

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

PRIME II-Studie

N Engl J Med 16.02.2023



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, u.a. 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 Ia	Quellen: [575-582]
	Starker Konsens

Aktuelle deutsche S3-Leitlinie

Neu:
**10-Jahres-Daten
der PRIME II-Studie**



**Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation
in Early Breast Cancer**

Ian H. Kunkler, M.B., B.Chir., Linda J. Williams, Ph.D., Wilma J.L. Jack, M.B., Ch.B., David A. Cameron, M.D.,
and J. Michael Dixon, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Limited level 1 evidence is available on the omission of radiotherapy after breast-conserving surgery in older women with hormone receptor-positive early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy.

METHODS

We performed a phase 3 randomized trial of the omission of irradiation; the trial population included women 65 years of age or older who had hormone receptor-positive, node-negative, T1 or T2 primary breast cancer (with tumors ≤ 3 cm in the largest dimension) treated with breast-conserving surgery with clear excision margins and adjuvant endocrine therapy. Patients were randomly assigned to receive whole-breast irradiation (40 to 50 Gy) or no irradiation. The primary end point was local breast cancer recurrence. Regional recurrence, breast cancer-specific survival, distant recurrence as the first event, and overall survival were also assessed.

RESULTS

A total of 1326 women were enrolled; 658 were randomly assigned to receive whole-breast irradiation and 668 to receive no irradiation. The median follow-up was 9.1 years. The cumulative incidence of local breast cancer recurrence within 10 years was 9.5% (95% confidence interval [CI], 6.8 to 12.3) in the no-radiotherapy group and 0.9% (95% CI, 0.1 to 1.7) in the radiotherapy group (hazard ratio,

From the University of Edinburgh (I.H.K., I.J.W., D.A.C., J.M.D.) and Western General Hospital (W.J.L.J.) — both in Edinburgh. Prof. Kunkler can be contacted at i.kunkler@ed.ac.uk or at the Institute of Genetics and Cancer, University of Edinburgh, Crewe Rd., Edinburgh, EH4 2XR, United Kingdom.

A list of the collaborators in the PRIME II trial is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

N Engl J Med 2023;388:585-94.

DOI: 10.1056/NEJMoa2207536

Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.

Nur als Anmerkung:

- Die 5-Jahres-Daten der Studie wurden bereits 2015 publiziert (Kunkler I et al., Lancet Oncol 2015).
- Die jetzt publizierten 10-Jahres-Daten wurden bereits auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2020 vorgestellt (sind also auch bekannt; wir haben die Daten in den letzten Semestern in der Vorlesung gezeigt als Beispiel für die exzeptionell gute Wirksamkeit der adjuvanten Strahlentherapie)

Kunkler et al., N Engl J Med 2023

PRIME II-Studie

- Überwiegend sehr günstiges Kollektiv
- Kombination von G3 und Lymphgefäß-invasion war Ausschlusskriterium
- Keine Erfassung des HER2-Status (war bei Studienbeginn noch nicht üblich)
- Rekrutierung von 04/2003 bis 12/2009, N=1326
- Operation: Tumorektomie mit freien Rändern, keine Axilladisektion (0-4 LK lt. Protokoll zu entfernen)
- Adjuvant Tamoxifen 20mg/d als Standard in beiden Armen, alternative endokrine Medikation erlaubt
- Strahlentherapie: 40 bis 50Gy in 15 bis 25 Fraktionen, Boost erlaubt (15,6% der Pat.), Simulator-planung vorgeschrieben, 3D-Planung nicht obligat
- Hauptkritikpunkt (aus heutiger Sicht): Keine Erfassung von Toxizitäten und Spätfolgen

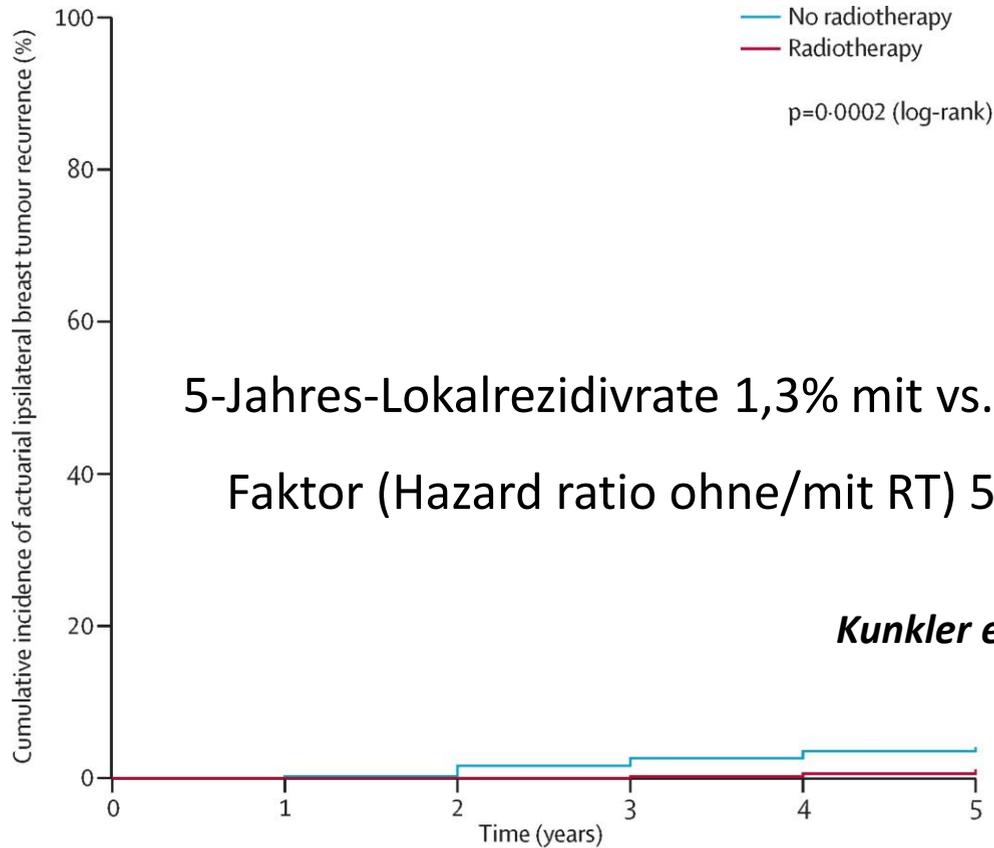
Kunkler et al., N Engl J Med 2023

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*

Characteristic	No Radiotherapy (N=668)	Radiotherapy (N=658)
Age — yr		
Mean	71.1±5.0	70.8±4.7
Median (IQR)	70 (67–74)	69 (67–73)
Tumor size — no. (%)		
0–1.0 cm	258 (38.6)	265 (40.3)
1.1–2.0 cm	326 (48.8)	319 (48.5)
2.1–3.0 cm	84 (12.6)	74 (11.2)
Excision margins — no. (%)		
<1 mm	10 (1.5)	9 (1.4)
1–5 mm	315 (47.2)	296 (45.0)
>5 mm	227 (34.0)	239 (36.3)
Reexcision†	112 (16.8)	110 (16.7)
Unknown	4 (0.6)	4 (0.6)
Tumor grade — no. (%)		
1	271 (40.6)	292 (44.4)
2	368 (55.1)	352 (53.5)
3	23 (3.4)	13 (2.0)
Unknown	6 (0.9)	1 (0.2)
Tumor location — no. (%)		
Left breast	359 (53.7)	345 (52.4)
Right breast	302 (45.2)	305 (46.4)
Side unknown	7 (1.0)	8 (1.2)
Lymphovascular invasion — no. (%)		
No	631 (94.5)	628 (95.4)
Yes	32 (4.8)	27 (4.1)
Unknown	5 (0.7)	3 (0.5)
Axillary surgery — no. (%)		
Sentinel-node biopsy only	223 (33.4)	198 (30.1)
Sample only	174 (26.0)	211 (32.1)
Sample with sentinel-node biopsy	105 (15.7)	107 (16.3)
Clearance of <10 nodes	43 (6.4)	35 (5.3)
Clearance of ≥10 nodes	109 (16.3)	99 (15.0)
Unknown	14 (2.1)	8 (1.2)
Preoperative endocrine therapy — no. (%)		
No	608 (91.0)	598 (90.9)
Yes	60 (9.0)	54 (8.2)
Unknown	0	6 (0.9)
ER status — no. (%)‡		
High	593 (88.8)	601 (91.3)
Low	65 (9.7)	55 (8.4)
Unknown	10 (1.5)	2 (0.3)
Radiotherapy — no./total no. (%)§		
Within 40 to 50 Gy	—	573/584 (98.1)
Boost	—	91/584 (15.6)

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. IQR denotes interquartile

Rückblick: PRIME II-Studie, 5-Jahres-Daten



Number at risk		Time (years)					
		0	1	2	3	4	5
No radiotherapy	Entering interval	668	643	607	560	464	311
	Events	1	9	6	5	2	(3)
Radiotherapy	Entering interval	658	631	597	551	472	324
	Events	0	0	1	2	2	(0)

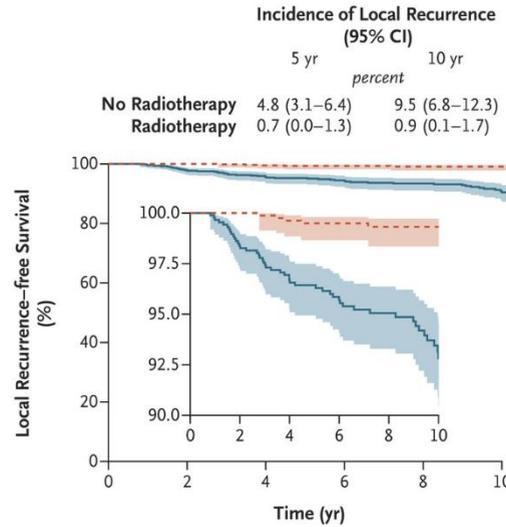
PRIME II-Studie

Aktuelle 10-Jahres-Daten

- Sehr gute Prognose in allen Endpunkten (um das gut darzustellen, wird der jeweils obere Teil der Grafik zusätzlich vergrößert dargestellt)
- Hauptunterschied: lokale Rezidivrate (10,4 mal höhere Rezidivrate ohne RT)
- Kein Effekt auf brustkrebs-spezifisches Überleben (+ 0,5%-Punkte, n.s.) oder Gesamtüberleben

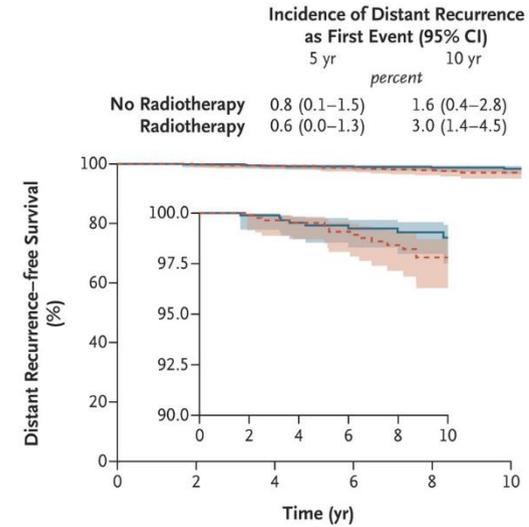
**Kunkler et al.,
N Engl J Med 2023**

A Local Recurrence-free Survival



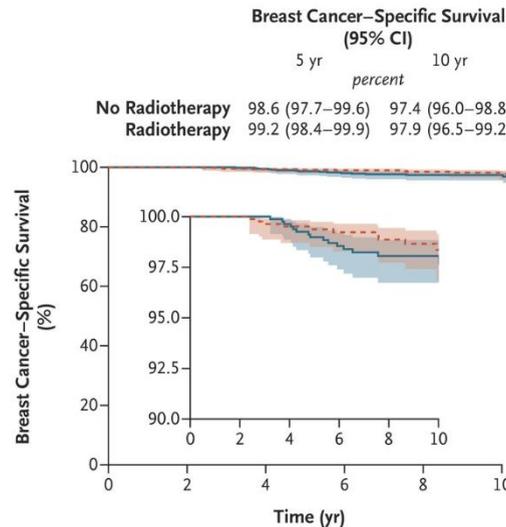
No. at Risk		0	2	4	6	8	10
No radiotherapy	668	628	569	463	369	209	
Radiotherapy	658	625	585	478	383	207	

B Distant Recurrence-free Survival



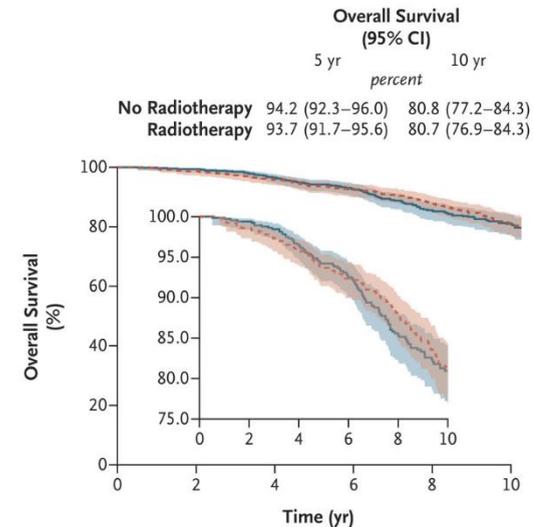
No. at Risk		0	2	4	6	8	10
No radiotherapy	668	641	592	485	389	225	
Radiotherapy	658	624	586	477	382	207	

C Breast Cancer-specific Survival



No. at Risk		0	2	4	6	8	10
No radiotherapy	668	642	595	487	392	228	
Radiotherapy	658	625	587	480	386	209	

D Overall Survival



No. at Risk		0	2	4	6	8	10
No radiotherapy	668	642	595	487	392	228	
Radiotherapy	658	625	587	480	386	209	

PRIME II-Studie

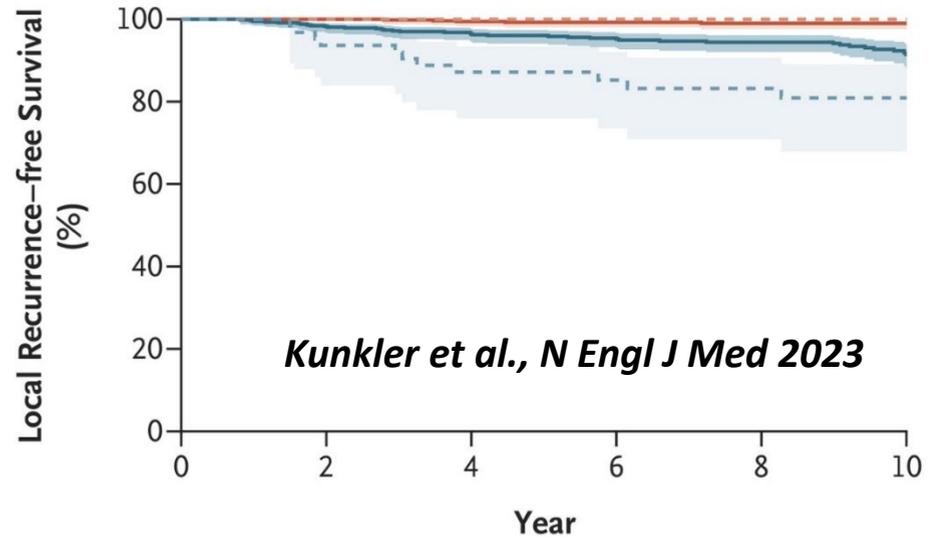
Aktuelle 10-Jahres-Daten

- niedrige Lokalrezidivrate ohne RT nur bei starker ER-Expression (Allred-Score 7-8, entspricht also etwa ER-IRS 9-12); das waren 90% der Patientinnen
- Inakzeptable Lokalrezidivrate bei schwacher ER-Expression und Verzicht auf RT
- Erhöhtes Lokalrezidivrisiko, wenn die endokrine Therapie frühzeitig beendet wurde (HR 4,66)

— ER-high, radiotherapy — ER-high, no radiotherapy
 - - - ER-low, radiotherapy - - - ER-low, no radiotherapy

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

Schlußfolgerung der PRIME II-Studienleiter und Autoren (in der Arbeit):

Is 5-year local recurrence of 4.1% at median follow-up of 5 years sufficiently low enough for clinicians to discuss omission of radiotherapy? We believe it is. Such a policy would be practice-changing in the UK, where radiotherapy remains the standard of care for all patients after breast-conserving surgery and endocrine treatment, irrespective of age. However, no international consensus exists on what level of local recurrence in this population would be acceptable to clinicians and patients if radiotherapy were omitted. Clinicians and patients must decide whether a 2.9% absolute risk reduction in local recurrence with addition of radiotherapy in this low-risk older population continues to justify radiotherapy.

Our trial provides robust evidence indicating that irradiation can be safely omitted in women 65 years of age or older who have grade 1 or 2, ER-high cancers treated by breast-conserving therapy, provided that they receive 5 years of adjuvant endocrine therapy.

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

Schlußfolgerung der beiden Kommentatorinnen Ho und Bellon (Radioonkologinnen aus Boston, Auszug, letzter Satz des Kommentars):

Individualizing the treatment so that it is concordant with the patient's goals and values is critical. Taken together, these data will help patients navigate these complex choices so that they can make well-informed and prudent decisions for the management of their breast cancer.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIAL

Kommentar zu Kunkler et al.

im selben Heft des NEJM



Overcoming Resistance — Omission of Radiotherapy for Low-Risk Breast Cancer

Alice Y. Ho, M.D., and Jennifer R. Bellon, M.D.

In this issue of the *Journal*, Kunkler and colleagues¹ report the highly anticipated 10-year results of the PRIME II trial, which show that omission of radiotherapy did not affect survival after breast-conserving surgery in women 65 years of age or older with T1 or T2 (tumors ≤ 3 cm in the largest dimension), node-negative, estrogen

analyzed in CALGB 9343 and were underrepresented (in <5% of patients) in PRIME II, which limited the applicability of the results to patients with these higher-risk features.

PRIME II provides new insights beyond CALGB 9343. First, it showed that the level of ER positivity was predictive of local recurrence in patients

PRIME II-Studie:

Wissenswerte Fakten, die man leicht überliest

1. Die anfängliche Studienhypothese ging davon aus, dass durch die adjuvante RT die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren von 10% ohne RT auf 5% mit RT gesenkt werden würde. Im Jahr 2008 wurde die Fallzahl erhöht, um einen geringeren Unterschied (5% ohne RT vs. 2% mit RT) detektieren zu können. Erwartet wurde also eine absolute Differenz der Lokalrezidivraten von $\leq 5\%$ und ein etwa 2,5-fach höheres Risiko für ein Lokalrezidiv bei Verzicht auf RT.
2. **Die Strahlentherapie war effektiver als erwartet!** Die absolute Differenz in den Lokalrezidivraten betrug 2,8% (4,1% vs. 1,3%) nach 5 Jahren und 8,6% (9,5% vs. 0,9%) nach 10 Jahren. Das Risiko für ein Lokalrezidiv wurde durch Verzicht auf RT um den Faktor 5,2 nach 5 Jahren und den Faktor 10,4 nach 10 Jahren erhöht.
3. Als akzeptabel wurde bei der Planung der Studie eine Lokalrezidivrate ohne RT von maximal 10% nach 10 Jahren angesehen. Dieser Wert wurde gerade eben nicht überschritten.
4. Beim Lesen der Diskussion hat man den Eindruck, dass die Autoren, die mit dieser Studie den Verzicht auf RT begründen wollten, selbst überrascht sind, wie gut die Ergebnisse mit Strahlentherapie sind. Als Begründung für Verzicht auf RT (s. Folie 8) werden in der Diskussion die schlechteren 5-Jahres-Daten der Studie herangezogen und nicht die aktuellen 10-Jahres-Daten!

PRIME II-Studie: unsere persönliche Bewertung

- **Eigentlich nichts Neues, ABER:**
- In den international vielbeachteten Leitlinien des U.K. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wird aktuell der Verzicht auf adjuvante RT bei low-risk und >70 Jahre erlaubt. **Die 10-Jahres-Daten dieser britischen PRIME II-Studie werden wahrscheinlich die NICE-Empfehlungen beeinflussen** und die Option auf Verzicht der RT stärken.
- **Es gibt (nach unserem Kenntnisstand) keine onkologische Therapie, die in irgendeinem Endpunkt eine so hohe Effektivität erreicht wie die Strahlentherapie bezgl. lokaler Tumorkontrolle in dieser Studie.**
- **Eigentlich sind die aktuellen PRIME II-Daten für diejenigen Brustzentren, an denen die adjuvante RT bei low-risk-Tumoren bisher Standard ist, ein Argument, daran festzuhalten, denn in dieser Studie wurde gezeigt:**
 - Patientinnen mit low-risk-Tumoren haben bei adjuvanter Therapie mit Tamoxifen auch ohne RT ein niedriges Lokalrezidivrisiko → **das war bekannt**
 - Die Radiotherapie hat keinen Effekt auf das Überleben → **das war bekannt**
 - Das 10-Jahres-Risiko für Lokalrezidiv steigt ohne RT um einen Faktor >10 → **die Effektivität der RT ist besser als bekannt und erwartet!!**

Konsequenzen aus der PRIME II-Studie

Vorschläge für Diskussion mit Kollegen und Beratung von Patientinnen

- Die meisten low-risk-Tumoren werden im Screening entdeckt. Wer zum Screening geht, möchte bestmögliche Tumorfreiheit. Gerade diesen Patientinnen sollte man alle Maßnahmen zur Optimierung der lokalen Tumorkontrolle anbieten.
- Es ist widersinnig, Patientinnen mit low-risk-Tumoren durch Verzicht auf RT ein höheres Lokalrezidivrisiko aufzubürden als Patientinnen mit high-risk-Tumoren (die immer bestrahlt werden).
- Die Strahlentherapie in diesem Kollektiv ist praktisch nebenwirkungsfrei (wurde hier in PRIME II allerdings nicht untersucht) – im Gegensatz zur endokrinen Therapie. Studien wie EUROPA untersuchen den direkten Vergleich der alleinigen adjuvanten RT zur alleinigen endokrinen Therapie.
- Alle Patientinnen sollten von Radioonkologen/innen über die Strahlentherapie beraten werden. Tumorboardbeschluss sollte lauten: „Vorstellung in der Strahlentherapie zur Beratung über RT“.
- Beratung von Patientinnen: Partizipative Entscheidungsfindung, Fakten ehrlich kommunizieren.
- Modernes RT-Konzept, also z.B. IMPORT-LOW (36/40Gy in 15 Fraktionen) oder Teilbrust-RT oder FAST-FORWARD

**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