

EBCTCG-Metaanalyse zur Lymphabflussbestrahlung

Lancet. Published: November 03, 2023

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01082-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01082-6)



PD Dr. David Krug



Prof. Dr. Jürgen Dunst

Klinik für Strahlentherapie
CAU Kiel & UKSH, Campus Kiel

Hintergrund

- Die adjuvante Radiotherapie der Lymphabflusswege inkl. der Mammaria interna-Region wird seit Publikation der EORTC 22922 und MA.20-Studien kontrovers diskutiert.
- Einige Metaanalysen (u.a. von der Düsseldorfer Gruppe) haben einen Überlebensvorteil gezeigt, jedoch wurden keine individuellen Patientendaten berücksichtigt.
- Bereits 2018 wurde eine EBCTCG-Metaanalyse zur Lymphabfluss-Bestrahlung beim San Antonio Breast Cancer Symposium präsentiert, jedoch wurden die Daten bislang nicht publiziert.

Neu: EBCTCG- Metaanalyse

Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*



	Number of trials	Number of women	Number of deaths	Woman-years since diagnosis					Women given systemic therapy, %		
				Median follow-up (IQR)	Total ('000s)	Distribution by years ('000s)			Chemo-therapy*	ER+ and endocrine therapy	Any
						<10	10 to <20	≥20			
Older trials (1961–78)†											
IMC, SCF, and axilla‡	7	1940	1424	29.3 (16.3–41.8)	23.9	13.5	6.5	3.9	22.6%	0.0%	22.6%
IMC
SCF and axilla§	1	217	117	9.9 (9.5–10.0)	1.5	1.5	0.0	0.0	0.0%	0.0%	0.0%
Subtotal	8	2157	1541	25.6 (12.4–41.7)	25.4	15.0	6.5	3.9	20.3%	0.0%	20.3%
Newer trials (1989 onwards)†											
IMC, SCF, axilla‡	2	5836	1446	13.5 (10.1–16.2)	66.7	50.6	16.1	0.0	66.0%	60.4%	89.2%
IMC¶	4	5420	2041	14.3 (11.2–15.8)	58.6	43.6	13.8	1.3	58.8%	60.9%	91.9%
SCF and axilla§	2	911	107	5.4 (3.2–11.4)	6.8	5.2	1.5	0.1	55.9%	65.1%	92.5%
Subtotal	8	12 167	3594	13.7 (9.9–16.0)	132.1	99.3	31.4	1.4	62.0%	61.0%	90.7%
All trials											
IMC, SCF, and axilla‡	9	7776	2870	14.1 (10.4–17.4)	90.6	64.1	22.6	4.0	55.2%	45.3%	72.6%
IMC	4	5420	2041	14.3 (11.2–15.8)	58.6	43.6	13.8	1.3	58.8%	60.9%	91.9%
SCF and axilla§	3	1128	224	6.3 (3.6–11.2)	8.2	6.6	1.5	0.1	45.1%	52.6%	74.7%
All	16	14 324	5135	14.0 (10.0–16.4)	157.5	114.3	37.9	5.4	55.7%	51.8%	80.1%

Nur 7,8% der Pat. haben keine Bestrahlung der Mammaria interna-LAW erhalten.

EBCTCG, Lancet 2023

Neu: EBCTCG- Metaanalyse

Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*



Year trial started	Trial name	Direct anterior megavoltage or orthovoltage beams alone, with field-based planning	More "tailored radiotherapy"
1961	NSABP-B03	✓	
1964	Oslo Co- 60	✓	
1969	Heidelberg	✓	
1972	WSSA (Glasgow)	✓	
1973	INT Milan 1	✓	
1973	Mayo	✓	
1974	Piedmont	✓	
1978	Toronto-Edmonton	✓	
← 10- year gap →			
1989	Tampere		✓
1991	Lyon Sud		✓
1995	IOSG Milan		✓
1996	EORTC 22922		✓
2000	MA-20		✓
2003	DBCG-IMN*		✓
2007	IAEA		✓
2008	KROG 08-06		✓

„Older trials“

„Newer trials“

Neu: EBCTCG- Metaanalyse

Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials

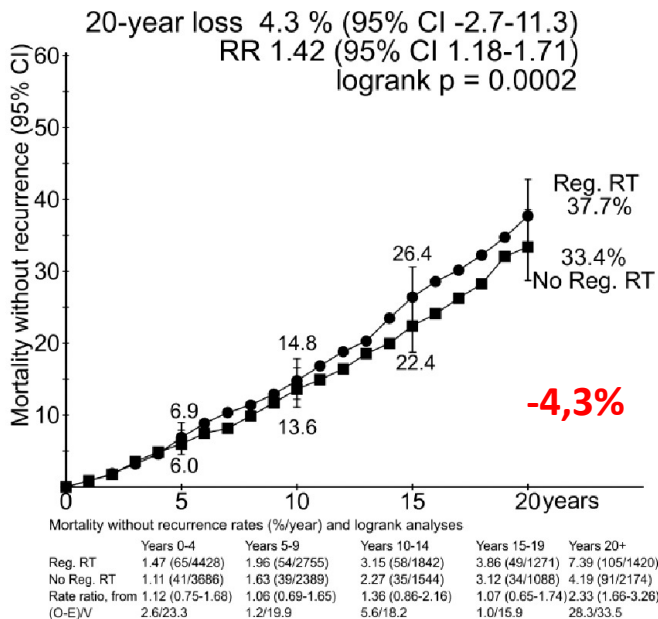


Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*



„Older trials“

(c) Non-breast-cancer mortality



Technisch bedingte erhöhte nicht-mammakarzinom-bedingten Mortalität

→ Getrennte Analyse der „neueren“ Studien

Alle weiteren Folien beziehen sich ausschließlich auf die neueren Studien.

Neu: EBCTCG- Metaanalyse

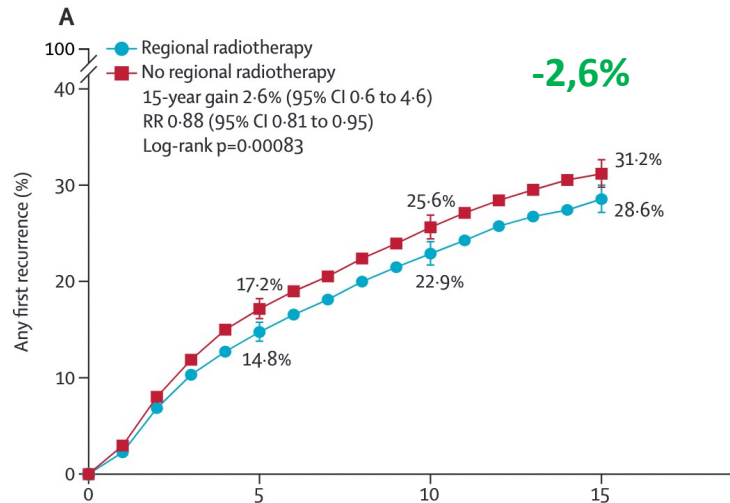
Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*



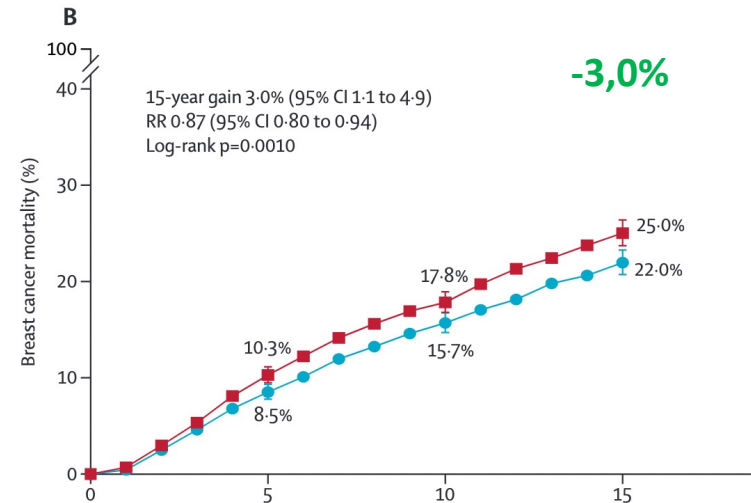
Rezidivrisiko



Any first recurrence rates (% per year [events per woman-years]) and log-rank analyses

	Years 0-4	Years 5-9	Years 10-14	Years ≥15
Regional radiotherapy	3.23% (768/23 804)	2.02% (362/17 900)	1.57% (163/10 384)	1.11% (33/2964)
No regional radiotherapy	3.80% (909/23 942)	2.16% (380/17 618)	1.65% (168/10 167)	1.40% (41/2920)
RR (95% CI), from	0.84 (0.76-0.93)	0.93 (0.81-1.08)	0.96 (0.77-1.20)	0.74 (0.46-1.19)
log-rank (O-E)/V	-66.0/390.8	-12.0/178.9	-3.1/79.8	-5.2/17.3

Mammakarzinomsterblichkeit



Death rates (% per year: total rate minus rate in women without recurrence, 95% CI) and log-rank analyses

	Years 0-4	Years 5-9	Years 10-14	Years ≥15
Regional radiotherapy	1.76% (1.56-1.95)	1.66% (1.42-1.91)	1.55% (1.19-1.92)	1.11% (0.30-1.92)
No regional radiotherapy	2.14% (1.94-2.35)	1.80% (1.54-2.06)	1.87% (1.49-2.25)	0.98% (0.21-1.75)
RR (95% CI), from	0.82 (0.72-0.93)	0.92 (0.79-1.07)	0.83 (0.68-1.00)	1.22 (0.81-1.83)
log-rank (O-E)/V	-46.5/233.4	-13.8/170.3	-20.1/105.7	4.6/23.1

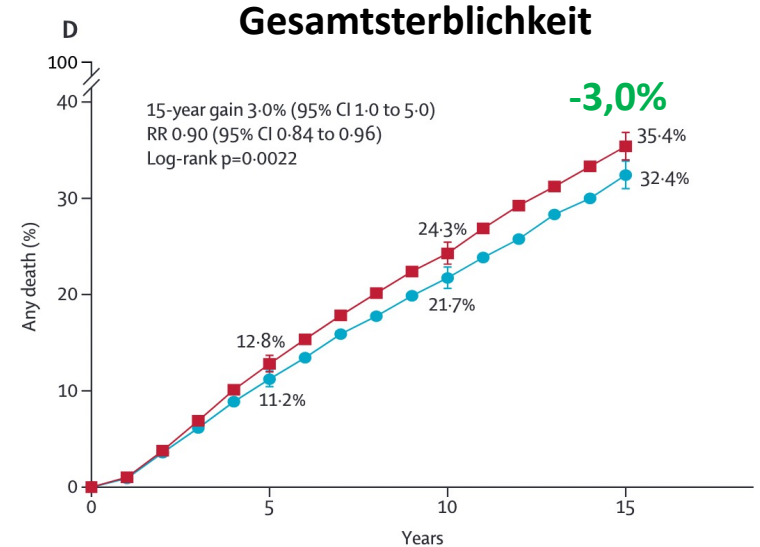
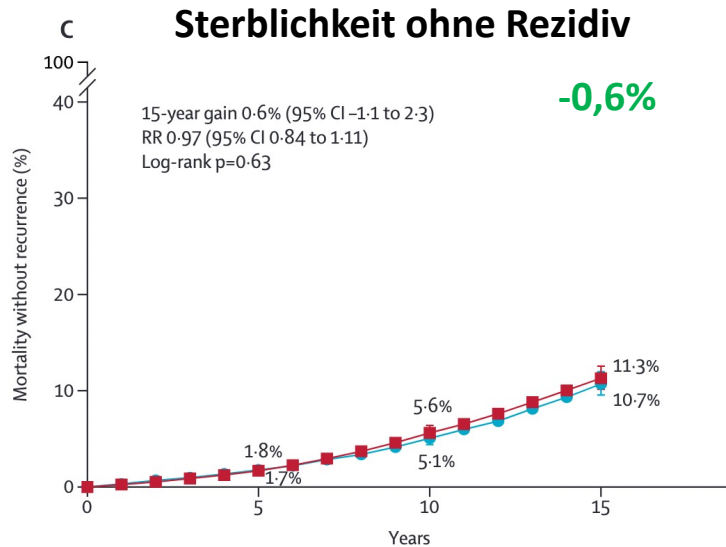
Signifikante Reduktion des Rezidivrisikos und der mammakarzinom-bedingten Sterblichkeit.

Neu: EBCTCG- Metaanalyse

Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*



Reduktion der Mammakarzinom-Sterblichkeit überträgt sich 1:1 in eine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Keine Erhöhung der Sterblichkeit ohne Rezidiv.

Neu: EBCTCG- Metaanalyse

Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*



	Regional radiotherapy	No regional radiotherapy	Gain from regional radiotherapy
Any recurrence			
pN0	19.0%	21.3%	2.3%
pN1-3	25.6%	28.5%	2.9%
pN4+	46.8%	51.1%	4.3%
Breast cancer mortality			
pN0	10.9%	12.5%	1.6%
pN1-3	20.3%	23.0%	2.7%
pN4+	40.5%	45.0%	4.5%

Data are 15-year cumulative risks. The overall rate ratios (RRs) for any recurrence (RR=0.88; figure 3) and breast cancer mortality (0.87; figure 3) were applied to annual rates of any recurrence and breast cancer mortality in the trials, averaged over treatment groups (there was no significant heterogeneity in the proportional reductions [RRs] for any recurrence and breast cancer mortality). pN0=pathologically node negative. pN1-3=one to three involved axillary lymph nodes. pN4+=four or more involved axillary lymph nodes.

Table 2: Absolute effect of regional node radiotherapy on 15-year risk of any recurrence and breast cancer mortality by nodal status in 10 833 women in the seven newer trials with data on recurrence

Der absolute Vorteil durch die regionäre Bestrahlung ist abhängig vom pN-Stadium.

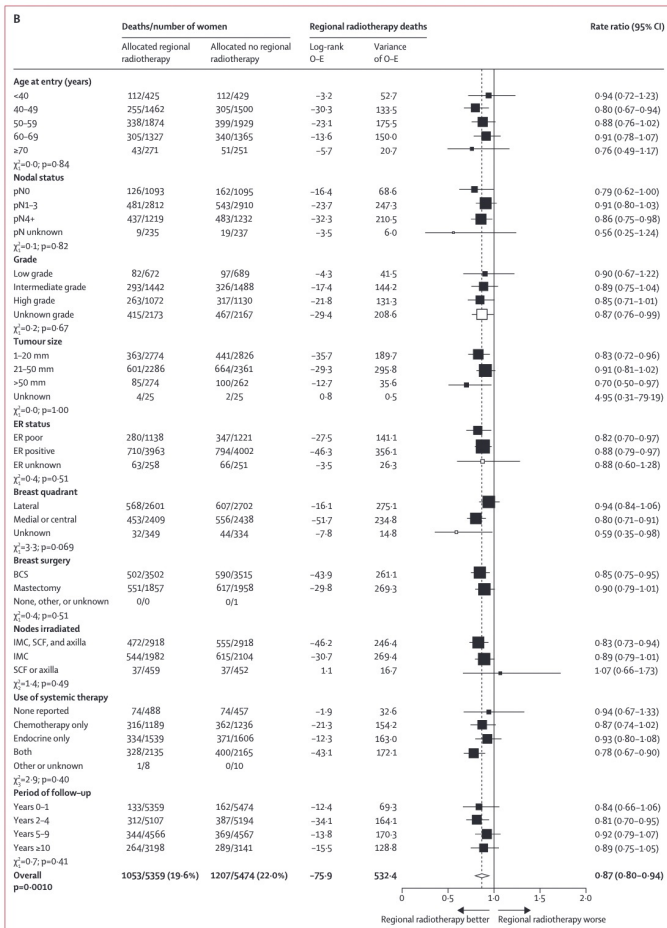
Neu: EBCTCG- Metaanalyse

Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*



Subgruppenanalysen



Tumorlokalisierung (Rezidivrisiko)

Breast quadrant

Lateral	704/2601	742/2702	-12.1	338.0	0.96 (0.87-1.07)
Medial or central	567/2409	691/2438	-64.5	293.9	0.80 (0.72-0.90)
Unknown	55/349	65/334	-9.5	25.7	0.69 (0.47-1.02)

$\chi^2=5.3$; $p=0.021$



Tumorlokalisierung (Mammakarzinom-Sterblichkeit)

Breast quadrant

Lateral	568/2601	607/2702	-16.1	275.1	0.94 (0.84-1.06)
Medial or central	453/2409	556/2438	-51.7	234.8	0.80 (0.71-0.91)
Unknown	32/349	44/334	-7.8	14.8	0.59 (0.35-0.98)

$\chi^2=3.3$; $p=0.069$



Tumorlokalisierung (Gesamtüberleben)

(f) Breast quadrant ($\chi^2=0.7$; $p=0.40$)

Lateral	854/2833	907/2938	-28.8	409.4	0.93 (0.85-1.03)
Medial or central	815/2849	902/2864	-51.5	398.4	0.88 (0.80-0.97)
Unknown	55/349	61/334	-4.4	23.1	0.83 (0.55-1.24)



Keine weiteren prädiktiven Faktoren.

Schlußfolgerung der Autoren (in der Arbeit):

For women with negative lymph nodes, in this metaanalysis, regional node radiotherapy reduced their absolute 15-year risk of breast cancer death by about 1–2%. The absolute benefit for an individual woman would also depend on factors such as tumour size, grade, molecular subtype, and systemic therapy received. For example, the absolute benefit would be greater for a woman with a large, high-grade, node-negative cancer than for a woman with a small screen-detected node-negative cancer. For women with one to three positive nodes, regional node radiotherapy reduced their absolute 15-year risk of breast cancer death by about 2–3% and for women with four or more positive nodes, the reduction in breast cancer death was about 4–5%.

Auszüge aus EBCTCG. Lancet 2023

EBCTCG-Metaanalyse:

Wichtige Details

1. **Alle Patientinnen hatten eine primäre Operation erhalten. Zur Frage der Radiotherapie nach neoadjuvanter Systemtherapie kann daher keine Aussage getroffen werden.**
2. **Obwohl moderne Techniken zur Herzschonung (z.B. DIBH) nicht zum Einsatz kamen, war die mammarkarzinom-unabhängige Sterblichkeit nicht erhöht.**
3. **Die Patientenselektion bleibt schwierig, da nur der Tumorsitz als potentieller prädiktiver Faktor identifiziert wurde. In zwei inkludierten Studien war der ER-Status relevant.**
4. **Der HER2-Status wurde nur in einer Minderheit der Studien erhoben und wurde daher nicht berücksichtigt. Ebenso wurde eine HER2-gerichtete Therapie nur in einem Bruchteil der Patientinnen verabreicht.**
5. **Die Mehrheit der Patientinnen hatte eine Axilladisektion erhalten.**
6. **Die Reduktion der lokoregionären Rezidivrate (-1,1%) war geringer als die Reduktion der distanten Rezidive (-2,9%) und Reduktion der Mortalität. Die Sinnhaftigkeit der lokoregionären Rezidivrate als Endpunkt für Studien mit Radiotherapie (der Lymphabflusswege) muss daher hinterfragt werden.**
7. **Die Metaanalyse schloss auch Studien ein, die das Ausmaß der Lymphabflussbestrahlung untersuchten (+/- IMN), u.a. die nicht-randomisierte DBCG-IMN.**

Gibt es prädiktive Faktoren für die Lymphabfluss-RT?

Studie	Tumor-sitz	Anzahl LK	ER/PR-Status	Grading	T3-Stadium	Menopausenstatus/Alter
MA.20	=	=	++	?	?	?
EORTC 22922	=	=	?	?	=	=
Hennequin et al.	?*	?*	?	?	?	?
DBCG-IMN	=*	=*	?	=	+	+
KROG 08-06	++	=	+	=	=	?
EBCTCG	++	=	+	=	=	=

? = nicht untersucht, = : negative Subgruppenanalyse

+ = positive Subgruppenanalyse mit negativem/keinem Interaktionstest

++ = positive Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest

* = + für Kombination aus medialem/zentralem Sitz und pN1-Stadium

Fazit

- Die Ergebnisse zeigen eindrucksvoll den Vorteil der lokoregionären Radiotherapie.
- In vielen Situationen beim Mammakarzinom wird die Radiotherapie de-eskaliert. Hier zeigt sich, dass in bestimmten Situationen eine Eskalation sinnvoll und vorteilhaft ist. Dies zu betonen, ist aus berufspolitischer Sicht wichtig.
- Für die Diskussion in der klinischen Praxis ist ein Vergleich des therapeutischen Effekts zu systemischen Therapien sinnvoll. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 3% ist größer als der Unterschied zwischen 5 Jahren Aromataseinhibitor vs. 5 Jahren Tamoxifen (+2,7%).
- ...und das erreichen wir ohne eine Verlängerung der Therapie und ohne Erhöhung der mammakarzinom-unabhängigen Sterblichkeit bei nur geringfügig erhöhter Morbidität (Lymphödem, Pneumonitis).

Fazit

- Die Evidenz für eine Bestrahlung der Lymphabflusswege ohne Mammaria interna ist äußerst limitiert.
- Entscheidend bleibt die Patientenselektion. Leider hilft die aktuelle Arbeit uns hier wenig weiter.
- In der klinischen Praxis sollte daher eine Indikationsstellung unter Berücksichtigung des Rezidivrisikos zur Prognoseeinschätzung erfolgen (Annahme: hohes Risiko impliziert großen Vorteil). Entscheidend ist das pN-Stadium.
 - pN0: LAW-RT nur in Einzelfällen
 - pN1: LAW-RT bei Vorliegen von Risikofaktoren
 - pN2-3: LAW-RT grundsätzlich empfohlen

**UKSH Kiel:
Die einzige Uni-Klinik direkt am Meer**



**Wie immer: Viele Grüße aus Kiel.
Wenn Sie die ppt-Datei oder die
Originalpublikation benötigen, schreiben
Sie an uns:**

david.krug@uksh.de

juergen.dunst@uksh.de