

**Extreme Hypofraktionierung beim Mamma-Ca:  
Aktuelle Ergebnisse der britischen FAST-FORWARD-Studie**  
Behandlung mit 5 Fraktionen à 5,2/5,4 Gy in einer Woche ist möglich!?

- Hypofraktionierung: bisherige Datenlage
- **Aktuelle FAST-FORWARD-Studie (Lancet 2020)**
- Eigene Bewertung

***Justus Domschikowski, David Krug, Jürgen Dunst***

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

# Hintergrund

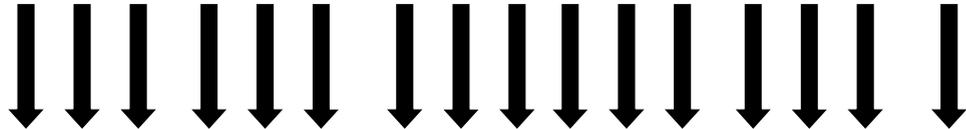
- Moderate Hypofraktionierung mit moderater Akzelerierung (15 -16 Fraktionen in drei Wochen) ist mittlerweile Standard bei Nachbestrahlung nur der Brust (auch in der deutschen S3-LL ist das die Option der 1.Wahl).
  - Stärkere Hypofraktionierung ist bei Teilbrustbestrahlung möglich (s. Infos für Radioonkologen von Januar 2020 anlässlich der Publikation der RAPID-Studie und der NSABP B-39-Studie).
  - ABER: auch bei Teilbrustbestrahlung ist eine sehr starke Hypofraktionierung nicht unkritisch:
    - Teilbrustbestrahlung mit Multikatheter-Brachytherapie (32 Gy in 8 Fraktionen in 4 Tagen) ist gut möglich (GEC-ESTRO-Studie, Strnad et al. Lancet 2016)
    - Bereits geringe Dosiserhöhung führt zu erhöhter Rate an Spättoxizität (RAPID-Studie, akzelerierte Teilbrust-RT mit 2x täglich 3,85 Gy bis 38,5 Gy in 5-7 Tagen).
    - IORT (also maximale Hypofraktionierung bei Teilbrustbestrahlung) war in beiden randomisierten Studien (ELIOT, TARGIT) mit erhöhter Rate intramammärer Rezidive verbunden.
- 
- **Frage:** kann man bei **RT der ganzen Brust** die Hypofraktionierung weiter verstärken?
  - Wichtige laufende Studien mit bereits abgeschlossener Rekrutierung und publizierten (guten!) Daten zur Akuttoxizität sind FAST-Studie und FAST-Forward-Studie aus GB.
  - **JETZT: Publikation der 5-Jahres-Daten der FAST-Forward-Studie**

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

Konventionelle Fraktionierung  
25-28 Fraktionen



Moderate Hypofraktionierung ohne  
Akzelerierung (z.B. START A)



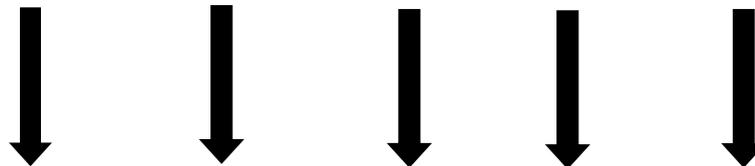
Moderate Hypofraktionierung  
mit moderater Akzelerierung  
(START B, Ontario-Studie)



Standard  
(LL ab 2017)

Funktioniert,

Extreme Hypofraktionierung  
ohne Akzelerierung  
(FAST-Studie)



bisher noch unklar

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



Um diese Studie geht es:  
5 Fraktionen mit 5,2 Gy bzw. 5,4Gy (also Gesamtdosis  
26Gy oder 27Gy in einer Woche)

Behandlungswochen



# FAST-Forward-Studie

## Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial



*Adrian Murray Brunt\**, Joanne S Haviland\*, Duncan A Wheatley, Mark A Sydenham, Abdulla Alhasso, David J Bloomfield, Charlie Chan, Mark Churn, Susan Cleator, Charlotte E Coles, Andrew Goodman, Adrian Harnett, Penelope Hopwood, Anna M Kirby, Cliona C Kirwan, Carolyn Morris, Zohal Nabi, Elinor Sawyer, Navita Somaiah, Liba Stones, Isabel Syndikus, Judith M Blisst, John R Yarnold†, on behalf of the FAST-Forward Trial Management Group



### Summary

**Background** We aimed to identify a five-fraction schedule of adjuvant radiotherapy (radiation therapy) delivered in 1 week that is non-inferior in terms of local cancer control and is as safe as an international standard 15-fraction regimen after primary surgery for early breast cancer. Here, we present 5-year results of the FAST-Forward trial.

Published Online  
April 28, 2020  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6)

**Brunt et al., Lancet April 2020 online**

# FAST-Forward-Studie

## Consort-Diagramm

### Wichtige Aspekte der Studie

- **dreiarmlige randomisierte Studie**
- **15x 2,66Gy (Kontrollarm) vs. 5x 5,4Gy vs. 5x 5,2Gy**
- **Rekrutierung 11/2011 bis 06/2014**
- **4096 Patientinnen in 32 Monaten !!!**
- **97 Krankenhäuser in Großbritannien, davon 47 mit Strahlentherapie**
- **Hypothese: 2% Lokalrezidive nach 5 Jahren im Kontrollarm (40Gy in 15 Fraktionen), Non-Inferiority der exp. Arme mit Lokalrezidivrate  $\leq 3,6\%$**
- **Daten zur akuten Toxizität (zwei geplante Sub-Studien) wurden bereits 2016 publiziert (Brunt et al., Radiother. Oncol., nächsten Folien 6 und 7)**
- **Jetzt: Daten zu Tumorkontrolle und Spättoxizität bei medianem Follow-up von 71,5 Monaten**

*Brunt et al., Lancet April 2020*

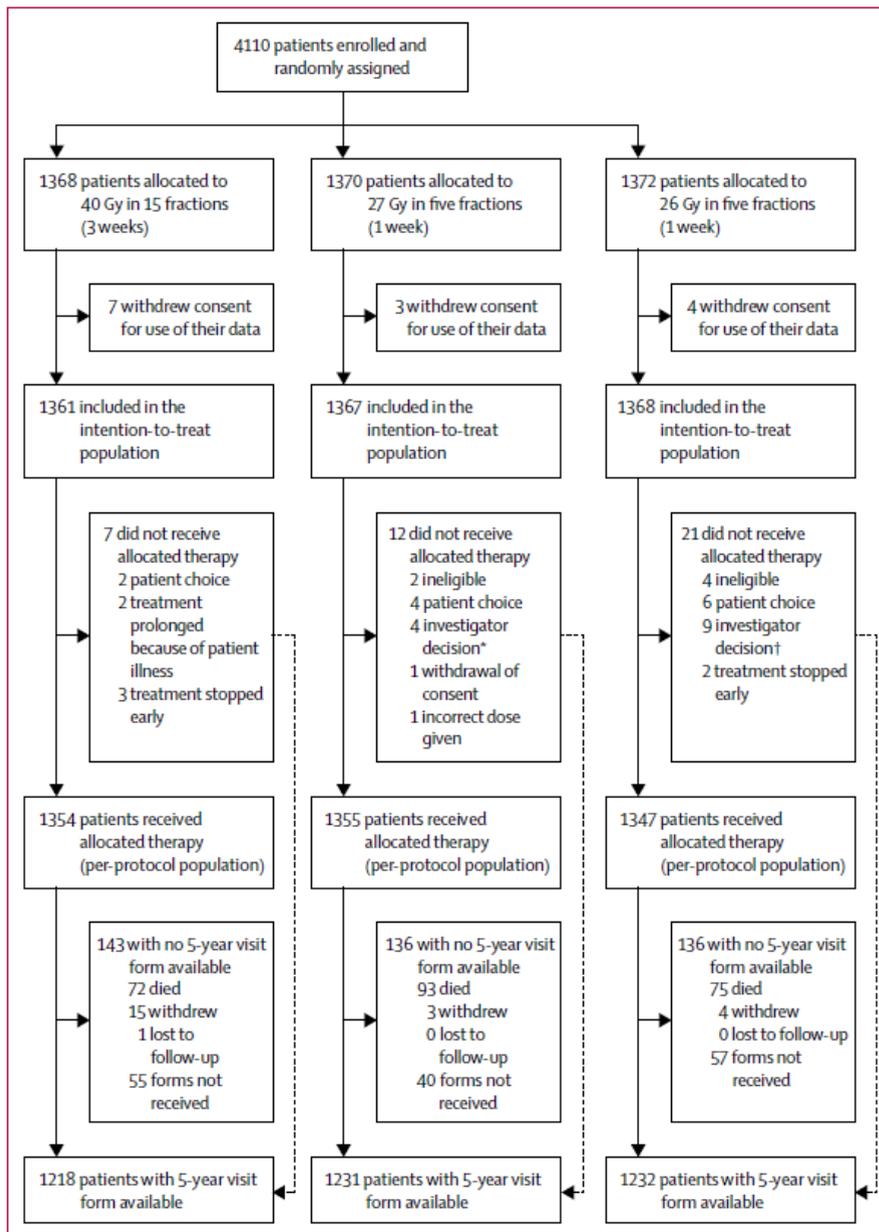
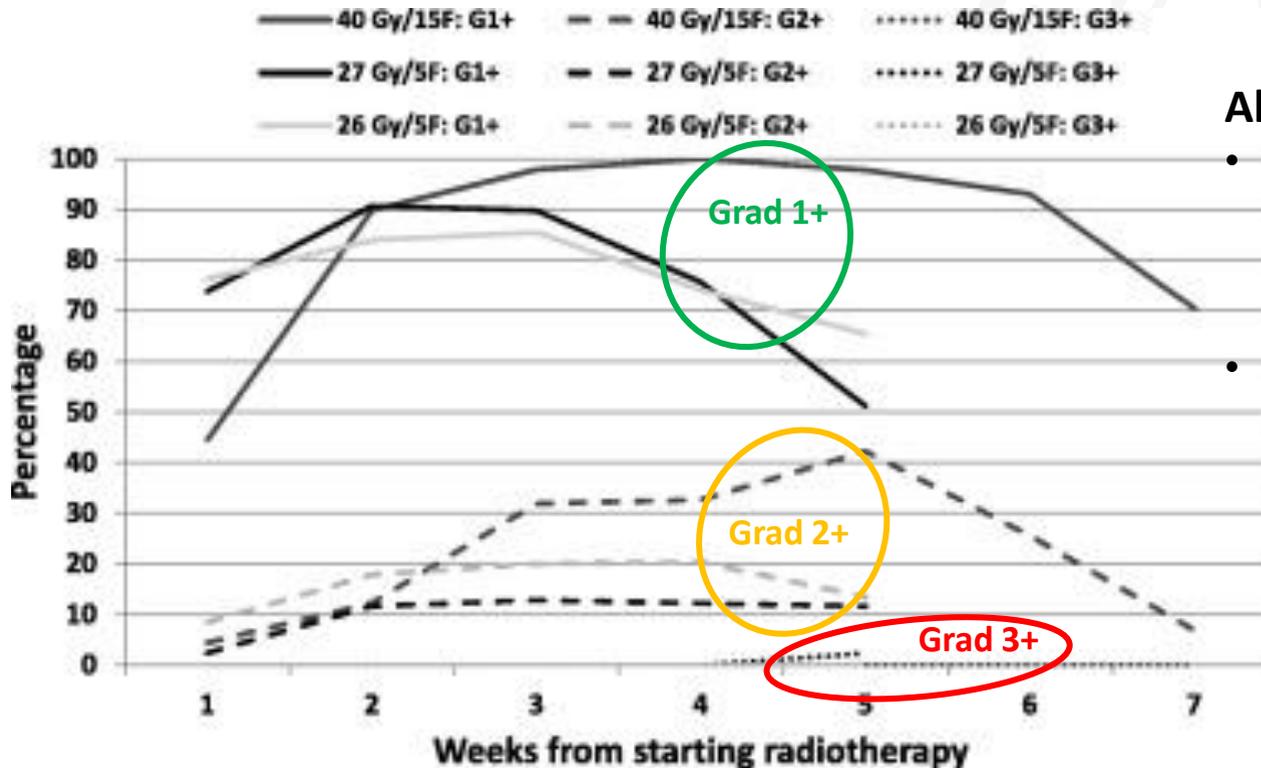


Figure 1: FAST-Forward trial profile

# FAST-Forward-Studie: Akuttoxizität

(Publikation bereits 2016)



## Akute Toxizität insgesamt

- Toxizität insgesamt gering, insbesondere praktisch keine Grad 3-Toxizität
- Akute Toxizität war in beiden Armen mit extremer Hypofraktionierung seltener, und die Dauer war kürzer.

Grade 3 toxicity reported at 4 weeks post-RT in 27 Gy/5F patient resolved to grade 1 one week later

# FAST-Forward-Studie: Akuttoxizität

(Publikation bereits 2016)

**Table 3a**

Acute skin toxicities reported. Acute toxicity substudy 1 – Worst acute CTCAE score according to treatment.

Worst RTOG grade (on or post RT)	40 Gy/15F N = 44 N (%) <sup>a</sup>	27 Gy/5F N = 51 N (%) <sup>a</sup>	26 Gy/5F N = 52 N (%) <sup>a</sup>
0	0	2 (4)	3 (6)
1	14 (32)	24 (47)	32 (62)
2	24 (55)	20 (39)	14 (27)
3	6 (14)	5 (10)	3 (6)
4	0	0	0
Percentage of RTOG grade 3+ (upper limit of one-sided 95% CI)	13.6 (25.2)%	9.8 (19.5)%	5.8 (14.2)%

<sup>a</sup> Percentages calculated from those evaluable.

**Table 3b**

Acute toxicity substudy 2 – Worst acute CTCAE score according to treatment.

CTCAE grade	40 Gy/15F N = 43 N (%) <sup>a</sup>	27 Gy/5F N = 41 N (%) <sup>a</sup>	26 Gy/5F N = 53 N (%) <sup>a</sup>
0	0	3 (7)	3 (6)
1	21 (49)	26 (63)	31 (58)
2	22 (51)	11 (27)	19 (36)
3	0	1 (2) <sup>b</sup>	0
4	0	0	0
Proportion grade 3+ (upper limit of one-sided 95% CI)	0 (6.7)%	2.4 (11.1)%	0 (5.5)%

<sup>a</sup> Percentages calculated from those evaluable.

<sup>b</sup> Grade 3 toxicity reported at 4 weeks post-RT resolved to grade 1 one week later.

## Akute Toxizität

- überwiegend Hauttoxizität (Tabelle 3a)
- kumulative Toxizität war in beiden Armen mit extremer Hypofraktionierung eher geringer (Tabelle 3b)

# FAST-Forward-Studie

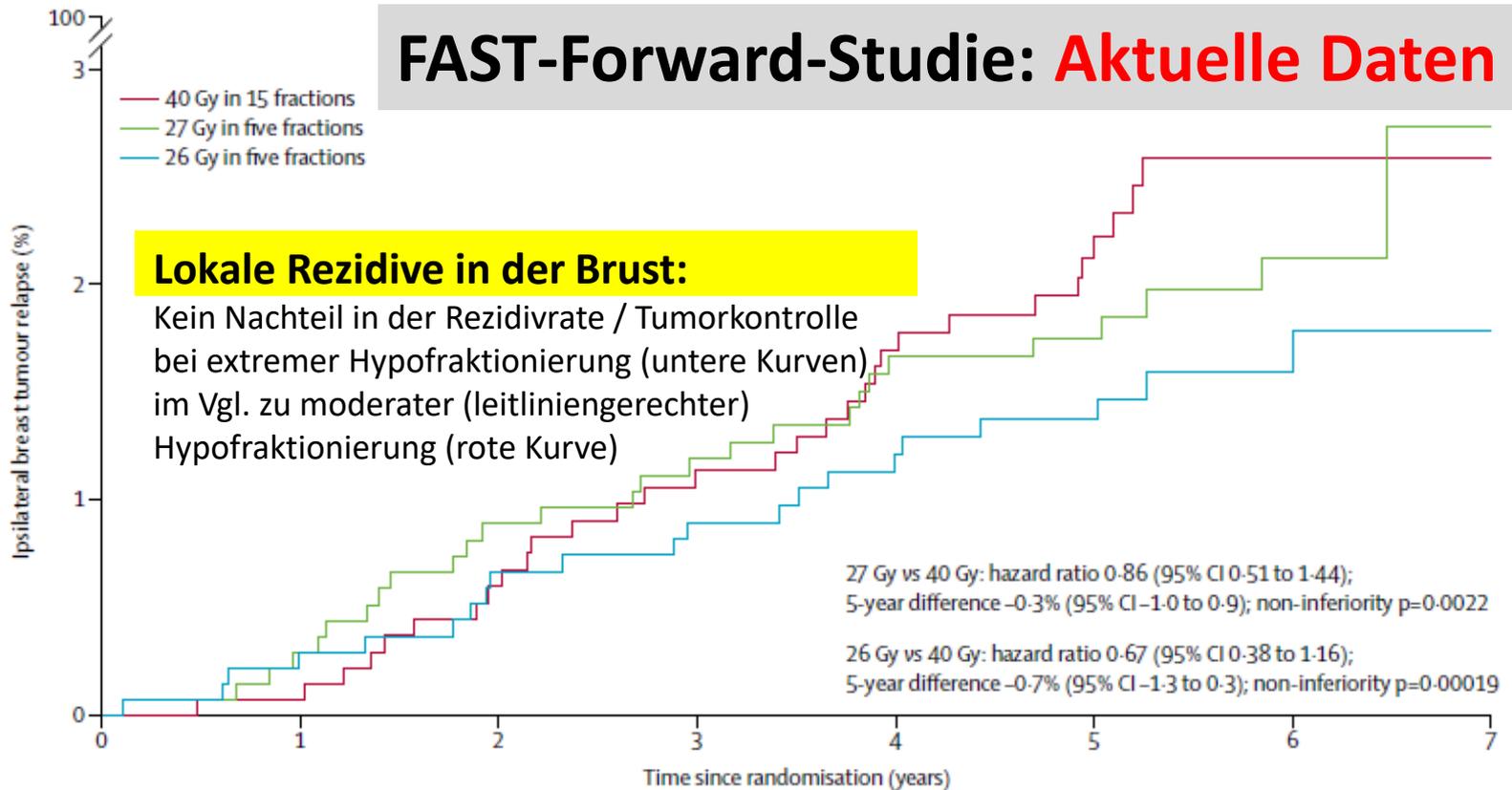
## Patientencharakteristika:

- Typische Verteilung üblicher Prognoseparameter
- Ab 2013 (also vermutlich etwa bei halber Rekrutierung) wurden very-low-risk Patientinnen (>65 Jahre, pT1 N0, G1-2, ER-pos, her-2-neg) ausgeschlossen, um die Ereignisrate zu erhöhen
- Etwa 93% brusterhaltende OP, ca. 7% Postmastektomie-RT (Teil 1 der Tabelle, hier nicht abgebildet)
- Etwa 25% adjuvante Chemotherapie, ca. 95% adjuvante endokrine Therapie
- Etwa 25% der Patientinnen erhielten einen sequentiellen Boost mit 5 oder 8 Fraktionen. **Wichtig: diese Patientinnen hatten dann natürlich eine Behandlungszeit von 2 bis knapp 3 Wochen**

Brunt et al., Lancet April 2020

	40 Gy In 15 fractions (n=1361)	27 Gy In five fractions (n=1367)	26 Gy In five fractions (n=1368)
(Continued from previous page)			
Pathological T stage			
T1mi	4 (0.3%)	5 (0.4%)	6 (0.4%)
T1a	69 (5.1%)	68 (5.0%)	51 (3.7%)
T1b	258 (19.0%)	270 (19.8%)	256 (18.7%)
T1c	612 (45.0%)	601 (44.0%)	602 (44.0%)
T2	394 (28.9%)	389 (28.5%)	424 (31.0%)
T3	21 (1.5%)	30 (2.2%)	25 (1.8%)
Unknown	3 (0.2%)	4 (0.3%)	4 (0.3%)
ER and HER2 status			
ER positive HER2 positive	103 (7.6%)	103 (7.5%)	93 (6.8%)
ER positive HER2 negative	1108 (81.4%)	1130 (82.7%)	1097 (80.2%)
ER negative HER2 positive	32 (2.4%)	34 (2.5%)	42 (3.1%)
ER negative HER2 negative	111 (8.2%)	96 (7.0%)	128 (9.4%)
Not known	7 (0.5%)	4 (0.3%)	8 (0.6%)
Progesterone receptor status			
Positive	577 (73.1%)†	541 (70.3%)†	566 (69.8%)†
Negative	212 (26.9%)†	229 (29.7%)†	245 (30.2%)†
Not done	571 (42.0%)	596 (43.6%)	555 (40.6%)
Missing on form	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
Lymphovascular invasion			
Present	186 (13.7%)	178 (13.0%)	202 (14.8%)
Absent	1085 (79.7%)	1084 (79.3%)	1055 (77.1%)
Uncertain	34 (2.5%)	40 (2.9%)	51 (3.7%)
Unknown	56 (4.1%)	65 (4.8%)	60 (4.4%)
Neoadjuvant chemotherapy received‡			
Yes	48 (3.5%)	56 (4.1%)	43 (3.1%)
No	1312 (96.4%)	1311 (95.9%)	1323 (96.7%)
Unknown	1 (0.1%)	0	2 (0.1%)
Adjuvant therapy received: all patients			
Chemotherapy§	333/1360 (24.5%)	324/1367 (23.7%)	370/1366 (27.1%)
Adjuvant therapy received:† HER2-positive patients			
Chemotherapy and trastuzumab	84/135 (62.2%)	85/137 (62.0%)	100/135 (74.1%)
Trastuzumab, no chemotherapy	16/135 (11.9%)	13/137 (9.5%)	13/135 (9.6%)
Chemotherapy, no trastuzumab	2/135 (1.5%)	2/137 (1.5%)	0
No chemotherapy, no trastuzumab	33/135 (24.4%)	37/137 (27.0%)	22/135 (16.3%)
Adjuvant therapy received:† ER-positive patients			
Endocrine therapy	1169/1216 (96.1%)	1186/1237 (95.9%)	1157/1196 (96.7%)
Boost given			
Yes	342 (25.1%)	337 (24.7%)	332 (24.3%)
No	1017 (74.7%)	1027 (75.1%)	1031 (75.4%)
Not known	2 (0.1%)	3 (0.2%)	5 (0.4%)
Boost dose			
10 Gy in five fractions	260/342 (76.0%)	273/337 (81.0%)	257/332 (77.4%)
16 Gy in eight fractions	80/342 (23.4%)	64/337 (19.0%)	75/332 (22.6%)
Unknown	2/342 (0.6%)	0	0
Data are n (%) or n/N (%) unless otherwise stated. ER=estrogen receptor. *14 patients withdrew consent for any of their data to be used in analysis. †These percentages are calculated out of total patients who had available results for this test. ‡Patients could have more than one type of adjuvant systemic therapy. §Chemotherapy type (for those specified): anthracyclines (n=584), taxane and anthracyclines (n=348), taxane and other—eg, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab (n=83), and other (n=3).			
Table 1: Demographic, clinical, and treatment characteristics at randomisation (n=4096)*			

# FAST-Forward-Studie: Aktuelle Daten



	0	1	2	3	4	5	6	7
<b>40 Gy</b>								
Number at risk	1361	1347	1307	1281	1230	1045	486	91
Censored	0	13	46	65	109	289	844	1239
Events	0	1	8	15	22	27	31	31
<b>27 Gy</b>								
Number at risk	1367	1352	1328	1303	1255	1066	508	90
Censored	0	11	27	48	90	278	833	1250
Events	0	4	12	16	22	23	26	27
<b>26 Gy</b>								
Number at risk	1368	1347	1325	1302	1257	1070	524	89
Censored	0	17	34	54	95	280	824	1258
Events	0	4	9	12	16	18	20	21

Figure 2: Cumulative risk of ipsilateral breast tumour relapse by fractionation schedule

# FAST-Forward-Studie

## Daten zur Tumorkontrolle:

- Sehr ähnliche Ergebnisse in allen drei Armen der Studie

	Cumulative number of events	Estimated cumulative incidence by 5 years (95% CI)	Hazard ratio (95% CI); p value	Estimated absolute difference vs 40 Gy at 5 years (95% CI)
<b>Ipsilateral breast tumour (local) relapse*</b>				
40 Gy (n=1361)	31 (2.3%)	2.1% (1.4 to 3.1)	1 (ref)	--
27 Gy (n=1367)	27 (2.0%)	1.7% (1.2 to 2.6)	0.86 (0.51 to 1.44); 0.56	-0.3% (-1.0 to 0.9)
26 Gy (n=1368)	21 (1.5%)	1.4% (0.9 to 2.2)	0.67 (0.38 to 1.16); 0.15	-0.7% (-1.3 to 0.3)
<b>Locoregional relapse†</b>				
40 Gy (n=1361)	43 (3.2%)	2.8% (2.0 to 3.9)	1 (ref)	--
27 Gy (n=1367)	35 (2.6%)	2.3% (1.6 to 3.3)	0.80 (0.51 to 1.25); 0.33	-0.5% (-1.4 to 0.7)
26 Gy (n=1368)	29 (2.1%)	1.8% (1.2 to 2.7)	0.66 (0.41 to 1.06); 0.083	-0.9% (-1.6 to 0.2)
<b>Distant relapse</b>				
40 Gy (n=1361)	59 (4.3%)	3.8% (2.9 to 5.0)	1 (ref)	--
27 Gy (n=1367)	69 (5.0%)	4.7% (3.7 to 6.0)	1.16 (0.82 to 1.64); 0.41	0.6% (-0.7 to 2.3)
26 Gy (n=1368)	76 (5.6%)	5.1% (4.0 to 6.4)	1.27 (0.90 to 1.79); 0.17	1.0% (-0.4 to 2.9)
<b>Any breast cancer-related event‡</b>				
40 Gy (n=1361)	119 (8.7%)	7.8% (6.5 to 9.4)	1 (ref)	--
27 Gy (n=1367)	112 (8.2%)	7.2% (5.9 to 8.7)	0.93 (0.71 to 1.20); 0.56	-0.6% (-2.2 to 1.5)
26 Gy (n=1368)	114 (8.3%)	7.5% (6.2 to 9.0)	0.94 (0.73 to 1.22); 0.65	-0.4% (-2.1 to 1.6)
<b>All-cause mortality</b>				
40 Gy (n=1361)	92 (6.8%)	5.4% (4.3 to 6.8)	1 (ref)	--
27 Gy (n=1367)	105 (7.7%)	6.9% (5.7 to 8.4)	1.12 (0.85 to 1.48); 0.42	0.6% (-0.8 to 2.5)
26 Gy (n=1368)	90 (6.6%)	5.6% (4.5 to 7.0)	0.96 (0.72 to 1.28); 0.78	-0.2% (-1.5 to 1.5)

Hazard ratios less than 1 favour five-fraction schedules. p values were calculated by log-rank test (two-sided). \* Includes three patients with angiosarcoma in ipsilateral breast (one in the 40 Gy group and two in the 26 Gy group). † Defined as ipsilateral breast tumour relapse or regional relapse (axilla, supraclavicular fossa, and internal mammary chain).

‡ Includes local, regional, or distant relapse, breast cancer death, or contralateral breast cancer (disease-free survival).

Table 2: Relapse and mortality by fractionation schedule: time-to-event analysis (n=4096)

Brunt et al., Lancet April 2020

# FAST-Forward-Studie

## Spättoxizität

- Signifikant mehr Spättoxizität bei extremer Hypofraktionierung
- v.a. bei 27 Gy, teilweise auch bei 26Gy
- erhöhte Toxizität betrifft vor allem
  - Verhärtung („breast harder“)
  - Brustschmerzen
  - Schwellung
  - **ABER: absoluter Unterschied gering**

	Number of patients reporting moderate or marked event at baseline/total*	Number of moderate or marked events/total number of assessments over 3-60 months of follow-up	Odds ratio for schedule (95% CI)	p value for comparison with 40 Gy	p value for comparison between 27 Gy and 26 Gy	Odds ratio for years of follow-up (95% CI); p value
<b>Protocol-specific items</b>						
Breast appearance changed	..	..	..	..	..	1.03 (1.01-1.05); 0.0010
40 Gy	170/573 (29.7%)	778/2480 (31.4%)	1 (ref)	..	..	..
27 Gy	177/583 (30.4%)	929/2550 (36.4%)	1.22 (1.02-1.46)	0.033	..	..
26 Gy	155/581 (26.7%)	770/2563 (30.0%)	0.91 (0.75-1.10)	0.33	0.0018	..
Breast smaller	..	..	..	..	..	1.11 (1.09-1.13); <0.0001
40 Gy	96/560 (17.1%)	585/2445 (23.9%)	1 (ref)	..	..	..
27 Gy	106/576 (18.4%)	606/2520 (24.0%)	1.05 (0.85-1.29)	0.67	..	..
26 Gy	90/574 (15.7%)	515/2542 (20.3%)	0.81 (0.65-1.00)	0.053	0.017	..
Breast harder or firmer	..	..	..	..	..	0.95 (0.93-0.97); <0.0001
40 Gy	94/558 (16.8%)	499/2446 (20.4%)	1 (ref)	..	..	..
27 Gy	105/572 (18.4%)	690/2512 (27.5%)	1.42 (1.17-1.72)	0.0003	..	..
26 Gy	95/566 (16.8%)	626/2534 (24.7%)	1.22 (1.00-1.48)	0.048	0.1007	..
Skin appearance changed	..	..	..	..	..	0.96 (0.93-0.99); 0.0080
40 Gy	78/577 (13.5%)	345/2505 (13.8%)	1 (ref)	..	..	..
27 Gy	61/586 (10.4%)	392/2571 (15.2%)	1.03 (0.83-1.28)	0.77	..	..
26 Gy	67/580 (11.5%)	338/2576 (13.1%)	0.90 (0.72-1.13)	0.37	0.23	..
<b>European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-BR23 items</b>						
Breast pain	..	..	..	..	..	0.96 (0.94-0.99); 0.011
40 Gy	53/583 (9.1%)	338/2538 (13.3%)	1 (ref)	..	..	..
27 Gy	42/590 (7.1%)	428/2601 (16.5%)	1.23 (0.98-1.54)	0.068	..	..
26 Gy	53/588 (9.0%)	417/2597 (16.1%)	1.23 (0.98-1.53)	0.074	0.96	..
Breast swollen	..	..	..	..	..	0.84 (0.80-0.89); <0.0001
40 Gy	56/583 (9.6%)	122/2538 (4.8%)	1 (ref)	..	..	..
27 Gy	43/589 (7.3%)	236/2597 (9.1%)	1.46 (1.10-1.94)	0.0080	..	..
26 Gy	47/589 (8.0%)	192/2599 (7.4%)	1.27 (0.95-1.69)	0.11	0.22	..

Figure A3: Clinician and patient assessments of late normal tissue effects up to 5 years by fractionation schedule

# FAST-Forward-Studie

## Spättoxizität

Diagramm aus dem Appendix, Erhebung 1x jährlich über 5 Jahre.

Insgesamt:  
keine großen Unterschiede

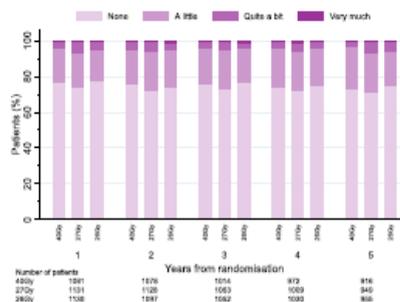
**ABER:**  
signifikante Nachteile auch bei 26Gy in einzelnen Kriterien, v.a. (s. nächste Folie)

- breast distortion
- breast induration outside tumor bed

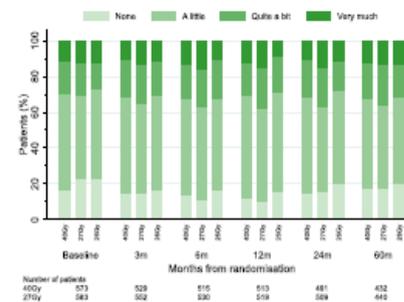
### Clinician assessments

### Patient assessments

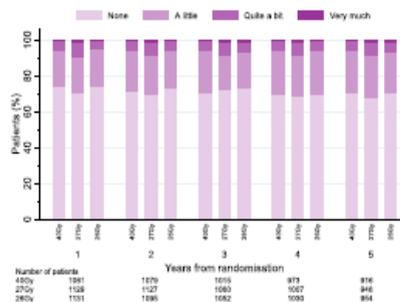
(a) Breast distortion



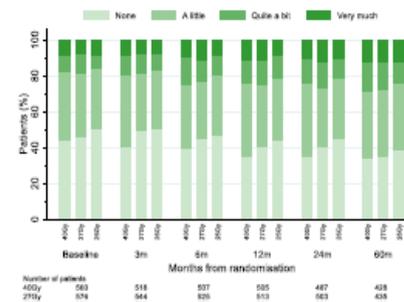
(b) Change in breast appearance



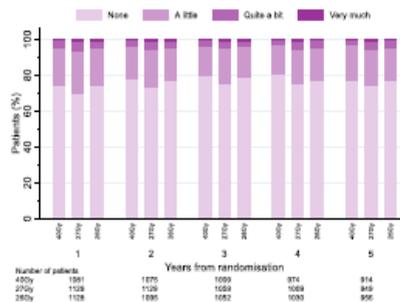
(c) Breast shrinkage



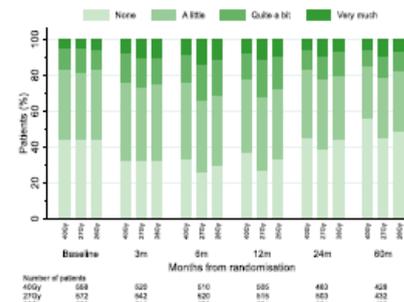
(d) Breast smaller



(e) Breast induration



(f) Breast harder / firmer



## 5x 5,2Gy (26Gy) kann nachteilig sein (Tabelle aus dem Appendix)

**Table A2: Cross-sectional analysis of clinician-assessed late normal tissue effects at 5 years according to fractionation schedule for 3024 patients with 5-year assessments**

	40 Gy N=990 (%)	27 Gy N=1008 (%)	26 Gy N=1026 (%)	Moderate/Marked vs. None/Mild								
				27Gy vs. 40Gy			26Gy vs. 40Gy			27Gy vs. 26Gy		
				Risk ratio (95%CI)	Risk difference (95%CI), %	p-value <sup>1</sup>	Risk ratio (95%CI)	Risk difference (95%CI), %	p-value <sup>1</sup>	Risk ratio (95%CI)	Risk difference (95%CI), %	p-value <sup>1</sup>
<b>Any AE in breast / chest wall*</b>				1.55 (1.22,1.97)	5.5 (2.6, 8.4)	0.0003	1.19 (0.93,1.53)	1.9 (-0.8, 4.6)	0.17	1.30 (1.04,1.62)	3.6 (0.6, 6.5)	0.020
None	504 (51)	464 (46)	535 (52)									
Mild	384 (39)	386 (38)	364 (36)									
Moderate	93 (9)	132 (13)	105 (10)									
Marked	5 (<1)	23 (2)	16 (2)									
<b>Breast distortion+</b>				1.90 (1.25,2.88)	3.1 (1.2, 5.1)	0.0022	1.59 (1.03,2.44)	2.1 (0.2, 3.9)	0.035	1.20 (0.84,1.70)	1.0 (-1.0, 3.2)	0.34
None	669 (73)	680 (72)	717 (75)									
Mild	215 (23)	206 (22)	185 (19)									
Moderate	30 (3)	58 (6)	45 (5)									
Marked	2 (<1)	5 (<1)	8 (<1)									
<b>Breast shrinkage+</b>				1.51 (1.07,2.12)	2.8 (0.5, 5.0)	0.022	1.25 (0.87,1.78)	1.3 (-0.8, 3.5)	0.25	1.21 (0.88,1.66)	1.4 (-0.9, 3.8)	0.26
None												
Mild	645 (70)	642 (68)	670 (70)									
Moderate	221 (24)	228 (24)	219 (23)									
Marked	48 (5)	69 (7)	56 (6)									
	2 (<1)	9 (1)	9 (1)									
<b>Breast induration (tumour bed)+</b>				2.08 (1.31,3.31)	2.9 (1.1, 4.8)	0.0018	1.49 (0.91,2.44)					
None	717 (78)	712 (75)	754 (79)									
Mild	172 (19)	183 (19)	163 (17)									
Moderate	24 (3)	49 (5)	35 (4)									
Marked	1 (<1)	5 (<1)	4 (<1)									
<b>Breast induration (outside tumour bed)+</b>				19.2 (2.58,142.9)	2.0 (1.1, 2.9)	<0.0001	19.1 (2.57, 141.9)	2.0 (1.0, 2.9)	<0.0001	1.01 (0.55,1.86)	0.0 (-1.3, 1.3)	>0.99
None	859 (94)	878 (93)	879 (92)									
Mild	51 (6)	50 (5)	56 (6)									
Moderate	1 (<1)	14 (1)	17 (2)									
Marked	0	6 (<1)	3 (<1)									
<b>Telangiectasia*</b>				1.68 (0.87,3.23)	1.0 (-0.2, 2.2)	0.14	1.17 (0.58,2.37)	0.2 (-0.8, 1.3)	0.72	1.43 (0.77,2.65)	0.7 (-0.5, 1.9)	0.27
None	893 (91)	878 (87)	913 (90)									
Mild	78 (8)	102 (10)	88 (9)									
Moderate	13 (1)	18 (2)	15 (1)									
Marked	1 (<1)	6 (<1)	2 (<1)									
<b>Breast / chest wall oedema*</b>				2.53 (1.06,6.02)	1.1 (0.1, 2.1)	0.042	2.35 (0.98,5.64)	1.0 (0.0, 1.9)	0.063	1.08 (0.56,2.07)	0.1 (-1.0, 1.3)	0.87

Risiko für „moderate/marked breast induration“ war bei 26Gy **19x höher (!)** als bei moderater Fraktionierung (N=20 vs. N=1)

# Bewertung der Autoren

- 1. 26 Gy (oder 27 Gy) in 5 Fraktionen in 1 Woche ist sicher und nicht unterlegen gegenüber der (leitliniengerechten) moderaten Hypofraktionierung.**
- 2. Favorisiertes Regime ist 5x 5,2 Gy (also 26 Gy Gesamtdosis): Normalgewebsreaktionen sind günstiger als bei 27Gy und nicht verschieden von 40Gy/15 F.**
- 3. 5x 5,2 Gy kann also ein neuer Standard werden für Patientinnen mit Indikation zur adjuvanten RT nach brusterhaltender OP, sowohl für Teilbrust-RT als auch RT der ganzen Brust (und auch bei Postmastektomie-RT)**
- 4. Unklarheiten und besondere Aspekte:**
  - Kein Dosis-Effekt bzgl. Tumorkontrolle zwischen 26 und 27 Gy: Abflachung der Dosis-Wirkungskurve bei fast 100% lokaler Tumorkontrolle??**
  - Boost war immer sequentiell; integrierter Boost möglich??**
  - Bei RT auch der reg. LK: Daten stehen noch aus**
  - Keine Subgruppenanalysen hinsichtlich Tumorbiologie , Chemotherapie, ...**
  - Aus FAST-Forward berechnete  $\alpha/\beta$ -Werte: für Tumorkontrolle ca. 3,7Gy, für Späteffekte ca. 2,5 Gy (ähnlich wie in START-Studien)**

# Persönliche (!) Bewertung der Ergebnisse

1. Erstaunlich! Dass starke Hypofraktionierung (5 Fraktionen) funktionieren könnte, war als wahrscheinlich anzusehen. Überraschend (insbesondere auch im Vergleich zu beispielsweise RAPID-Trial) ist die Tatsache, dass die starke Akzelerierung hier nicht nachteilig war; das wurde erreicht durch eine deutliche Dosisreduktion (auf 26Gy).
2. Gute Studie: Diese Daten kann und darf man nicht ignorieren.

## 3. Einschränkungen

- Geringer Anteil an Pat. mit Risikofaktoren (triple neg., HER2-pos.)
- Bislang keine Daten zur Bestrahlung der Lymphabflusswege
- erhöhte Spättoxizität (wenn auch auf niedrigem Niveau) bei 27Gy (steile Dosis-Wirkungs-Beziehung für Spätkomplikationen!)
- Auch bei 26Gy höheres Risiko für einzelne Spätkomplikationen
- **ABER: deutlich erhöhtes Risiko für Brustinduration auch bei 26Gy (Folie 13!!!)**

**Fazit:** grundsätzlich gute Daten.

Dennoch: Aufgrund der erhöhten Spättoxizität kann man dieses Konzept aus unserer Sicht aktuell noch nicht uneingeschränkt empfehlen.