

Teilbrustbestrahlung beim Mamma-Ca:

RAPID-Studie und NSABP B-39/RTOG 0413-Studien

Wie stark darf Hypofraktionierung bei Teilbrustbestrahlung sein?

- Teilbrustbestrahlung: bisherige Datenlage
- RAPID-Studie und RTOG 0413-Studie (Lancet 2019)
- Eigene Bewertung

Jürgen Dunst, David Krug

*Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Klinik für Strahlentherapie am UKSH Kiel*

Hintergrund

- Teilbrustbestrahlung ist nach aktueller Leitlinie eine Alternative zur RT der ganzen Brust bei low-risk-Tumoren. Attraktiv ist die Verkürzung der Behandlungszeit durch starke Akzelerierung (APBI = accelerated partial breast irradiation).
- Mögliche Methoden:
 - Multikatheter-Brachytherapie (32 Gy in 8 Fraktionen in 4 Tagen wie in der von unserem Erlanger Kollegen Strnad geleiteten GEC-ESTRO-Studie)
 - IORT (z.B. 1x 20 Gy Oberflächendosis mit IntraBeam wie in der TARGIT-Studie, 1x 21 Gy mit Elektronen in der ELIOT-Studie)
 - Externe RT mit Linac
- IORT (Einzeitverfahren) war in beiden randomisierten Studien mit erhöhter Rate intramammärer Rezidive verbunden (s. folgende Folie Nr. 3); favorisierte Methode war daher bisher die Multikatheter-Brachytherapie (Strnad et al., Lancet 2015)
- Externe RT mit Linac ist attraktive alternative Methode. Erste randomisierte Studie mit Langzeit-Ergebnissen war die britische IMPORT-LOW-Studie (allerdings moderate Hypofraktionierung, Behandlungszeit 3 Wochen, Folien 4 bis 9*) und eine kleinere Studie aus Italien.
- Jetzt wurden **aktuelle Ergebnisse** von zwei weiteren Studien publiziert:
 1. **RAPID-Studie**: Ganzbrust-RT vs. akzelerierte Teilbrust-RT mit Linac (2x täglich 3,85 Gy bis 38,5 Gy in 5-7 Tagen). Erste Daten zur Verträglichkeit waren bereits publiziert.
 2. **NSABP B-39/RTOG 0413-Studie**: Ganzbrust-RT vs. akzelerierte Teilbrust-RT (APBI); Teilbrust-RT erfolgte entweder mit Multikatheter-Brachytherapie (8x 4 Gy in 4 Tagen analog GEC-ESTRO-Studie) oder mit Linac bzw. Single-entry Brachytherapie, z.B. MammoSite (beides mit 38,5 Gy in 10 Fraktionen in 5-7 Tagen)

* HYPOSIB-Prüfärzte kennen diese Daten aus Informationen an Prüfzentren 2017

Teilbrust-RT: Ergebnisse aus drei randomisierten Studien

Stand 2015

Autor	N FU	Ergebnis Lokalrez. Teilbrust vs. WBI
TARGIT (IORT mit Orthovolt) Vaidya et al, Lancet 2014	3451 2,5 J.	3,3% vs. 1,3% p = 0,042 (n.s.)
ELIOT (IORT mit Elektronen) Veronesi et al., Lancet Oncol 2013	1305 5,8 J.	4,4% vs. 0,4% p = 0,0001
APBI (Multikatheter-Brachyther.) Strnad et al., Lancet 2015	1184 6,6 J.	1,9% vs. 0,9% p = 0,42
Perkutane Radiotherapie (IMRT*) Livi et al., Eur J Cancer 2015	520 5,0 J.	1,5% vs. 1,5% p = 0,86

Fazit:

- Langes Follow-up erforderlich
- IORT ist EBRT bisher unterlegen bzgl. lokaler Kontrolle
- Multikatheter-Brachytherapie ist effektivstes Verfahren mit besten Langzeitergebnissen: **Wenn Teilbrust-RT, dann a.e. mit Multikatheter-Brachytherapie**
- * oligozentrische Studie aus Italien, 5 Fraktionen à 6 Gy in einer Behandlungszeit von 2 Wochen; sehr strikte Selektion (u.a. freier Resektionsrand 5mm) und RT-Standards (mindestens 4 Clips zur Zielvolumendefinition)

UK IMPORT-LOW-Studie



Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial



Charlotte E Coles, Clare L Griffin, Anna M Kirby, Jenny Tittley, Rajiv K Agrawal, Abdulla Alhasso, Indrani S Bhattacharya, Adrian M Brunt, Laura Ciurlionis, Charlie Chan, Ellen M Donovan, Marie A Emson, Adrian N Harnett, Joanne S Haviland, Penelope Hopwood, Monica L Jefford, Ronald Kaggwa, Elinor J Sawyer, Isabel Syndikus, Yat M Tsang, Duncan A Wheatley, Maggie Wilcox, John R Yarnold*, Judith M Bliss*, on behalf of the IMPORT Trialists†

Summary

Lancet 2017; 390: 1048–60

Published Online

August 2, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31145-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31145-5)

See [Comment](#) page 1010

*Contributed equally

†Members listed in the appendix pp 90–92

Department of Oncology,
University of Cambridge,

Background Local cancer relapse risk after breast conservation surgery followed by radiotherapy has fallen sharply in many countries, and is influenced by patient age and clinicopathological factors. We hypothesise that partial-breast radiotherapy restricted to the vicinity of the original tumour in women at lower than average risk of local relapse will improve the balance of beneficial versus adverse effects compared with whole-breast radiotherapy.

Methods IMPORT LOW is a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial done in 30 radiotherapy centres in the UK. Women aged 50 years or older who had undergone breast-conserving surgery for unifocal invasive ductal adenocarcinoma of grade 1–3, with a tumour size of 3 cm or less (pT1–2), none to three positive axillary nodes (pN0–1), and minimum microscopic margins of non-cancerous tissue of 2 mm or more, were recruited. Patients were randomly assigned (1:1:1) to receive 40 Gy whole-breast radiotherapy (control), 36 Gy whole-breast radiotherapy and 40 Gy to the partial breast (partial-breast group), or 40 Gy to the partial breast only (partial-breast group) in

Coles et al., *Lancet* 2017

Hintergrund zur IMPORT-LOW-Studie

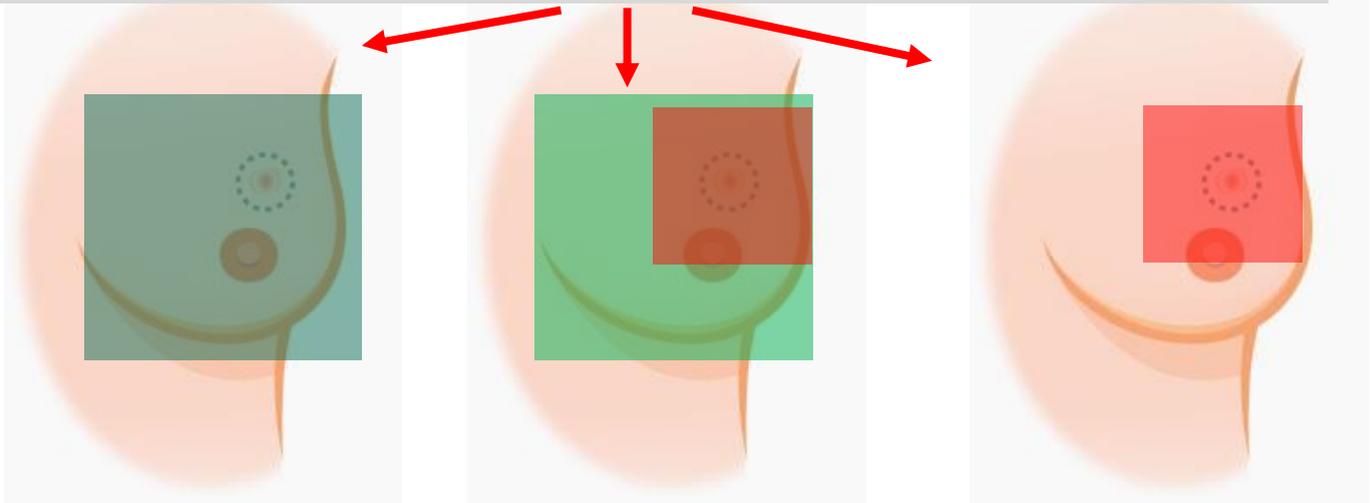
- Die britischen Studien zur Hypofraktionierung sind eine wesentliche Grundlage der aktuellen Empfehlungen zur Hypofraktionierung.
- In Großbritannien laufen zurzeit mehrere große Studien, in denen weitere Modifikationen der Radiotherapie geprüft werden, z.B. FAST-Studie und FAST-Forward-Studie (statt 15 Fraktionen nur 5 Fraktionen, entweder nur eine Fraktion pro Woche oder 5 Fraktionen an aufeinander folgenden Tagen). Zielvolumen der RT ist in diesen FAST-Studien gleich (jeweils ganze Brust). Die Rekrutierung ist abgeschlossen, Ergebnisse zur Akuttoxizität (günstig) sind publiziert. Langzeitdaten (lokale Kontrolle und vor allem interessant Spättoxizität) stehen noch aus.
- **IMPORT-LOW** ist eine weitere Studie, in der Änderungen der Zielvolumens untersucht wurden. Die Zahl der Fraktionen (jeweils 15) war unverändert.
- Design: RT der ganzen Brust (40 Gy in 15 Fraktionen) versus RT mit red. Dosis plus sim. int. Boost bis 40 Gy versus Teilbrust-RT mit 40 Gy

UK IMPORT-LOW-Studie: Design

Einschlusskriterien:

Alter ≥ 50 J., unifokales inv-ductales Mamma-Ca, pT1-2 (Durchmesser max. 3cm), N0/1 (0 bis 3 pos. LK), R0 mit freiem Resektionsrand von mind. 2mm

Randomisation 1:1:1



PTV	Ganze Brust	Ganze Brust + Boost (SIB)	nur Teilbrust
Gesamtdosis	40 Gy	36 Gy + 4 Gy	40 Gy
Fraktionen	15	15	15

UK IMPORT-LOW-Studie

Besonderheiten:

- Großes Kollektiv (N=2016)
- Sehr günstige Patientenselektion: 96% pN0, 95% ER-positiv und Her-2-neg.
- Insgesamt hohe Qualitätsstandards:
 - Fragebogen an Prüfzentren über verwendete Technik
 - Contouring-guidelines
 - alle Prüfzentren wurden durch ein Radiotherapy Trials Quality Assurance Team (RTTQA-Team) besucht mit Kontrolle der institutionellen RT-Standards und Überprüfung des Fragebogens
 - Messungen am Phantom zur Bestätigung der Dosishomogenität
- **Einfache IMRT war Standard in der Studie (Feld-in-Feld-IMRT, „Tangenten-IMRT“; vorwärts geplant)**
- **Relativ großes Zielvolumen bei Teilbrust-RT**

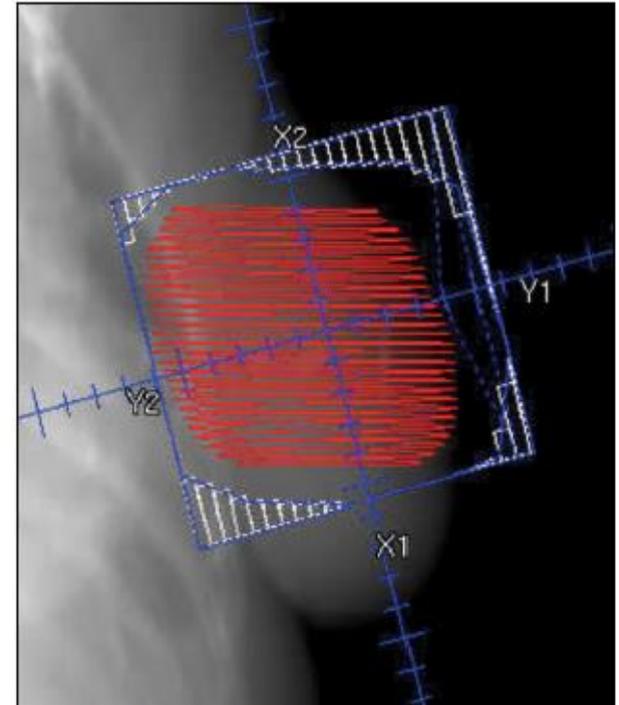


Figure 1: Radiotherapy technique for partial-breast group
Red shows the partial-breast planning target volume and blue shows the radiotherapy field arrangements shaped with multileaf collimators.
See appendix p 9 for further details.

**Zielvolumen für Teilbrust-RT:
relativ groß**

UK IMPORT-LOW-Studie

	Whole breast (n=674)	Reduced dose (n=673)	Partial breast (n=669)	Total (n=2016)
Local relapse	9* (1%)	3† (<1%)	6 (1%)	18 (1%)
Within radiotherapy field‡	9 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)	14 (1%)
Borderline with radiotherapy field	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Not documented	0	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Contralateral breast second primary	12 (2%)	13 (2%)	10 (2%)	38 (2%)
Invasive	10 (1%)	11 (2%)	11 (2%)	32 (2%)
DCIS	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)
Non-breast second primary	35 (5%)	37 (5%)	24 (4%)	96 (5%)
Colorectal	105 (1%)	7 (1%)	3 (<1%)	20 (1%)
Lung	115 (2%)	4 (1%)	4 (1%)	19 (1%)
Gynaecological	5 (1%)	8 (1%)	4 (1%)	17 (1%)
Other¶	4 (1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	8 (<1%)
Oesophagus	0	3 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)
Pancreas	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)
Lymphoma	0	2 (<1%)	3 (<1%)	5 (<1%)
Genitourinary	3 (<1%)	1 (<1%)	0	4 (<1%)
Head and neck	1 (<1%)	2 (<1%)	0	3 (<1%)
Liver	0	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Cancer of unknown primary	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)
Peritoneal	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Sarcoma	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
Deaths	40 (6%)	39 (6%)	37 (6%)	116 (6%)
Breast cancer	9** (1%)	7†† (1%)	10‡‡ (1%)	26 (1%)
Second cancer	14 (2%)	16 (2%)	12 (2%)	42 (2%)
Cardiac	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	9 (<1%)
Cerebrovascular accident	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
Pulmonary embolism	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Other	11 (2%)	10 (1%)	10 (1%)	31 (2%)
Unknown	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)

Data are n (%). DCIS=ductal carcinoma in situ. * Two patients with DCIS. †One patient with DCIS. ‡No relapses were documented outside of the radiotherapy field. §One patient reported a colorectal second cancer followed by a lung second cancer and is included in both categories. ¶Other includes adrenal, squamous cell carcinoma of the skin, melanoma, leukaemia, and mesothelioma. ||Angiosarcoma developed in the treated breast. **One patient with distant relapse before death died from mesothelioma. ††One patient with distant relapse before death died from renal failure. ‡‡Two patients with distant relapse before death also died from other causes, one sepsis and one cardiac related.

Table 3: Local relapse, second cancers, and deaths by tre

Coles et al., Lancet 2017

	Cumulative number of adverse events			Adverse events at 5 years	
	n/N (%)	5-year cumulative incidence*, % (95% CI)	HR (95% CI), p value†	n/N (%)	p value‡
Protocol-specific items					
Breast appearance changed					
Whole breast	158/411 (38%)	47.7% (41.1-54.8)	1	80/295 (27%)	--
Reduced dose	123/433 (28%)	36.7% (30.6-43.6)	0.74 (0.54-1.00), p=0.051	66/325 (20%)	0.047
Partial breast	113/421 (27%)	35.1% (28.7-42.5)	0.64 (0.46-0.89), p=0.007	49/331 (15%)	<0.0001
Breast smaller					
Whole breast	119/411 (29%)	37.3% (30.9-44.4)	1	66/294 (22%)	--
Reduced dose	110/433 (25%)	31.9% (26.3-38.4)	0.83 (0.59-1.16), p=0.280	63/326 (19%)	0.373
Partial breast	104/421 (25%)	34.7% (27.5-43.0)	0.78 (0.54-1.11), p=0.162	56/331 (17%)	0.086
Breast harder or firmer					
Whole breast	115/411 (28%)	35.3% (28.4-43.3)	1	27/292 (9%)	--
Reduced dose	74/433 (17%)	21.0% (16.2-26.9)	0.53 (0.36-0.79), p=0.002	23/325 (7%)	0.376
Partial breast	58/421 (14%)	15.3% (12.0-19.5)	0.47 (0.32-0.71), p<0.0001	15/330 (5%)	0.024
Shoulder stiffness					
Whole breast	56/411 (14%)	19.3% (14.0-26.5)	1	12/296 (4%)	--
Reduced dose	56/433 (13%)	19.3% (13.9-26.4)	0.93 (0.64-1.35), p=0.701	22/328 (7%)	0.161
Partial breast	58/421 (14%)	15.3% (12.0-19.5)	1.06 (0.73-1.54), p=0.756	13/331 (4%)	0.999
Skin appearance changed					
Whole breast	63/411 (15%)	21.0% (15.5-27.9)	1	22/294 (7%)	--
Reduced dose	59/433 (14%)	17.9% (13.2-24.0)	1.07 (0.68-1.68), p=0.775	23/325 (7%)	0.878
Partial breast	49/421 (12%)	14.6% (10.4-20.5)			

Coles et al., Lancet 2017

Wichtige Ergebnisse:

- Niedrigste Lokalrezidivrate bei RT der ganzen Brust mit red. Dosis plus Boost; aber: keine signifikanten Unterschiede, Ergebnisse in allen drei Armen sehr gut
- Geringste Rate an Spätfolgen bei Teilbrust-RT, signifikant gegenüber RT der ganzen Brust mit höherer Dosis. Aber: ähnliche gute Ergebnisse bzgl. Spätfolgen bei RT der ganzen Brust mit red. Dosis

IMPORT-LOW-Studie: Bewertung & Schlussfolgerungen

- Gute Studie, interessantes Design, hohe Qualitätsstandards
- Einfache tangentielle IMRT war Standard-RT
- Interessantes Ergebnis: Reduktion des Volumens ist durchaus sinnvoll.
- **ALLERDINGS:** sehr günstiges Kollektiv (besser selektioniert als in den meisten Studien mit Teilbrust-RT!)
- Wegen der günstigen Selektion (viele Lokalrezidive bei diesen Fällen treten erst später auf) sind diese Ergebnisse hinsichtlich lokaler Kontrolle als vorläufig anzusehen.
- **Teilbrust-RT mit Linac-Photonen war in dieser Studie sehr gut machbar mit geringer Toxizität.** ABER: im kanadischen RAPID-Trial (10 Fraktionen mit Linac-Photonen jeweils 3,85 Gy in 5 Tagen, also 38,5 Gy in einer Woche) waren Spätfolgen deutlich vermehrt. Teilbrust-RT mit externer RT ist also wahrscheinlich gut möglich, wenn der Behandlungszeitraum nicht zu kurz ist.
- **Praktisch relevant:** Dosisreduktionen bis 10% sind in der Brust außerhalb des Boostvolumens nicht relevant (Arm mit reduzierter Dosis und SIB)
 - ➔ zur Schonung von Risikoorganen kann man in diesem günstigen Patientenkollektiv eine Verkleinerung des Zielvolumens (Teilbrust-RT) oder eine 10%ige-Dosisreduktion (bzw. Dosiserbrüche) akzeptieren bzw. gezielt einsetzen.

External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial

Timothy J Whelan, Jim A Julian, Tanya S Berrang, Do-Hoon Kim, Isabelle Germain, Alan M Nichol, Mohamed Akra, Sophie Lavertu, Francois Germain, Anthony Fyles, Theresa Trotter, Francisco E Perera, Susan Balkwill, Susan Chafe, Thomas McGowan, Thierry Muanza, Wayne A Beckham, Boon H Chua, Chu Shu Gu, Mark N Levine, Ivo A Olivetto, for the RAPID Trial Investigators*

Summary

Background Whole breast irradiation delivered once per day over 3–5 weeks after breast conserving surgery reduces local recurrence with good cosmetic results. Accelerated partial breast irradiation (APBI) delivered over 1 week to the tumour bed was developed to provide a more convenient treatment. In this trial, we investigated if external beam APBI was non-inferior to whole breast irradiation.



Published Online
December 5, 2019
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32515-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32515-2)
See Online/Comment
<https://doi.org/10.1016/>

Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial

Frank A Vicini, Reena S Cecchini, Julia R White, Douglas W Arthur, Thomas B Julian, Rachel A Rabinovitch, Robert R Kuske, Patricia A Ganz, David S Parda, Michael F Scheier, Kathryn A Winter, Soonmyung Paik, Henry M Kuerer, Laura A Vallow, Lori J Pierce, Eleftherios P Mamounas, Beryl McCormick, Joseph P Costantino, Harry D Bear, Isabelle Germain, Gregory Gustafson, Linda Grossheim, Ivy A Petersen, Richard S Hudes, Walter J Curran Jr, John L Bryant*, Norman Wolmark

Summary

Background Whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for patients with early-stage breast cancer decreases ipsilateral breast-tumour recurrence (IBTR), yielding comparable results to mastectomy. It is unknown whether accelerated partial breast irradiation (APBI) to only the tumour-bearing quadrant, which shortens treatment duration, is equally effective. In our trial, we investigated whether APBI provides equivalent local tumour control after lumpectomy compared with whole-breast irradiation.

Methods We did this randomised, phase 3, equivalence trial (NSABP B-39/RTOG 0413) in 154 clinical centres in the USA, Canada, Ireland, and Israel. Adult women (>18 years) with early-stage (I, II, or IIIa) breast cancer, no evidence of distant



Published Online
December 5, 2019
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32514-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32514-0)
See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32959-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32959-9)
NRG Oncology, Pittsburgh, PA, USA; Prof F A Vicini MD

RAPID-Studie, Whelan et al., Lancet 2019

- **RT der ganzen Brust mit 50Gy in 25 Fraktionen (18% der Pat.) oder 42,5 Gy in 16 F (82%); sequentieller Boost mit 10 Gy war erlaubt und wurde bei 21% appliziert)**

versus

- **akzelerierte Teilbrust-RT mit 10x 3,85Gy in 5-7 Tagen mit Linac**

NSABP B-39/RTOG 0413-Studie, Vicini et al., Lancet 2019

- **RT der ganzen Brust (50 Gy in 25 Fraktionen ± Boost; sequentieller Boost mit 10 Gy war erlaubt und wurde bei 80% appliziert)**

versus

- **akzelerierte Teilbrust-RT (Brachytherapie 8x 4G y in 4 Tagen oder EBRT bzw. single lumen-Brachytherapie 10x 3,85 Gy in 10 Tagen)**

RAPID-Studie

lokale Kontrolle

- sehr niedrige Lokalrezidivrate ($\leq 3\%$ nach 8 Jahren, also jährliche Rezidivrate ca. $0,35\%/a$) in beiden Armen
- HR für In-Brust-Rezidiv war numerisch höher bei Teilbrust-RT (HR=1,27; p = n.s.)

➤ Nichtunterlegenheit bestätigt

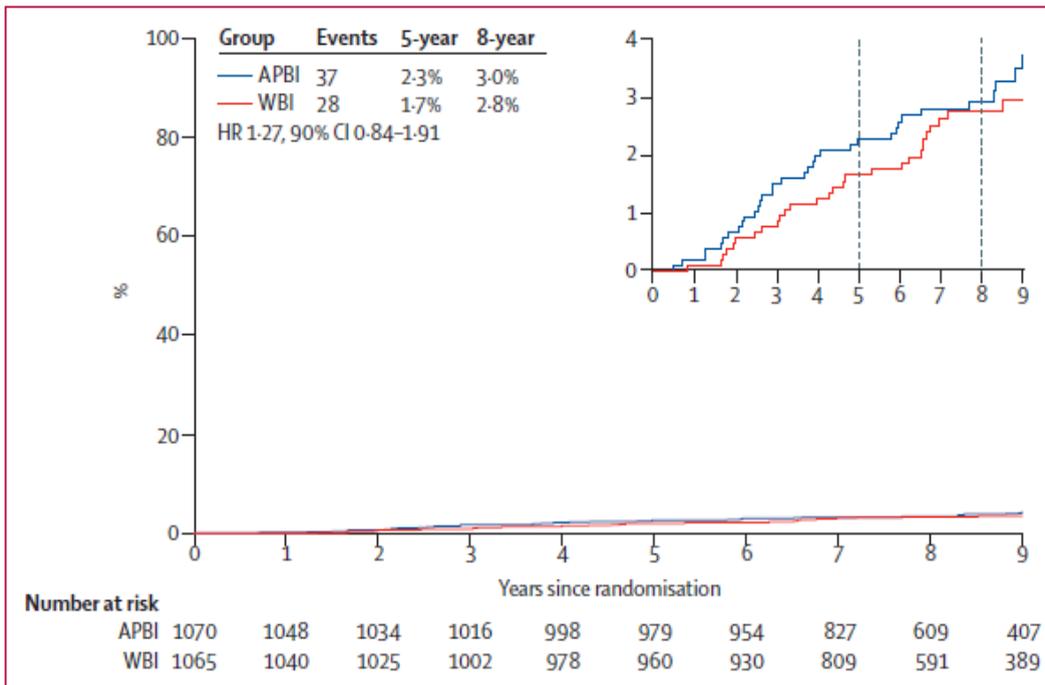


Figure 2: Rates of IBTR over time

1 minus Kaplan-Meier estimates for IBTR. The insert shows the same graph but with they-axis truncated at 4%. IBTR=ipsilateral breast tumour recurrence. APBI=accelerated partial breast irradiation. WBI=whole breast irradiation. HR=hazard ratio.

- Insgesamt erwartungsgemäß sehr gute Ergebnisse in diesem prognostisch günstigen Kollektiv

	APBI	WBI
Total patients	1070	1065
Ipsilateral breast tumour recurrence	37 (3.5%)	28 (2.6%)
Regional recurrence	4 (0.4%)	2 (0.2%)
Distant recurrence	20 (1.9%)	18 (1.7%)
Contralateral breast cancer	29 (2.7%)	38 (3.6%)
Non-breast second cancer*	84 (7.9%)	57 (5.4%)
Death	25 (2.3%)	27 (2.5%)
Any event	199 (19%)	170 (16%)

Data are n (%) unless otherwise specified. APBI=accelerated partial breast irradiation. WBI=whole breast irradiation. *Site of second cancers are provided in the appendix (p 8).

Table 2: Event types as a first event by treatment group

RAPID-Studie: Toxizität

	Baseline	3 years	5 years	7 years
Nurse assessment APBI				
Excellent	354	275	231	148
Good	484	413	360	291
Fair	180	240	225	196
Poor	16	35	57	55
Fair + poor	196 (19%)	275 (29%)	282 (32%)	251 (36%)
Total	1034	963	873	690

Nurse assessment WBI				
Excellent	373	389	335	246
Good	474	377	363	263
Fair	161	149	115	101
Poor	12	11	16	16
Fair + poor	173 (17%)	160 (17%)	131 (16%)	117 (19%)
Total	1020	926	829	626

Patient self-assessment APBI				
Excellent	314	313	244	175
Good	469	387	358	294
Fair	203	188	189	158
Poor	42	64	66	56
Fair + poor	245 (24%)	252 (27%)	255 (30%)	214 (31%)
Total	1034	963	873	690

Patient self-assessment WBI				
Excellent	289	370	329	250
Good	518	378	343	279
Fair	184	131	119	71
Poor	37	31	25	21
Fair + poor	221 (22%)	162 (18%)	114 (18%)	92 (15%)
Total	1028	910	816	621

Data are n or n (%). APBI=accelerated partial breast irradiation. WBI-whole breast irradiation. *Global cosmetic outcome assessed by the nurse and by the patient using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cosmetic Rating System.

Table 4: Cosmesis outcome rating* by treatment over time

	APBI (n=1070)			WBI (n=1065)		
	Grade 2	Grade 3	Total	Grade 2	Grade 3	Total
Acute period						
Radiation dermatitis	101 (9.4%)	1 (<0.5%)	102 (9.5%)	322 (30.2%)	6 (0.6%)	328 (30.8%)
Fatigue	130 (12.1%)	9 (0.8%)	139 (13.0%)	146 (13.7%)	5 (0.5%)	151 (14.0%)
Breast swelling	63 (5.9%)	1 (<0.5%)	64 (6.0%)	90 (8.5%)	1 (<0.5%)	91 (8.5%)
Breast pain	69 (6.4%)	2 (<0.5%)	71 (6.6%)	78 (7.3%)	4 (<0.5%)	82 (7.7%)
Pneumonitis	2 (<0.5%)	0	2 (<0.5%)	7 (0.7%)	1 (<0.5%)	8 (0.8%)
Any acute toxicity	281 (26.3%)	19 (1.8%)	300 (28.0%)	466 (43.8%)	18 (1.7%)	484 (45.4%)
Late period						
Induration or fibrosis	214 (20.0%)	31 (2.9%)	245 (22.9%)	48 (4.5%)	1 (<0.5%)	49 (4.6%)
Telangiectasia	86 (8.0%)	13 (1.2%)	99 (9.3%)	39 (3.7%)	0	39 (3.7%)
Breast pain	48 (4.5%)	3 (<0.5%)	51 (4.8%)	19 (1.8%)	1 (<0.5%)	20 (1.9%)
Chest wall pain	26 (2.4%)	4 (<0.5%)	30 (2.8%)	3 (<0.5%)	0	3 (<0.5%)
Fatty necrosis	24 (2.2%)	5 (0.5%)	29 (2.7%)	2 (<0.5%)	2 (<0.5%)	4 (<0.5%)
Any late toxicity	298 (27.9%)	48 (4.5%)	346 (32.3%)	131 (12.3%)	11 (1.0%)	142 (13.3%)

Data are n (%) unless otherwise specified. APBI=accelerated partial breast irradiation. WBI=whole breast irradiation. *Worst grade experienced by patients in the acute period (within 3 months from start of radiotherapy), and in the late period (beyond 3 months).

Table 3: Radiation toxicity* by treatment and period

Whelan et al., Lancet 2019

Fazit: deutlich weniger Spätfolgen und besseres kosmetisches Ergebnis bei Ganzbrust-RT vs. RAPID-Teilbrust-RT (APBI)

NSABP B-39/RTOG 0413- Studie: Ergebnisse I

- sehr niedrige Lokalrezidivrate (ca. 4% nach 10 Jahren, also ca. 0,4%/a)
- HR für intramammäre Rezidive betrug 1,22 (0,94-1,58)

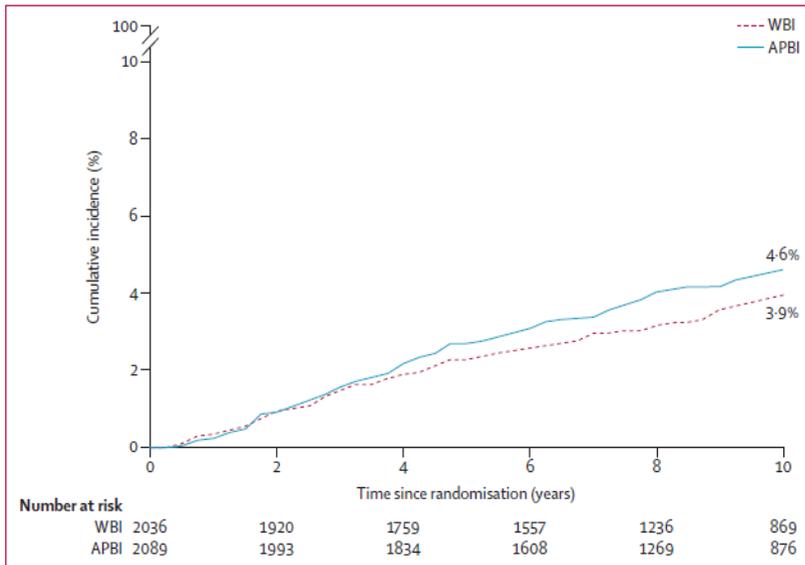


Figure 2: Cumulative incidence of in-breast tumour recurrence

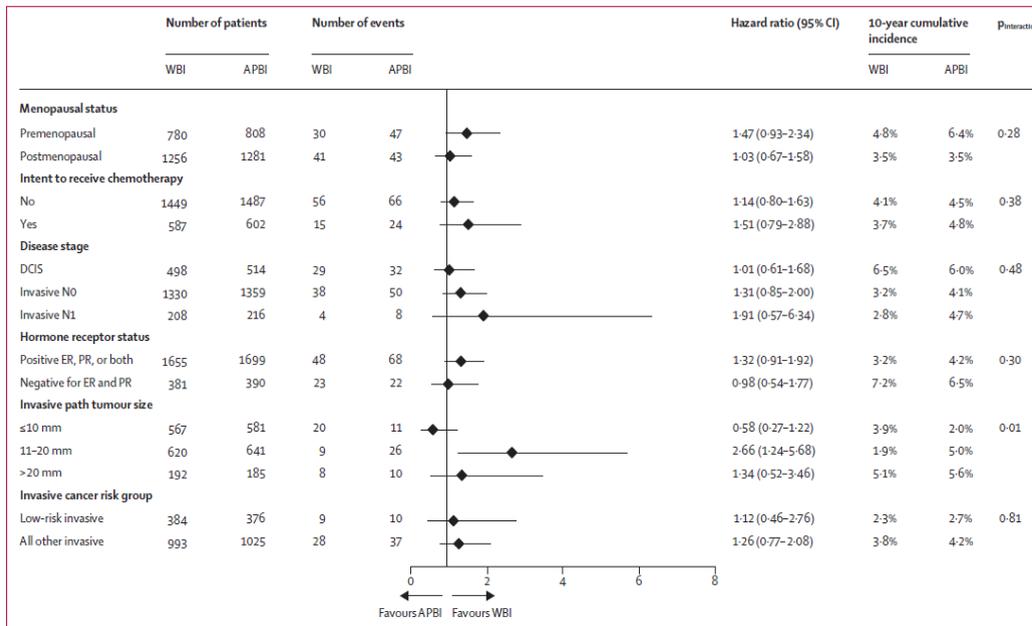
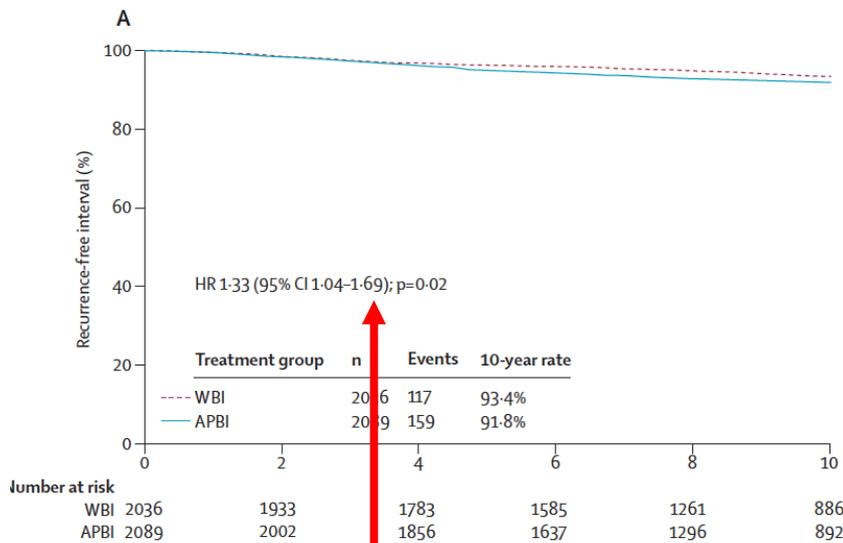


Figure 4: Exploratory post-hoc analysis using forest plots for IBTR

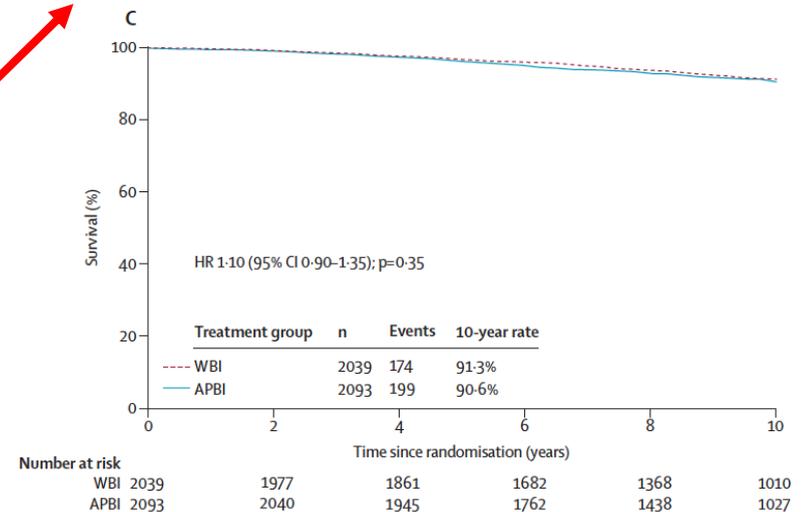
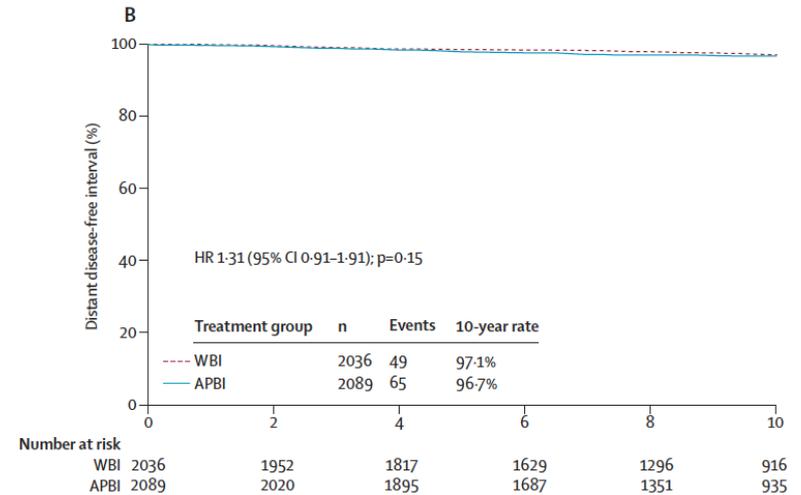
DCIS=ductal carcinoma in situ. IBTR=ipsilateral breast-tumour recurrence. APBI=partial breast irradiation. WBI=whole-breast irradiation.

- ➔ statistisch definierte Vorgaben für Äquivalenz wurden nicht erfüllt, Unterlegenheit der APBI kann nicht ausgeschlossen werden
- ➔ Geringe Unterschiede in der Subgruppenanalyse
- ➔ Fazit: RT der ganzen Brust ist bessere Therapie bzgl. lokaler Kontrolle (aber nur sehr kleiner Unterschied)

NSABP B-39/ RTOG 0413- Studie: Ergebnisse II



- Vorteil im rezidivfreien Überleben für RT der ganzen Brust
- Keine Unterschiede in Fernmetastasenfreiheit und Gesamtüberleben



NSABP B-39/ RTOG 0413- Studie: Toxizität

	WBI	APBI
Höchste berichte Toxizität		
Grad 1	31%	40%
Grad 2	59%	44%
Grad 3	7%	10%
Grad 4/5	<1%	<1%
Sekundärmalignome	N=200 10%	N=192 9%
davon kontralaterale Mamma- Ca oder ipsilat. Sarkome	N=72	N=63



Keine signifikanten Unterschiede in der Toxizität, allerdings keine detaillierte Untersuchung hinsichtlich Spättoxizitäten und Kosmetik

RAPID-Studie und NSABP B-39/RTOG 0413-Studien

Zusammenfassung

- wichtige Studien zur Teilbrust-RT
- externe RT mit Behandlungszeit von 5-7 Tagen führt in RAPID zu vermehrten Spätfolgen: das strahlenbiologische Problem ist nicht die Hypofraktionierung, sondern die Akzelerierung!
- Keine Äquivalenz bzgl. Lokalrezidivraten in NSABP B-39, der Unterschied ist absolut gesehen $< 1\%$ und kann im Einzelfall bei Wunsch nach Teilbrust-RT sicher akzeptiert werden.
- **Fazit: RT der ganzen Brust (± Boost) ist kaum zu toppen!**
- Optimale Behandlungszeit für RT der Brust **und** für Teilbrust-EBRT ist drei Wochen (vielleicht auch zwei?), aber 1 Woche ist wohl zu kurz.
- Teilbrust-RT mit Behandlungszeit von 2 Wochen könnte attraktives Konzept für die Zukunft sein (Studie aus Florenz, Livi et al. 2015, bzw. Erlanger Studie, Ott et al. Strahlenther Onkol 2017)

Teilbrust-RT, Stand 2019: Übersicht über randomisierte Studien

Studie/ Autor	Pat. (N) medianes Follow-up	Kontrollarm	Teilbrust-RT		Lokale Kontrolle (Teilbrust vs. WBI)	Toxizität (Teilbrust vs. WBI)
			Technik	RT-Dauer in Tagen		
TARGIT Vaidya et al, Lancet 2014	N= 3451 2,5 J.	Normfrakt. RT der ganzen Brust + Boost	IORT mit Orthovolt	1	- (post-pathology)	+
ELIOT Veronesi et al., Lancet Oncol 2013	N= 1305 5,8 J.	Normfrakt. RT der ganzen Brust + Boost	IORT mit Elektronen	1	-	+
GEC-ESTRO Strnad et al., Lancet 2015	N= 1184 6,6 J.	Normfrakt. RT der ganzen Brust + Boost	Multikather- Brachytherapie 8x 4Gy	4	=	(+)
<i>APBI-IMRT-Florenz Livi et al., Eur J Cancer 2015</i>	<i>520 5,0 J.</i>	<i>Normfrakt. RT der ganzen Brust + Boost</i>	<i>Linac-RT 30 Gy in 5 Frakt.</i>	12	=	+
UK IMPORT LOW Coles et al., Lancet 2017	N= 2018 6,2 J.	Hypofrakt. RT der ganzen Brust + Boost	Linac-RT 40Gy in 15 F.	19	=	(+)
RAPID Whelan et al. Lancet 2019	N= 2135 8,6 J.	Hypo- /normfrakt. RT der ganzen Brust ± Boost	Linac-RT 38,5Gy in 10F	5-7	=	-
NSABP/RTOG 0413 Vicini et al. Lancet 2019	N= 4216 10,2 J.	Normfrakt. RT der ganzen Brust ± Boost	Linac-RT 38,5Gy in 10F oder Brachyt. 8x 4Gy	5-7	(-)	=

Technik und Fraktionierung bei Teilbrust-RT

persönliche (!) Bewertung

Externe RT mit Linac, **moderate Hypofraktionierung** mit **moderater Akzelerierung** (IMPORT-LOW-Studie)



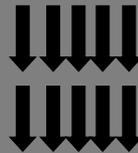
Hohe Effektivität, wenig Nebenwirkungen, für uns Methode der 1. Wahl. ABER: praktisch keine Vorteile gegenüber RT der ganzen Brust

Externe RT mit Linac, **sehr starke Hypofraktionierung** mit **starker Akzelerierung** (Florenz-APBI-IMRT-Studie)



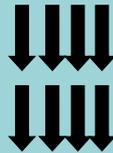
Aus unserer Sicht sehr interessante Alternative. ABER: für die breite Praxis aktuell (noch?) nicht geeignet (hohe Standards in der Studie, mind. 4 Clips, freier Resektionsrand mind. 5mm)

Externe RT mit Linac, **starke Hypofraktionierung** mit **sehr starker Akzelerierung** (RAPID-Studie, NSABP B-39/ROG 0413-Studie)



Hohe Effektivität, aber deutlich mehr Spätfolgen! Aus unserer Sicht aktuell daher nicht empfehlenswert.

Multikatheter-Brachytherapie, **starke Hypofraktionierung** mit **sehr starker Akzelerierung** (GEC-ESTRO-APBI-Studie, NSABP B-39/ROG 04-13-Studie)



Hohe Effektivität in der GEC-ESTRO-Studie, wenig Nebenwirkungen, daher alternative Methode für Patientinnen, die kurze Behandlungszeit wünschen. Nachteil: minimal-invasiver Eingriff, stationäre Therapie

IORT, **extreme Hypofraktionierung** mit **extremer Akzelerierung** (TARGIT-Studie, ELIOT-Studie)



Leitliniengerechte Therapie, aber aus unserer Sicht eher Methode der 2.Wahl

Behandlungswochen



Nachtrag: Fraktionierung bei RT der ganzen Brust

Die letzten beiden Folien zeigen

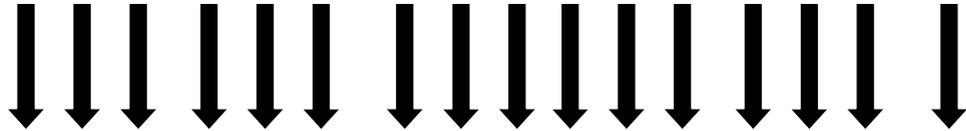
- **Folie 20: Übersicht über Fraktionierungsregime bei RT der ganzen Brust. Moderate Hypofraktionierung mit RT-Dauer ca. 3 Wochen funktioniert. Ob deutlich stärkere Hypofraktionierung (FAST-Studie) und deutlich stärkere Akzelerierung (FAST-FORWARD) vertragen werden, ist noch unklar. Die akute Toxizität war in beiden Studien erwartungsgemäß gering. Daten zu Tumorkontrolle und Spätfolgen stehen noch aus.**
- **Folie 21: Übersicht aus unserer Vorlesung. Wir halten RT der ganzen Brust mit Boost (+ RT der regionalen LK bei LK-Befall) für die Therapieverfahren, die als Standard angesehen werden sollten.**

Fraktionierung beim Mamma-Ca (RT der Brust ohne Boost)

Konventionelle Fraktionierung
25-28 Fraktionen



Moderate Hypofraktionierung
ohne Akzelerierung
(Royal Marsden Studie, START A)



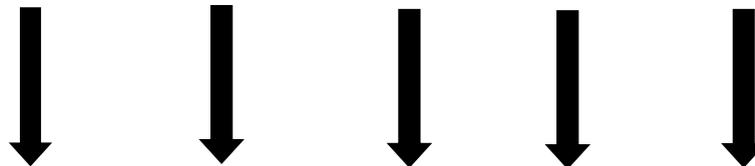
Moderate Hypofraktionierung
mit moderater Akzelerierung
(START B, Ontario-Studie)



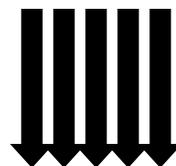
Standard
(LL ab 2017)

Funktioniert,

Extreme Hypofraktionierung
ohne Akzelerierung
(FAST-Studie)



Extreme Hypofraktionierung mit
extremer Akzelerierung
(FAST-FORWARD-Studie)

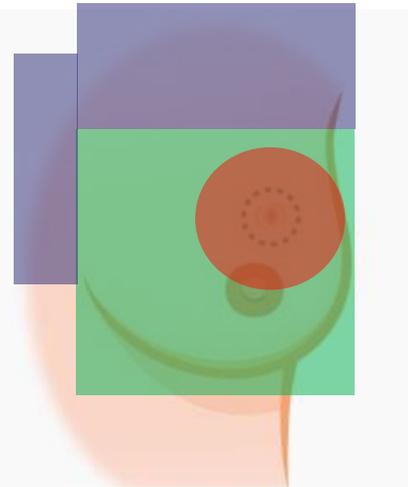
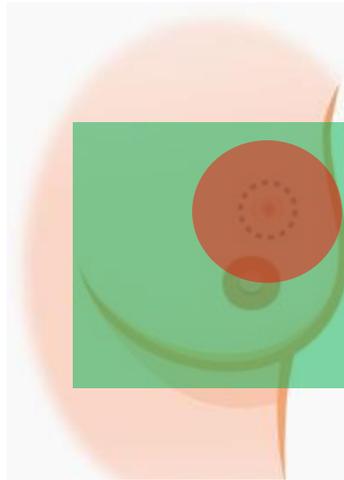
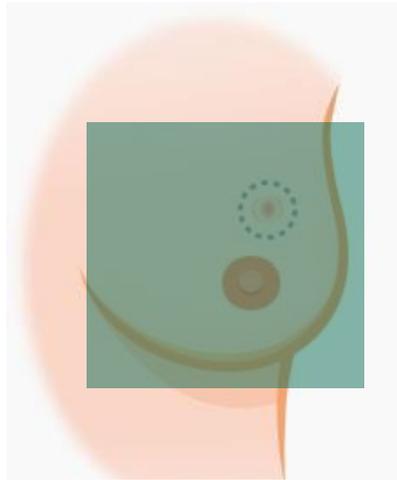
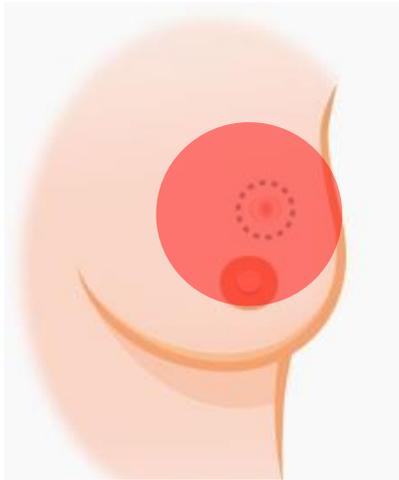


fraglich,
noch unklar

Behandlungswochen



Mamma-Ca: Zielvolumina nach brusterhaltender OP



Sonderfall 1	Sonderfall 2	Standardfall 1	Standardfall 2
Teilbrustbestrahlung (Bestrahlung nur der erweiterten Tumorregion)	Bestrahlung der ganzen Brust ohne Boost	Bestrahlung der ganzen Brust plus Boost	Bestrahlung der ganzen Brust und der regionalen LK plus Boost
Indikation: <i>ältere Patientinnen mit pN0 und sehr günstiger Tumorbiologie und Resektionsrand >2-5 mm</i>	Indikation: <i>ältere Patientinnen mit pN0 und günstiger Tumorbiologie</i>	Indikation: <i>alle Patientinnen mit pN0 (bzw. minimalem LK-Befall)</i>	Indikation: <i>alle Patientinnen mit pN+ (insbes. bei Befall ≥2LK)</i>
Technik: <i>Brachytherapie (1 Woche stationär) oder amb. hypofraktionierte RT (40Gy in 15 Fraktionen, Dauer 3 Woch.)</i>	Technik: <i>Ambulante hypofraktionierte Radiotherapie (40-42Gy in 15-16 Fraktionen, Dauer 3 Wochen)</i>	Technik: <i>Ambulante hypofraktionierte Radiotherapie der Brust (40-42Gy in 15-16 Fraktionen) plus Boost (Dauer 4 Wochen)</i>	Technik: <i>Ambulante norm- oder hypofraktionierte Radiotherapie der Brust (z.B. 50 in 25 Fraktionen) + Boost (Dauer 4-6 Wochen)</i>