

Deeskalation der Radiotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie?

Erste Ergebnisse der NSABP B-51/RTOG 1304-Studie



PD Dr. David Krug



Prof. Dr. Jürgen Dunst

Klinik für Strahlentherapie
CAU Kiel & UKSH, Campus Kiel

Hintergrund

- Für die adjuvante Radiotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie existierten bislang keine prospektiv randomisierten Daten, so dass die Indikationsstellung bisher analog zur primär operativen Situation und vorrangig orientiert am prätherapeutischen Stadium erfolgte.
- Vielfach wurde spekuliert, dass bei gutem Therapieansprechen (ypN0 oder pCR) eine Deeskalation der lokoregionären Therapie möglich sein könnte.
- Erste prospektive Daten aus der RAPCHEM-Studie zeigten niedrige lokoregionäre Rezidivraten bei risikoadaptierter lokoregionärer Radiotherapie – allerdings waren die Daten aufgrund einer relativ schlechten Compliance mit diesen Empfehlungen nur eingeschränkt verwertbar (siehe folgende Folie).
- Nun wurden die ersten Daten aus der randomisierten NSABP B-51/RTOG 1304-Studie auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium präsentiert. Die Daten sind zwar noch publiziert, werden aber (da beste verfügbare Evidenz) umgehend in die AGO-Empfehlungen eingehen und daher sehr wahrscheinlich ab sofort in Tumorkonferenzen als Entscheidungsgrundlage dienen.

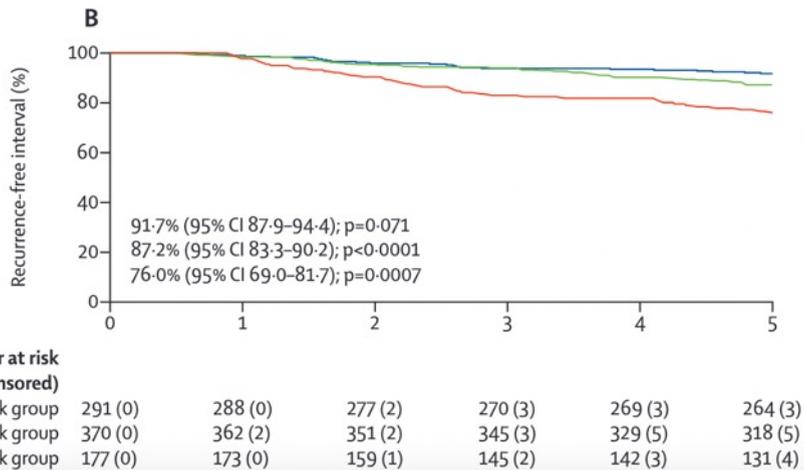
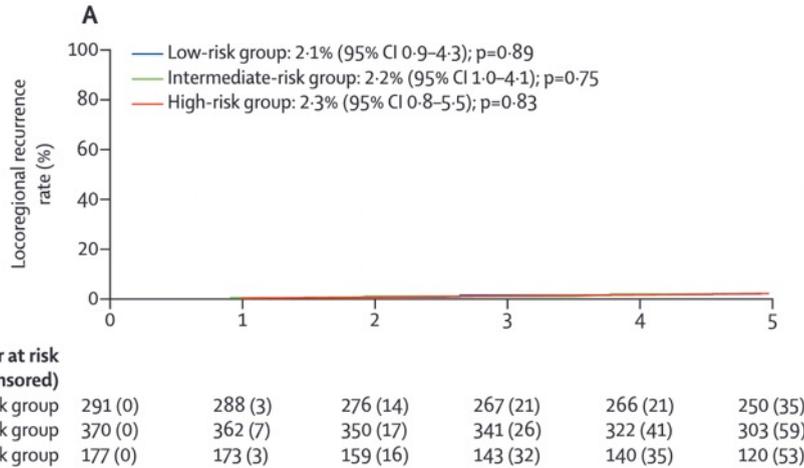
RAPCHEM-Studie

Risikogruppe	Stadium nach neoadjuvanter Therapie	RT nach Brusterhalt	RT nach Mastektomie
Niedriges Risiko	ypN0 (SLNE oder ALND)	Brust	Keine PMRT
	pN1mi (SLNE) ohne RF*		
Mittleres Risiko	ypN1 (ALND)	Brust	Thoraxwand
	pN1mi (SLNE) mit RF*	Brust + Level I/II	Thoraxwand + Level I/II
	pN1 (SLNE ≤ 2 pos. LK) ohne RF*		
	ypN1mi (SLNE) ohne RF*		
Hohes Risiko	ypN2-3 (ALND)	Brust + Level III/IV	Thoraxwand + Level III/IV
	pN1 (SLNE ≤ 2 pos. LK mit RF* oder ≥3 pos. LK)	Brust + Level I-IV	Thoraxwand + Level I-IV
	ypN1mi (SLNE) mit RF*		
	ypN1 (SLNE)		

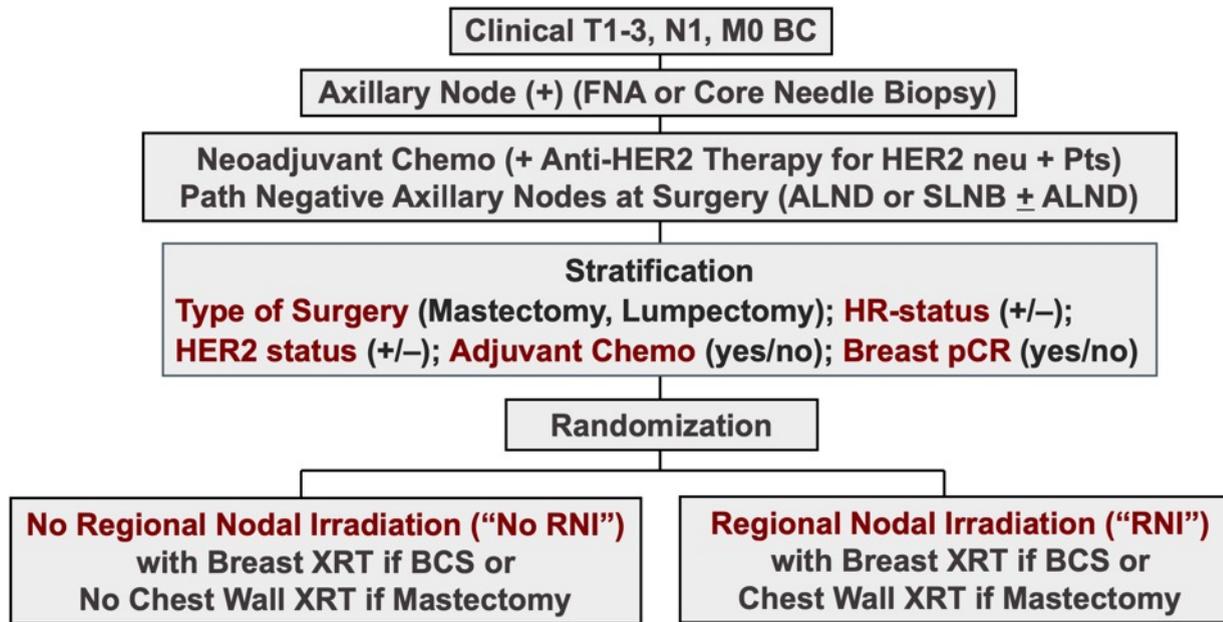
*Risikofaktoren: G3, L1, T > 3 cm

- Prospektive Kohortenstudie (n = 838)
- cT1-2 cN1 (1-3 LK, pathologisch bestätigt)
- Risikostratifizierung anhand des Nodalstatus
- Primärer Endpunkt: lokoregionäre Rezidivrate nach 5 Jahren < 4%

RAPCHEM-Studie



- Formell positive Studie
- Niedrige lokoregionäre Rezidivraten ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen
- Aber:
 - Nur ca. 60% Compliance mit den RT-Zielvolumina, oft erfolgte mehr RT als vorgesehen
 - Ca. 80% hatten eine Axilladisektion, Übertragbarkeit auf SLNB/TAD fraglich.



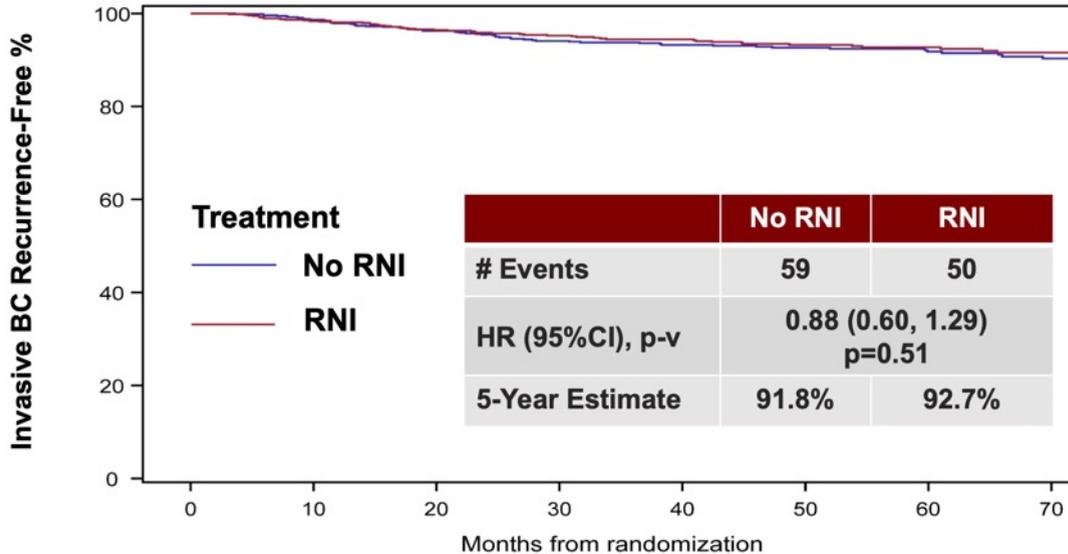
FNA: Fine Needle Aspiration; ALND: Axillary Lymph Node Dissection; SLNB: Sentinel Lymph Node Biopsy; XRT: Radiation

Rekrutiert wurden Patientinnen mit cT1-3 cN1-Stadium, die nach Standard-Neoadjuvanz ein ypN0-Stadium erreichten (SLNB oder Axilladisektion). Sowohl Patientinnen nach brusterhaltender Operation als auch nach Mastektomie konnten eingeschlossen werden.

- **Primary endpoint – invasive BC recurrence-free interval (IBCRFI)**
- **Study was designed to have 80% power to detect 35% reduction in annual IBCRFI rate (4.6% abs. risk reduction in 5-yr cumulative rate)**
- **Per protocol, final analysis was to occur after 172 events or 10 years after study initiation.**
- **Here we report the time-driven analysis, prespecified in the protocol**
- **Definitive analysis was based on the intent-to-treat principle**
- **Patients were analyzed as randomized, regardless of eligibility or protocol compliance**
- **Patients with no follow-up or not at risk for recurrence were excluded**

Die Studie wurde als Überlegenheitsstudie geplant, d.h. der erweiterte Bestrahlungsarm war der experimentelle Arm. Die Fallzahlkalkulation war überaus ambitioniert (hazard ratio 0,65). Selbst die geplanten Events für den primären Endpunkt wurden nicht erreicht, die Studie wurde also 10 Jahre nach Rekrutierungsbeginn ausgewertet. Das mediane Follow up betrug 59,5 Monate.

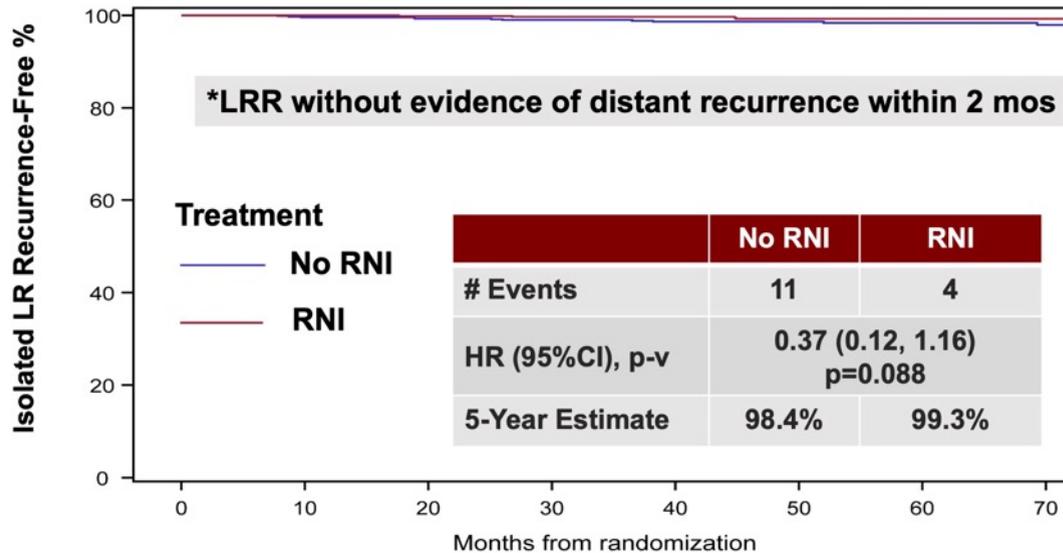
Invasive Breast Cancer Recurrence-free Interval (IBCRFI)



	0	10	20	30	40	50	60	70
No RNI	784	756	700	610	508	386	309	215
RNI	772	724	682	605	498	389	294	200

Der primäre Endpunkt fiel negativ aus. Als Events wurden gezählt: Lokoregionäres Rezidiv, distantes Rezidiv, marmakarzinom-bedingter Todesfall.

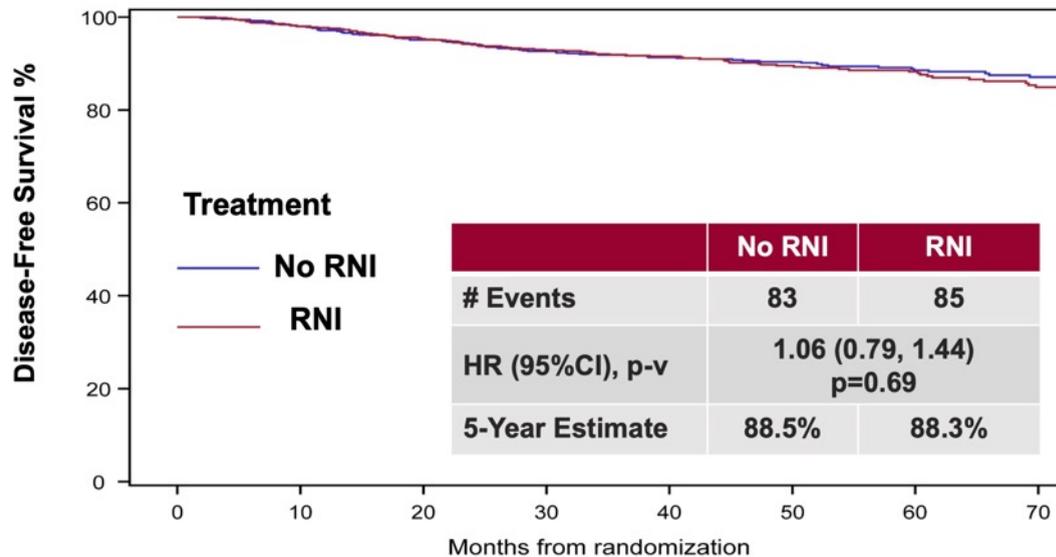
Isolated Loco-Regional Recurrence-free Interval (ILRRFI)*



	0	10	20	30	40	50	60	70
No RNI	784	761	713	623	515	394	315	220
RNI	772	734	694	616	506	396	298	206

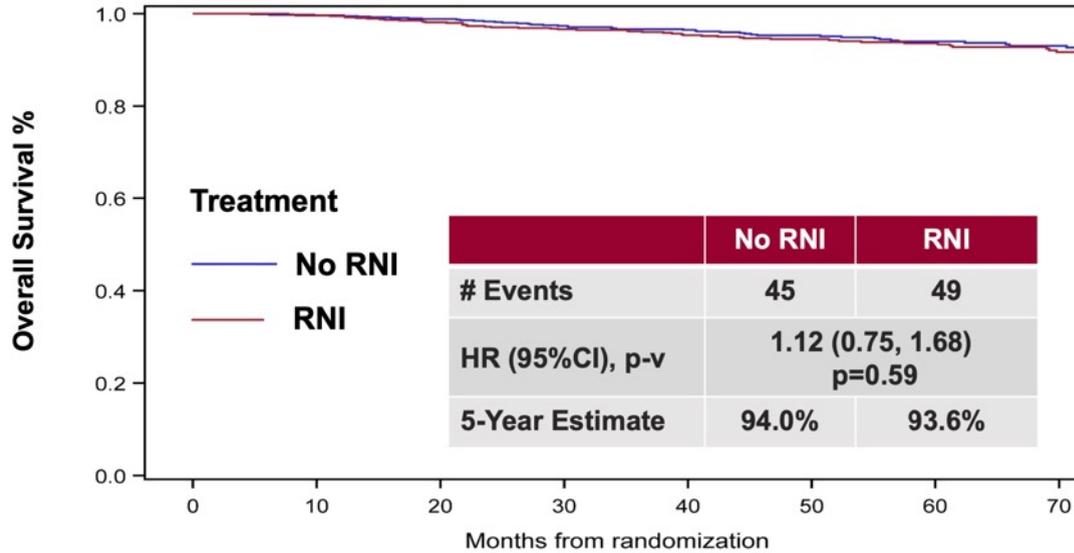
Bzgl. des isolierten lokoregionären rezidivfreien Überlebens zeigte sich ein positiver Trend, der jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Events nicht statistisch signifikant war.

Disease-free Survival (DFS)



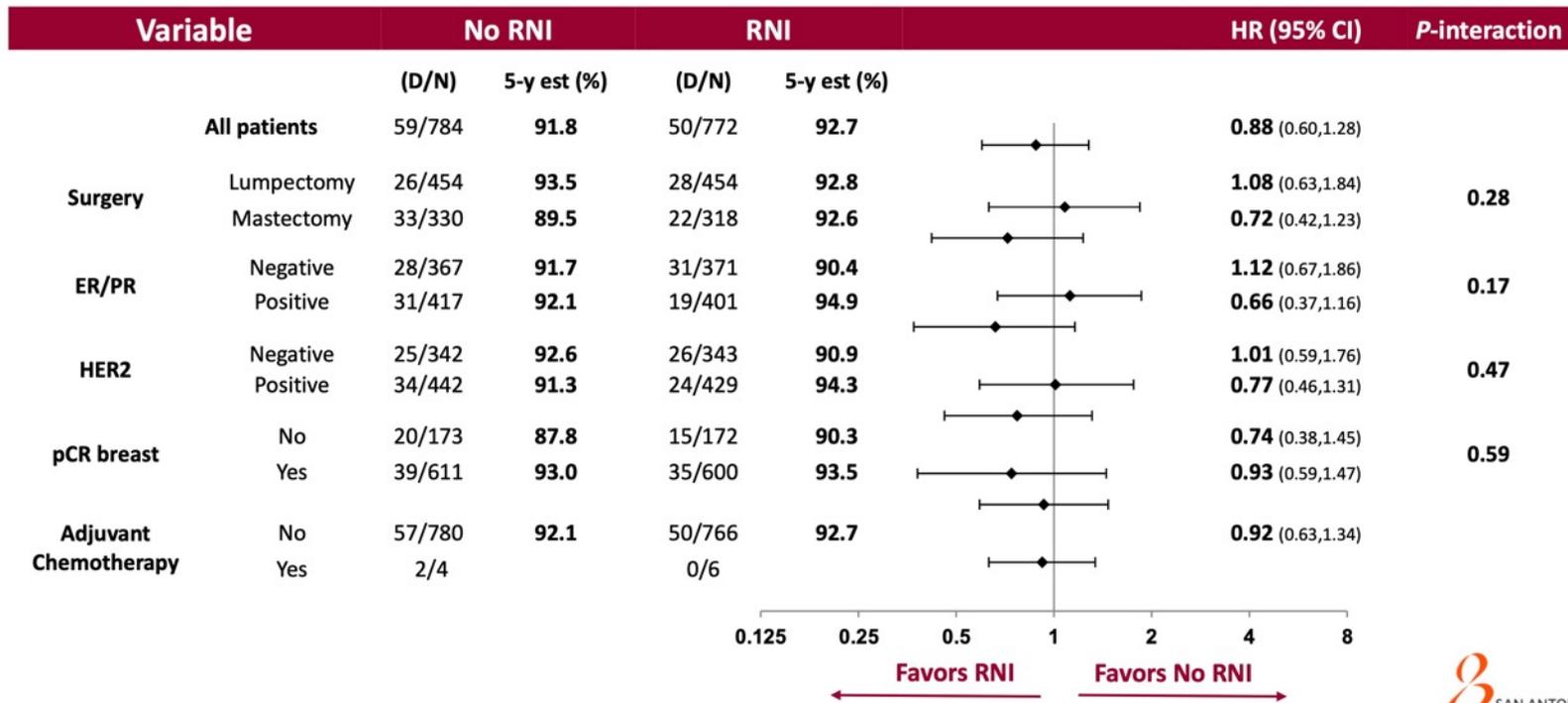
	0	10	20	30	40	50	60	70
No RNI	784	752	693	602	500	380	303	210
RNI	772	722	677	595	488	380	287	193

Overall Survival (OS)



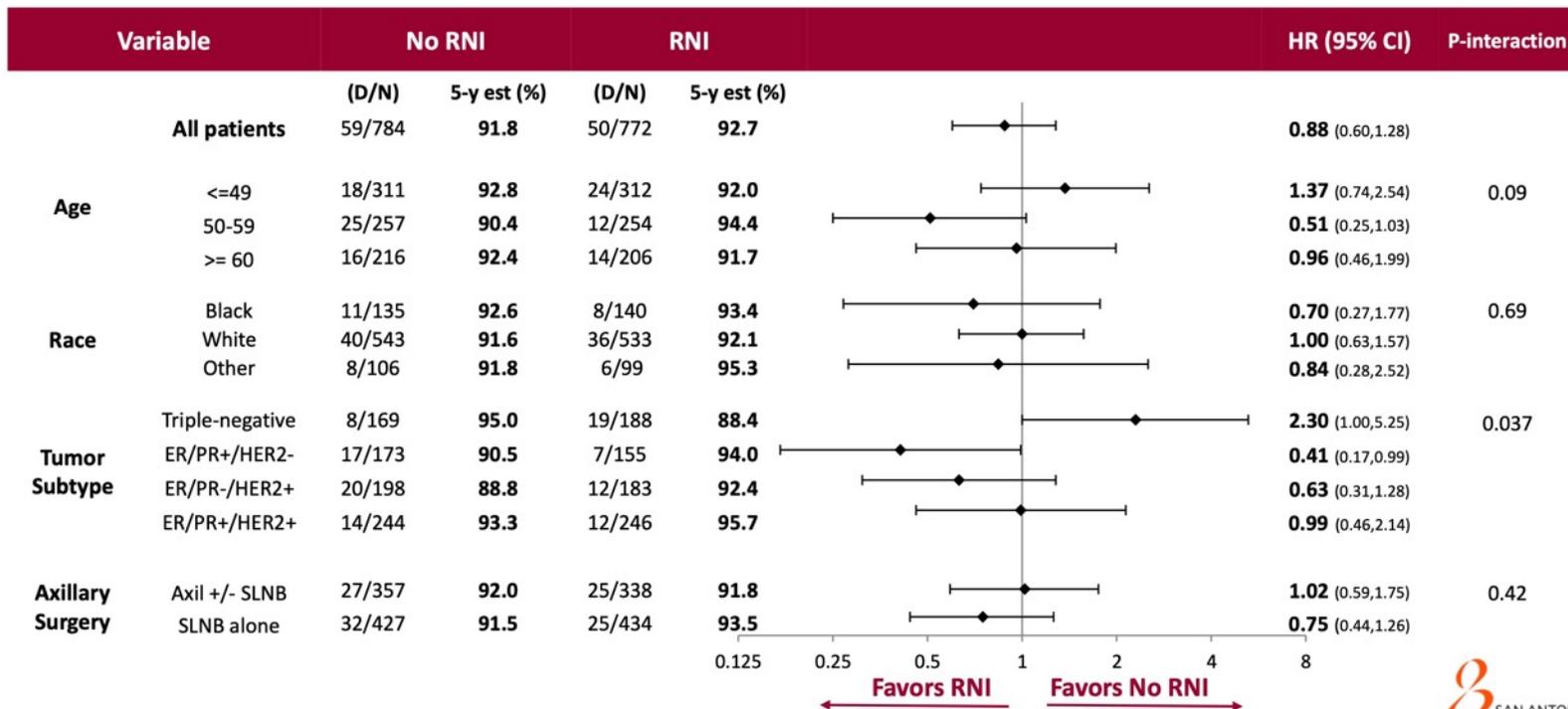
	0	10	20	30	40	50	60	70
No RNI	802	779	761	698	591	462	371	263
RNI	800	752	730	676	568	459	360	247

IBCRFI – Subgroup Analysis by Stratification Factors



Ein tendentiell größerer Nutzen zeigte sich bei mastektomierten Patientinnen sowie bei Resttumor in der Brust und bei positivem ER/PR-Status – der Interaktionstest war jedoch jeweils negativ.

IBCRFI – Exploratory Subgroup Analysis



This presentation is the intellectual property of the author. Contact Dr. Mamounas at epmamounas@aol.com for permission to reprint and/or distribute.

Patientinnen mit triple-negativer Erkrankung schnitten im experimentellen Arm signifikant schlechter ab, während sich für Pat. mit ER/PR pos. HER2-neg. Tumoren ein signifikanter Vorteil zeigte. Tendenziell schnitten Patientinnen mit SLNB im experimentellen Arm besser ab.

Schlußfolgerung der Autoren (im Vortrag):

- In patients with biopsy-proven axillary node involvement (cN+) who convert their axillary nodes to ypN0 after NAC, CWI+RNI after mastectomy, or WBI+ RNI after lumpectomy, did not improve the 5-year IBCRFI, LRRFI, DRFI, DFS, or OS.
- These findings suggest that downstaging involved axillary nodes with neoadjuvant chemotherapy can optimize adjuvant radiotherapy use without adversely affecting oncologic outcomes.
- Follow-up of patients for long-term outcomes continues.

Mamounas et al. SABCS 2023

NSABP B-51/RTOG 1304:

Wichtige Details

1. Die Hypothese war zu ambitioniert. Da selbst die anvisierten 172 Events nicht erreicht wurden (sondern nur ca. 110), ist statistische Aussagekraft erheblich reduziert.
2. Die Studie ist eine Deeskalationsstudie und hätte dementsprechend als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant werden sollen. Das hätte allerdings die notwendige Fallzahl nochmals deutlich erhöht.
3. Der potentielle Vorteil der Radiotherapie wird sich möglicherweise erst nach 10-15 Jahren manifestieren (vgl. aktuelle EBCTCG-Metaanalyse).
4. Das Kollektiv ist in sich sehr heterogen. Das betrifft sowohl die Art der Operation (58% brusterhaltende OP vs. 42% Mastektomie, 55% SLNB vs. 45% ALND) als auch die Tumorphiologie (ca. 21% TNBC, 22% Luminal A/B, ca. 56% HER2 pos.).
5. Die Einschlusskriterien der Studien waren breit. Relevante Subgruppen waren trotzdem unterrepräsentiert (z.B. cT3 sowie Pat. mit Resttumor in der Brust).
6. Die Studie wurde strahlentherapeutisch sauber durchgeführt und von einem Qualitätssicherungsprogramm der RTOG begleitet. Die lokoregionäre Radiotherapie beinhaltete eine RT der Mammaria interna-Lymphabflusswege.

Fazit

- **Unter dem Strich bleibt die Studie negativ, und das Ergebnis ist aus strahlentherapeutischer Sicht enttäuschend. Trotzdem ist das letzte Wort in der Sache noch nicht gesprochen.**
- **Insbesondere für Patientinnen mit Risikofaktoren (junges Alter, Resttumor in der Brust, T3-Stadium, medialer Tumorsitz) sollte die Radiotherapie wie bisher individuell diskutiert werden.**
- **Die Studie stellt jedoch klar, dass das posttherapeutische Stadium ein wichtiger Faktor in der Entscheidungsfindung ist und ein ypN0-Stadium die Prognose günstig beeinflusst. Die Empfehlung zur adjuvanten Radiotherapie der regionalen LK (inkl. der Thoraxwand nach Mastektomie) alleine auf Basis eines cN+-Stadiums ist nicht haltbar.**
- **Die Ergebnisse beziehen sich nur auf Patientinnen mit cN1-Situation und sollten nicht auf Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom und hoher axillärer Tumorlast sowie klinischem Befall der supraklavikulären oder parasternalen Lymphknoten übertragen werden.**

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



Viele Grüße zum neuen Jahr aus Kiel.

**Wenn Sie die pptx-Datei benötigen,
schreiben Sie an uns:**

david.krug@uksh.de

juergen.dunst@uksh.de