

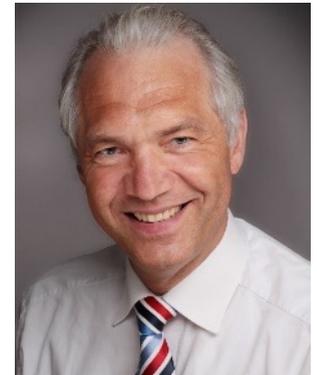
Verzicht auf adjuvante RT bei low-risk-Mamma-Ca?

LUMINA-Studie

N Engl J Med 2023; 389:612-9.



PD Dr. David Krug



Prof. Dr. Jürgen Dunst

Klinik für Strahlentherapie
CAU Kiel & UKSH, Campus Kiel

Hintergrund

- Bei älteren Patientinnen mit low-risk-Mamma-Ca wird durch die adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender OP die lokale Kontrolle sehr effektiv gebessert; auf das Überleben hat die Strahlentherapie aber keinen Einfluss.
- Das ist bekannt (mehrere randomisierte Studien, Meta-Analyse von Matuschek et al., Radiat Oncol 2017) und in der aktuellen Leitlinie bereits berücksichtigt.

4.6. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

4.86.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	<p>Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden.</p> <p>Bei Patientinnen mit <u>eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre)</u> und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt, <u>kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden.</u></p> <p>Hinweis für alle Empfehlungen: Alle Einzelpositionen sind „oder“-Verknüpfungen. „Und“-Verknüpfungen sind mit einem „und“ dargestellt.</p>
Level of Evidence 1a	Quellen: [575-582]
	Starker Konsens

**Aktuelle deutsche
S3-Leitlinie**

Neu:

5-Jahres-Daten der LUMINA-Studie

Zur Information:

Diese Daten wurden bereits im
vergangenen Jahr beim ASCO-
Jahreskongress in Chicago gezeigt.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Omitting Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Luminal A Breast Cancer

T.J. Whelan, S. Smith, S. Parpia, A.W. Fyles, A. Bane, F.-F. Liu, E. Rakovitch, L. Chang, C. Stevens, J. Bowen, S. Provencher, V. Théberge, A.M. Mulligan, Z. Kos, M.A. Akra, K.D. Voduc, T. Hijal, I.S. Dayes, G. Pond, J.R. Wright, T.O. Nielsen, and M.N. Levine, for the LUMINA Study Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Whelan can be contacted at twhelan@hhsc.ca or at the Juravinski Cancer Centre at Hamilton Health Sciences, 699 Concession St., Hamilton, ON, L8V 5C2, Canada.

*A list of the LUMINA Study Investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Drs. Whelan and Smith and Drs. Nielsen and Levine contributed equally to this article.

N Engl J Med 2023;389:612-9.
DOI: 10.1056/NEJMoa2302344
Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.

Adjuvant radiotherapy is prescribed after breast-conserving surgery to reduce the risk of local recurrence. However, radiotherapy is inconvenient, costly, and associated with both short-term and long-term side effects. Clinicopathologic factors alone are of limited use in the identification of women at low risk for local recurrence in whom radiotherapy can be omitted. Molecularly defined intrinsic subtypes of breast cancer can provide additional prognostic information.

METHODS

We performed a prospective cohort study involving women who were at least 55 years of age, had undergone breast-conserving surgery for T1N0 (tumor size <2 cm and node negative), grade 1 or 2, luminal A–subtype breast cancer (defined as estrogen receptor positivity of $\geq 1\%$, progesterone receptor positivity of $>20\%$, negative human epidermal growth factor receptor 2, and Ki67 index of $\leq 13.25\%$), and had received adjuvant endocrine therapy. Patients who met the clinical eligibility criteria were registered, and Ki67 immunohistochemical analysis was performed centrally. Patients with a Ki67 index of 13.25% or less were enrolled and did not receive radiotherapy. The primary outcome was local recurrence in the ipsilateral breast. In consultation with radiation oncologists and patients with breast cancer, we determined that if the upper boundary of the two-sided 90% confidence interval for the cumulative incidence at 5 years was less than 5%, this would represent an acceptable risk of local recurrence at 5 years.

Whelan et al., N Engl J Med 2023

LUMINA-Studie

- **Prospektive einarmige Kohortenstudie an 26 Zentren in Kanada**
- **Rekrutierung von 500 Patientinnen von 2013-2017**
- **Einschlusskriterien:**
 - **Alter \geq 55 Jahre**
 - **Invasives Mammakarzinom (NST, tubulär oder muzinös)**
 - **pT1a-c pN0 min. ASR 1 mm**
 - **ER \geq 1% PR \geq 20% HER2 neg. Ki67 \leq 13,25%**
 - **Geplante endokrine Therapie über 5 Jahre**
 - **Verzicht auf adjuvante Radiotherapie**
- **Statistische Hypothese:**
 - **Lokalrezidivrate in der operierten Brust nach 5 Jahren $<$ 5%**

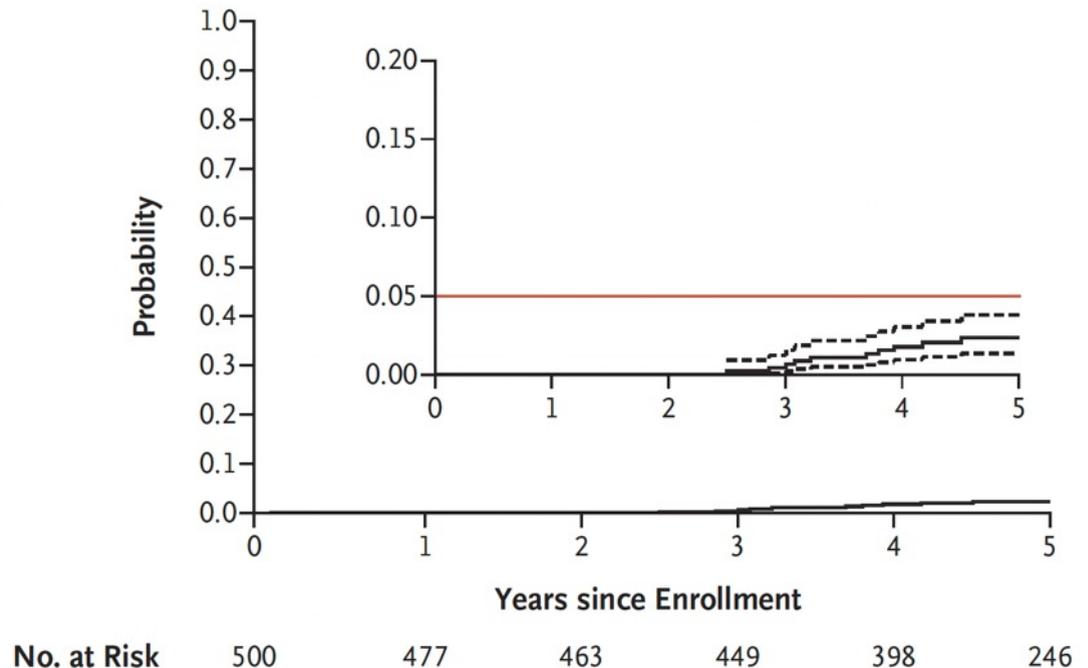
Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	All Patients (N = 500)
Age	
Median (IQR) — yr	67.1 (62.9–71.6)
Distribution — no. (%)	
55 to <60 yr	61 (12)
60 to <65 yr	138 (28)
65 to <70 yr	136 (27)
70 to <75 yr	107 (21)
75 to <80 yr	42 (8)
\geq 80 yr	16 (3)
Tumor size	
Median (IQR) — cm	1.0 (0.7–1.4)
Distribution — no. (%)	
\leq 0.5 cm	39 (8)
0.5–1.0 cm	217 (43)
1.1–2.0 cm	244 (49)
Tumor grade — no. (%)	
1	330 (66)
2	170 (34)
Histologic cancer type — no. (%)	
Ductal	437 (87)
Tubular	25 (5)
Mucinous	26 (5)
Other	12 (2)

LUMINA-Studie

- Die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren betrug 2,3% (95%-KI 1,2-4,1).
- Dies ist nur marginal niedriger als die Rate an kontralateralen Zweitkarzinomen (2,5% nach 5 Jahren).
- Krankheitsfreies und Gesamtüberleben nach 5 Jahren lagen bei 89,9% bzw. 97,2%.

A Local Recurrence



*Whelan et al.,
N Engl J Med 2023*

Schlußfolgerung der LUMINA-Autoren (in der Arbeit):

Our study showed that women 55 years of age or older with T1N0, grade 1 or 2, luminal A breast cancer had a very low risk of local recurrence at 5 years after breast-conserving surgery when treated with endocrine therapy alone. The prospective and controlled nature of this study supports our conclusion that such patients are candidates for omission of radiotherapy.

Auszüge aus Whelan et al., N Engl J Med 2023

LUMINA-Studie:

Wichtige Details

- 1. Die Einschlusskriterien der Studie waren recht breit. Das Mindestalter lag mit 55 Jahren deutlich unter den meisten anderen Studien dieser Art. Immerhin 40% der Patientinnen waren unter 65 Jahre alt. Die ist insbesondere aufgrund der Lebenserwartung relevant.**
- 2. Der Ki67-Wert wurde zentral bestimmt. Dies geschah aus gutem Grund, da die Interrater-Reliabilität problematisch ist. Dies wird auch dadurch unterstrichen, dass 224 Patientinnen (30% der registrierten Patientinnen) im Screening nach zentraler Testung aufgrund des zu hohen Ki67 ausschieden.**
- 3. Der Ki67 Cut-Off von 13,25% ist arbiträr. Bzgl. einer möglichen Chemotherapie-Indikation wurden dezidierte Cut-Offs bewusst verlassen und ein großer Graubereich zwischen 5-30% definiert, in dem bei luminalen Tumoren der Einsatz von Genexpressionsanalysen empfohlen wird.**
- 4. Die Compliance mit der endokrinen Therapie war mit 82,7% beim letzten Follow up deutlich höher als außerhalb klinischer Studien zu erwarten.**
- 5. Die 5-Jahres-Ergebnisse der Lokalrezidivrate überlappen hinsichtlich des Konfidenzintervalls mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien (z.B. PRIME II).**

LUMINA-Studie: unsere persönliche Bewertung

Eigentlich (wieder) nichts Neues, ABER:

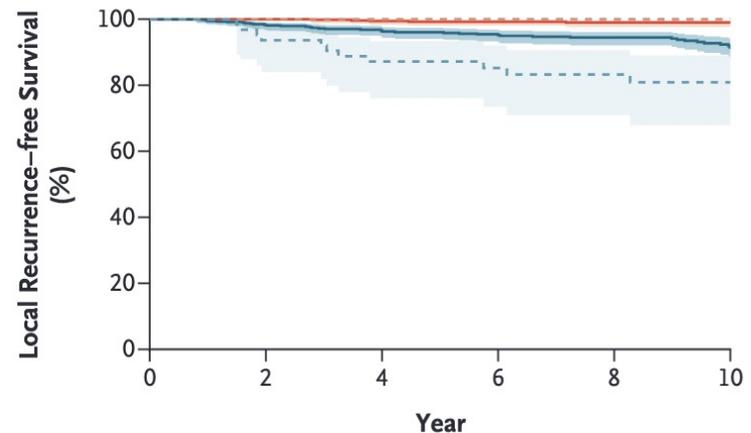
- **Dass das New England Journal of Medicine eine einarmige, nicht-interventionelle Studie dieser Art publiziert, ist verwunderlich.**
- **Und das ist innerhalb weniger Monate nach Publikation der Ergebnisse der PRIME II-Studie die zweite Veröffentlichung zu diesem Thema im NEJM.***
- **Diese Studie kann nicht die Frage der Effektivität der Radiotherapie beantworten – hierzu sollten die Daten der PRIME II-Studie herangezogen werden.**
- **Es sollte ausdrücklich davor gewarnt werden, die Einschlusskriterien in der klinischen Praxis zur Patientenselektion zu verwenden. Dies betrifft sowohl das Patientenalter als auch den Ki67-Wert als notorisch unzuverlässigen Marker und zu guter Letzt die Verwendung eines Cut-Offs von ER $\geq 1\%$ (siehe folgende Folie).**

** Nebenbei: im selben Heft des NEJM wurden auch die Ergebnisse der INDIGO-Studie publiziert (Behandlung von IDH-mutierten Low-grade-Gliomen nach OP mit dem IDH-Antagonisten Vorasidenib vs. keine Therapie; aus radioonkologischer Sicht ist vollkommen unverständlich, warum der Kontrollarm ohne adjuvante Therapie bei Rekrutierungsstart 2020 akzeptiert wurde). Die Studie wird in einem Kommentar hochgelobt, obwohl die Ergebnisse bzgl. des primären Endpunkts (PFS) eher bescheiden sind; das mediane PFS wurde von 11,1 Monaten (keine adjuvante Therapie, Placebo) auf 27,7 Monate (mit Vorasidenib) verlängert. Zum Vergleich: in der RTOG 9802-Studie (adjuvante RT \pm PCV-Chemotherapie bei LGG, Buckner et al. NEJM 2016) betrug das mediane PFS in der Untergruppe mit IDH1-Mutation etwa 5 Jahre mit RT allein (!), und in der Gruppe mit zusätzlicher PCV-Chemotherapie wurde das mediane PFS nach 12 Jahren Nachbeobachtung noch nicht erreicht!! (bei allerdings nicht exakt gleichen Einschlusskriterien).*

Zur Erinnerung: PRIME II-Studie (nach ER-Expression)

- In der PRIME II-Studie lag die Lokalrezidivrate bei niedriger ER-Expression nach 10 Jahren ohne Bestrahlung bei knapp 20% - mit Bestrahlung bei 0%.
- ER high war hier definiert als ER $\geq 50\%$ (!), Allred Score 7-8 oder ER ≥ 20 fmol/mg (obsoleter Methode)

	Incidence of Local Recurrence (95% CI)	
	5 yr	10 yr
	percent	
ER-high, Radiotherapy	0.7 (0.0–1.5)	1.0 (0.1–1.9)
ER-high, No Radiotherapy	3.9 (2.3–5.6)	8.6 (5.7–11.4)
ER-low, Radiotherapy	0.0	0.0
ER-low, No Radiotherapy	12.7 (4.3–21.2)	19.1 (8.2–29.9)



No. at Risk	0	2	4	6	8	10
ER-high, radiotherapy	603	574	537	439	356	193
ER-high, no radiotherapy	593	560	507	414	329	189
ER-low, radiotherapy	53	50	47	38	27	14
ER-low, no radiotherapy	65	59	53	42	38	19

Fazit

- Die LUMINA-Studie sollte die klinische Herangehensweise nicht ändern. Alle diesbezüglichen Fragen wurden durch die PRIME II-Studie adressiert.
- Bei älteren Patientinnen mit low risk-Mammakarzinom sollte eine strahlentherapeutische Beratung mit offener Kommunikation der Effektivität der RT und möglicher Nebenwirkungen (Shared Decision Making) stattfinden.
- Bei niedriger ER-Expression ist die adjuvante Radiotherapie klar zu empfehlen.

**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