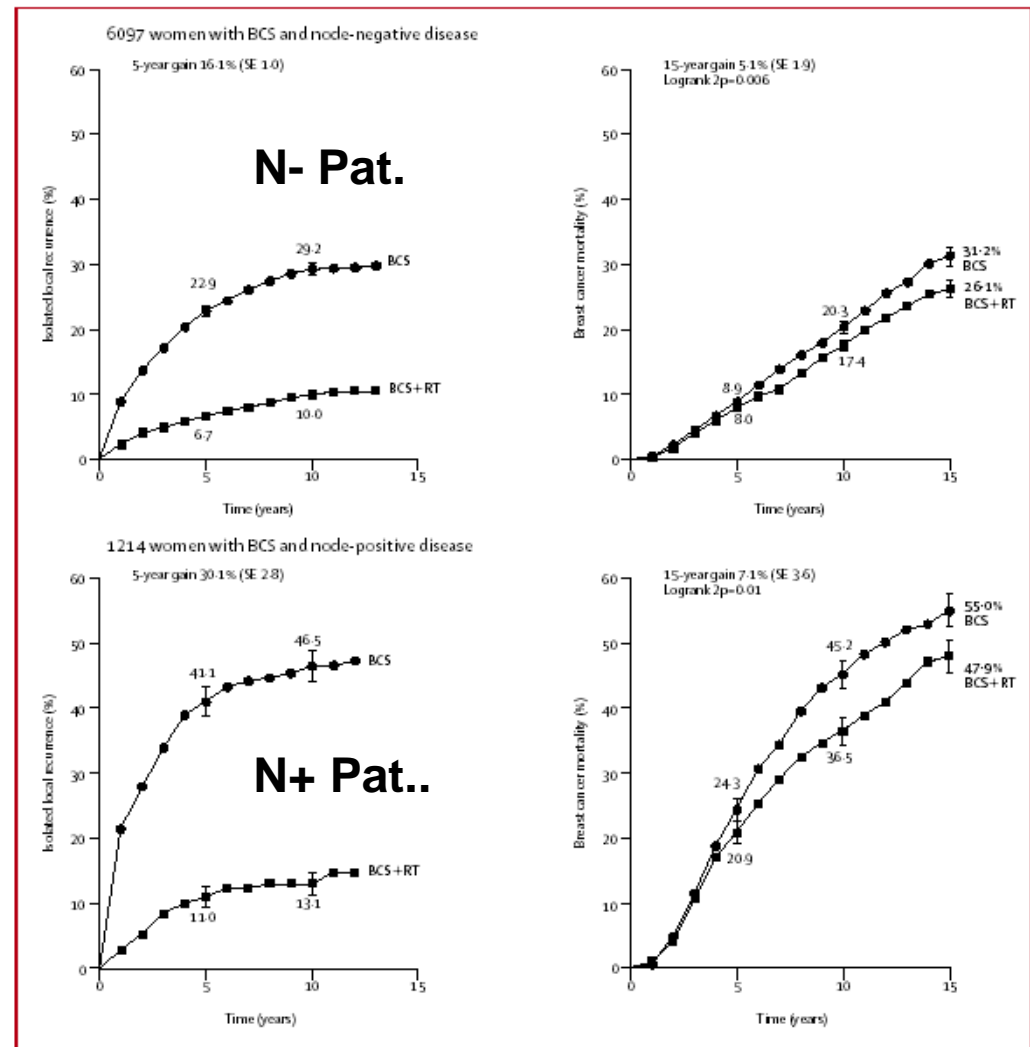


Figure 2: Effect of radiotherapy (RT) after BCS on local recurrence and on breast cancer mortality—15-year probabilities. Data from 10 trials. Vertical lines indicate 1 SE above or below the 5, 10, and 15-year percentages.

Metaanalysen

Metaanalyse der Effekte der RT nach BCS (Analyse von 5 RCTs) 2000:

- **Whelan TJ et al. J Clin Oncol 2000;18:1220-1229**

Metaanalyse der Effekte der RT nach BCS (6 RCTs) von der EBCTCG 2000:

- **EBCTCG. Lancet 2000;355:1757-1770**

Metaanalyse des The Breast Conserving Surgery Project (15 RCTs) 2004:

- **Vinh-Hung, Verschraegen J Natl Cancer Inst 2004;96:115-21**

Letzte Metaanalyse der Effekte der RT (15 RCTs) von der EBCTCG 2005:

- **EBCTCG. Lancet 2005;366:2087-2106**

RT der verbliebenen Brust nach brusterhaltender Operation

	Oxford		
	LOE	GR	AGO
Bestrahlung der gesamten Brust (WBI)	1a	A	++
Teilbrust-Bestrahlung (PBI) (keine Langzeit-Nachbeobachtungen! Nur in Studien!)	3	C	+/-
Boost-Bestrahlung	2a	B	+
- Alter <50 Jahre	1b	A	++
- nodal-negativ, endokrin ansprechend, komplette Resektion	3a	C	+/-

Teilbrust-Radiotherapie (PBI)

Oxford
LOE /GR AGO

HD-Brachytherapie (alle Verfahren)

3b C +/-*

Perkutane PBI

3b C +/-*

Intraoperative PBI (e⁻)

3b C +/-*

*Studienteilnahme empfohlen

Prospektive RCTs zur accelerierten Teilbrust-Radiotherapie (PBI)

Institution/Trial	Trial Design	No. of Cases	Control Arm	Experimental Arm	Status
NSABP B 39/RTOG 0413	Equivalence	3,000	50-50.4 Gy WB +/- 10-16 Gy boost	(1) Interstitial brachytherapy, or (2) MammoSite, or (3) 3D-CRT	Not yet activated
National Institute of Oncology, Hungary ²⁶	Noninferiority	570	50 Gy WB	(1) Interstitial brachytherapy (5.2 Gy x 7), or (2) electrons (50 Gy)	255 enrolled
European Brachytherapy Breast Cancer GEC-ESTRO Working Group	Noninferiority, nonirrelevant, 3% difference	1,170	50-50.4 Gy WB + 10 Gy boost	Brachytherapy only; 32 Gy, 8 fractions HDR; 30.3 Gy, 7 fractions HDR; 50 Gy PDR	Activated May 2004
European Institute of Oncology ²⁷	Equivalence	824	50 Gy WB + 10 Gy boost	Intraoperative, single-fraction EBRT, 21 Gy x 1	587 patients enrolled
University College of London ²⁸	Equivalence	1,600	WBRT (per center) + boost	Intraoperative, single-fraction EBRT, 5 Gy x 1	110 enrolled
Christie Hospital/Holt Radium Institute ²⁹	NS	708	40 Gy in 15 fractions WB (no boost)	5-5.31 Gy x 8 (10 days)	Completed

Arthur DW, Vicini FA. JCO 2005;23:1726-35

Institution	No. of Cases	Surgery	Dose	Radiation Source	Type of Radiation/Energy
University College of London ^{26,28}	25 (pilot trial)	Lumpectomy (per institution)	5 Gy × 1*; 5 Gy at 1 cm; 20 Gy at 0.2 cm	Miniature electron beam-driven x-ray source†	Low energy x-rays, 50 kV
European Institute of Oncology ²⁷	237	Quadrantectomy	21 Gy × 1*	Mobile linear accelerator	3, 5, 7, or 9 MeV electrons

*Dose utilized in randomized trial

†Photon radiosurgery system (Photoelectron Corporation, North Billerica, MA).

Arthur DW, Vicini FA. JCO 2005;23:1726-35

Institution	No. of Cases	Median Follow-Up (months)	5-Year Actuarial Recurrence Rate Total (%)	5-Year Elsewhere Failure Rate (%)
William Beaumont Hospital ²⁴				
Total	199	65	1	0.6
Low dose rate protocol	120	82	0.9	0
High dose rate protocol	79	52	2.1	2.1
Ochsner Clinic ²⁵	160	84	2.5*	1.2*
Virginia Commonwealth University ²⁶	44	42	0	0
RTOG 95-17 ²⁷	99	44	3	—
University of Kansas ²⁸	25	47	0	—
University of Pisa, Italy ²⁹	90	27	4.4	—
Massachusetts General Hospital ³⁰	48	23	0	—
Tufts/Brown Universities ³¹	33	58	6*	6*
University of Wisconsin ³²	50	—	—	—
Guy's Hospital ³³	27	72	37	—
Guy's Hospital II ³⁴	50	60	18	4
London Regional Cancer Center ³⁵	39	91	16.2	10
National Institute of Oncology, Hungary phase III trial ^{36,37}	45	80	6.7*	6.7*
National Institute of Oncology, Hungary phase III trial ^{38,32}	119	30	2.5*	1.7*

Arthur DW, Vicini FA. JCO 2005;23:1726-35

Institution	No. of Cases	Follow-Up (months)	Local Recurrence (%)	Good/Excellent Cosmetic Results (%)	Infection (%)
Multi-institutional trial ⁴⁵⁻⁴⁷	43	29	0	84	3.7
MammoSite TM Registry Trial ⁴⁸	106	NR	0	90	6
Tufts-New England Medical Center, Virginia Commonwealth University ⁴⁹	28	19	0	93	NR
St. Vincent's Comprehensive Cancer Center ⁵⁰	32	11	0	86	16
Breast Care Center of the Southwest ⁵¹	21	NR	NR	NR	NR
Rush University Medical Center ⁴⁹	112	NR	0	80	6

Arthur DW, Vicini FA. JCO 2005;23:1726-35

Institution	No. of Cases	Follow-Up (months)	Fractionation Scheme	Local Recurrence (%)	Good/Excellent Cosmetic Result (%)
William Beaumont Hospital ^{B1}	9	8 (median)	3.4 or 3.85 Gy × 10 bid	0	100
William Beaumont Hospital ^{B2}	31	10 (median)	3.4 or 3.85 Gy × 10 bid	0	100
New York University/Keck School of Medicine ⁵⁴	47	18	6 Gy × 5 for 10 days	0	100
Christie Hospital/Holt Radium Institute ⁵⁴	353	96 (mean)	5-5.31 Gy × 8 for 10 days	25	NS*

Arthur DW, Vicini FA. JCO 2005;23:1726-35

	Oxford LOE / GR	AGO
pN2 UICC 2002 (nur bei Level I-Ausräumung pN0, aber <7 Lymphknoten entfernt SNB -	3 3 4	D + D +/- D -
Nach Ausräumung der Level I + II	3b	D -
Im Falle von Kontraindikationen oder Ablehnung einer ausreichenden Axilladisektion durch die Patientin	2b	C +

Adjuvante Radiotherapie beim “frühen” Brustkrebs (EBC) bei der ER+ älteren Patientin

nach brusterhaltender Op unter Tamoxifen-Therapie

	Oxford	GR	AGO
Radiatio der gesamten Brust (WBI) (50 Gy)			
+ Boost-RT 12,5 Gy	1b	B	+
- >50 Jahre, pT1/2, R0 pN0-, ER+	1b	B	+
- Alter >70 Jahre	1b	B	+

Sequenz von systemischer und Radiotherapie

Radiotherapie so früh wie möglich nach Chemotherapie

- sequentiell nach Anthrazyklin-basierter CT
- sequentiell oder zusammen mit CMF
- zusammen mit Tamoxifen*

Oxford
LOE / Grad

AGO

3a B ++

2a B ++

*entsprechend praktischen Erwägungen ist ein sequentieller Einsatz ebenso möglich!
(Überwachung von Therapie-bedingten Nebenwirkungen und Spätfolgen, z.B. Brustödem)