

## Boost beim DCIS

**Aktuelle Publikation der BIG 3-07/TROG 07.01-Studie, Lancet 2022**

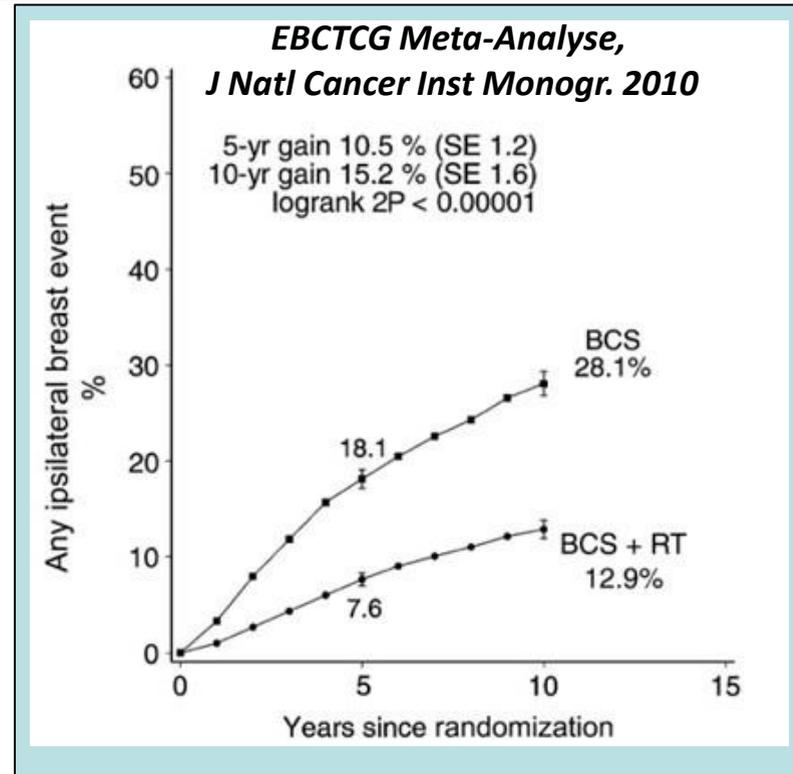
***Jürgen Dunst & David Krug***

*Christian-Albrechts-Universität zu Kiel*

*Klinik für Strahlentherapie, UKSH Kiel/CAU Kiel*

# Hintergrund: RT beim DCIS

- Die beste Evidenz bezüglich der RT beim DCIS stammt aus der Meta-Analyse der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) von 2010 (Grafik). Die RT senkte das Rezidivrisiko auf weniger als die Hälfte (HR 0,46), weitgehend unabhängig von Alter, Detektionsart, Margin-Status, Fokalität, histologischen Faktoren und Einsatz von Tamoxifen (einfach ausgedrückt: in allen Subgruppen!)
- Grundlage der Meta-Analyse sind 4 rand. Studien mit 3.729 Patientinnen, alle gestartet vor 1995. Übliche RT war Ganzbrustbestrahlung mit 25x 2Gy. Ein Boost wurde in 2 Studien bei 5% bzw. 9% der Patientinnen durchgeführt, in den beiden anderen Studien war er explizit nicht empfohlen.
- In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie von 2021 wird festgestellt:
  - Die postoperative Bestrahlung ist kein obligater Bestandteil der brusterhaltenden Therapie beim DCIS, sondern eine individuelle Entscheidung (nur begrenzter lokaler Effekt, kein Überlebensvorteil)
  - Es gibt keine Empfehlung für einen Boost. Sinngemäß beziehen sich alle Ausführungen auf eine Ganzbrustbestrahlung. Wir verwenden daher bisher routinemäßig keinen Boost.



# Aktuelle Publikation der BIG/TROG-Studie

Articles

## Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study



Boon H Chua, Emma K Link, Ian H Kunkler, Timothy J Whelan, A Helen Westenberg, Guenther Gruber, Guy Bryant, Verity Ahern, Kash Purohit, Peter H Graham, Mohamed Akra, Orla McArdle, Peter O'Brien, Jennifer A Harvey, Carine Kirkove, John H Maduro, Ian D Campbell, Geoff P Delaney, Joseph D Martin, T Trinh TVu, Thierry M Muanza, Anthony Neal, Ivo A Olivetto, on behalf of the BIG 3-07/TROG 07.01 trial investigators\*

### Summary

**Background** Whole breast irradiation (WBI) after conservative surgery for ductal carcinoma in situ (DCIS) reduces local recurrence. We investigated whether a tumour bed boost after WBI improved outcomes, and examined radiation dose fractionation sensitivity for non-low-risk DCIS.

**Methods** The study was an international, randomised, unmasked, phase 3 trial involving 136 participating centres of six clinical trials organisations in 11 countries (Australia, New Zealand, Singapore, Canada, the Netherlands, Belgium, France, Switzerland, Italy, Ireland, and the UK). Eligible patients were women aged 18 years or older with unilateral, histologically proven, non-low-risk DCIS treated by breast-conserving surgery with at least 1 mm of clear radial resection margins. They were assigned to one of four groups (1:1:1:1) of no tumour bed boost versus boost after conventional versus hypofractionated WBI, or randomly assigned to one of two groups (1:1) of no boost versus boost after each centre prespecified conventional or hypofractionated WBI. The conventional WBI used was 50 Gy in 25 fractions, and hypofractionated WBI was 42.5 Gy in 16 fractions. A boost dose of 16 Gy in eight fractions, if allocated, was delivered after WBI. Patients and clinicians were not masked to treatment allocation. The primary endpoint was time to local recurrence. This trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT00470236).

*Lancet* 2022; 400: 433-40

See Comment page 408

\*BIG 3-07/TROG 07.01 trial investigators are listed in the appendix (pp 2-5)

Faculty of Medicine and Health,  
University of New South Wales,  
Sydney, NSW, Australia  
(Prof B H Chua MBBS,  
P H Graham MBBS,  
G P Delaney MD); Nepean  
Comprehensive Cancer Centre,  
Prince of Wales Hospital,  
Randwick, NSW, Australia  
(Prof B H Chua);  
Peter MacCallum Cancer Centre,

*Chua et al., Lancet 2022*

# Aktuelle Publikation der BIG/TROG-Studie

## Studiendesign

- Randomisierte Therapiestudie, 136 Zentren in 11 Ländern
- Patientenkollektiv: Frauen nach brusterhaltender OP wegen unilateralem „non-low-risk“ DCIS, freier Resektionsrand mind. 1mm, Präparatradiografie mit Nachweis der kompletten Exzision. „**Non-low-risk**“ war definiert als Vorliegen von mind. 1 Risikofaktor: Alter <50 Jahre, palpabler Tumor/Symptome, Durchmesser  $\geq 15$ mm, Multifokalität, Kerngrad (intermediate/high nuclear grade), zentrale Nekrose, Komedonekrose, freier Resektionsrand <10mm
- Dosis der Ganzbrustbestrahlung war entweder **konventionelle Fraktionierung** (50 Gy in 25 Fraktionen) **oder moderate Hypofraktionierung** (42,5 Gy in 16 Fraktionen). Teilnehmende Zentren konnten sich für ein Regime entscheiden (dann aber immer so) oder eine zweite Randomisierung (nicht nur für den Boost, sondern auch für die Fraktionierung) wählen.
- Boost war ein **sequentieller Boost mit 16 Gy** (8 x 2Gy) wie in der EORTC-Studie für invasive Ca.
- Endokrine Therapie (Tamoxifen) war erlaubt.
- **Hypothese:** Lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren wird durch den Boost von 93% auf 96% verbessert (HR 0,56).
- **Rekrutierung von Juni 2007 bis Juni 2014**, 1608 Patientinnen. Von den Patientinnen wurden 503 bzgl. Boost und Fraktionierung randomisiert, 581 wurden randomisiert bei Vorauswahl für konv. Fraktionierung und 524 randomisiert bei Vorauswahl für Hypofraktionierung

# Aktuelle Publikation der BIG/TROG-Studie: Patientenkollektiv

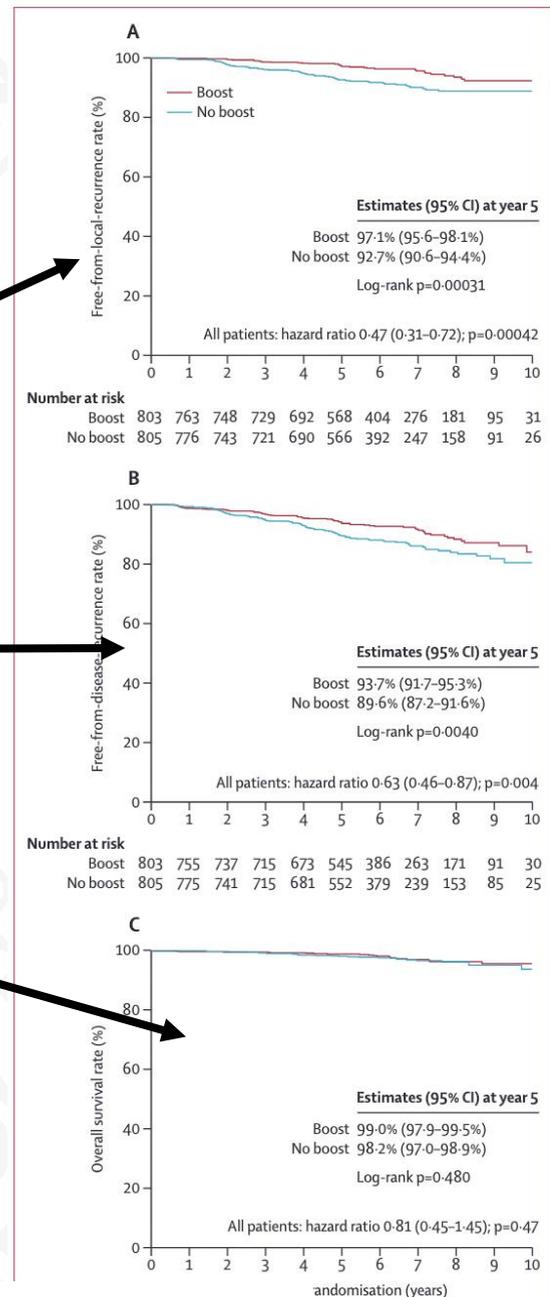
*Chua et al., Lancet 2022*

	No boost (n=805)	Boost (n=803)
<b>Age (years)</b>		
<50	133 (17%)	131 (16%)
50–59	306 (38%)	334 (42%)
60–69	292 (36%)	267 (33%)
≥70	74 (9%)	71 (9%)
Median	58 (52–64)	57 (51–65)
<b>Tumour size (mm)</b>		
≤10	211 (26%)	253 (32%)
>10 to ≤15	150 (19%)	132 (16%)
>15 to ≤20	145 (18%)	123 (15%)
>20 to ≤25	88 (11%)	64 (8%)
>25 to ≤50	151 (19%)	165 (21%)
>50	32 (4%)	32 (4%)
Unknown	28 (3%)	34 (4%)
<b>Closest radial margin (mm)</b>		
≤1	73 (9%)	66 (8%)
>1 to 2	61 (8%)	83 (10%)
>2 to 5	158 (20%)	161 (20%)
>5	205 (25%)	193 (24%)
Unknown	308 (38%)	300 (37%)
Median	5 (2–9)	5 (2–8)
<b>High grade or comedo necrosis</b>		
Yes	607 (75%)	569 (71%)
No	198 (25%)	234 (29%)
<b>Endocrine therapy</b>		
Yes	106 (13%)	105 (13%)
No	699 (87%)	698 (87%)
<b>Sentinel node biopsy</b>		
Yes	178 (22%)	166 (21%)
No	626 (78%)	626 (78%)
Unknown	1 (0%)	11 (1%)

# Aktuelle Publikation der BIG/TROG-Studie: Ergebnisse I

## Wichtige Ergebnisse:

- Signifikanter Vorteil bezgl. **lokaler Tumorkontrolle**: Lokalrezidive nach 5 Jahren 7,3% ohne Boost versus 2,9% mit Boost (HR 0,47,  $p=0,00031$ )
- Signifikanter Vorteil bezgl. **Krankheitsfreiheit (DFS)** nach 5 Jahren: 89,6% ohne Boost versus 93,7% mit Boost (HR 0,63,  $p=0,004$ )
- Erwartungsgemäß kein Effekt auf Überleben: nach 5 Jahren 98,2% ohne Boost versus 99,0% mit Boost (HR 0,81, n.s.)
- Insgesamt war der Effekt des Boostes besser als erwartet (HR 0,47, die statistische Planung ging von 0,56 aus)



Chua et al., Lancet 2022

727	533	328	223	120	59
735	535	323	225	122	59

# Aktuelle Publikation der BIG/TROG-Studie

## Ergebnisse II: multivariate Analyse

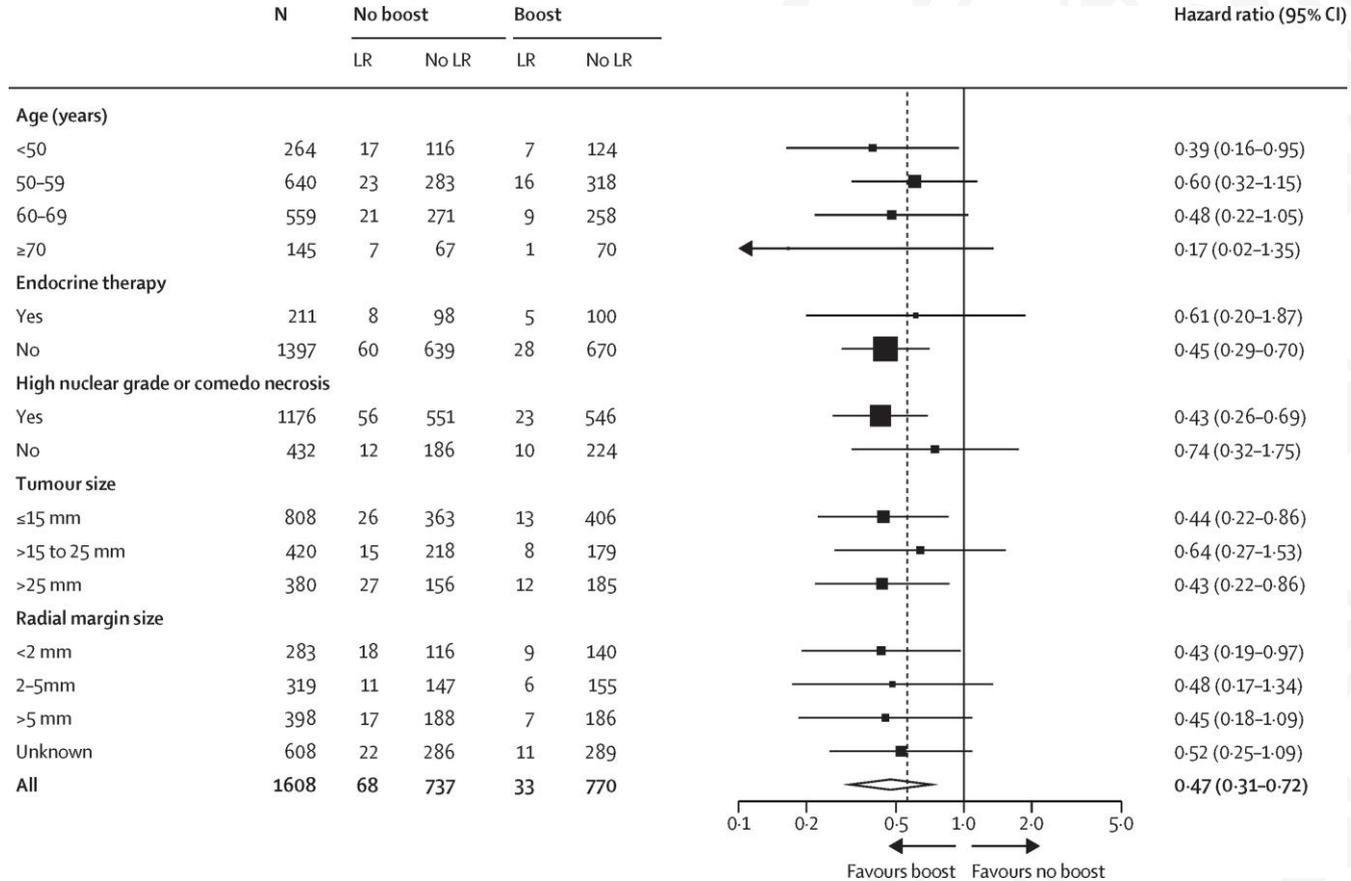
- Wichtigster Prognosefaktor für ein intramammäres Rezidiv war Bestrahlung ohne Boost.
- Der einzige andere signifikante Faktor war die Tumorgöße (aber geringerer Einfluß).
- Alle anderen Kriterien (u.a. Alter, Weite des Resektionsrandes, geplante endokrine Therapie) hatten keinen signifikanten Einfluss.

	Hazard ratio	95% lower confidence limit for hazard ratio	95% upper confidence limit for hazard ratio	$\chi^2$	Probability $>\chi^2$
Tumour bed boost	0.46	0.30	0.71	12.83	<0.001
Whole breast dose fractionation	1.03	0.55	1.91	0.01	0.94
Age $\geq$ 50 years	0.67	0.34	1.32	1.33	0.25
Premenopausal status	0.99	0.53	1.85	0.00	0.98
Symptomatic presentation	0.34	0.05	2.59	1.07	0.30
Palpable presentation	1.50	0.63	3.58	0.84	0.36
Tumour size <15 mm	0.52	0.33	0.83	7.54	0.006
Tumour size 15–25 mm	0.57	0.34	0.96	4.42	0.035
Tumour size >25 mm	1.00	NA	NA	NA	NA
High nuclear grade or central or comedo necrosis	0.72	0.44	1.18	1.69	0.19
Closest clear radial margin width $\leq$ 1 mm	1.00	NA	NA	NA	NA
Closest clear radial margin width >1–2 mm	1.17	0.54	2.53	0.16	0.69
Closest clear radial margin width >2–5 mm	0.59	0.28	1.24	1.92	0.17
Closest clear radial margin width >5 mm	0.65	0.32	1.30	1.51	0.22
Closest clear radial margin width unknown	0.62	0.32	1.19	2.08	0.15
Planned or receipt of endocrine therapy	1.07	0.58	1.98	0.05	0.83

*Chua et al., Lancet 2022*

# Aktuelle Publikation der BIG/TROG-Studie

## Ergebnisse III: Subgruppen-Analyse



Chua et al., Lancet 2022

Weitgehend ähnliche Effekte in allen Untergruppen

# Aktuelle Publikation der BIG/TROG-Studie

## Ergebnisse IV: Toxizität

- Signifikant mehr Nebenwirkungen durch den Boost
- Relevante Spätfolgen waren vor allem Brustschmerzen und Induration/Fibrose
- Die Anzahl der betroffenen Patientinnen war zwar klein. ABER: Die Zunahme von Grad 2-4-Spätfolgen (+11%) war höher als die Reduktion der Lokalrezidive (minus 3,4%). Wenn man nur Spätfolgen Grad 3-4 betrachtet (und Grad-2-Spätfolgen außer Acht lässt), sieht das etwas günstiger aus (Zunahme etwa 0,5%).

	No tumour bed boost (n=805)			Total	Tumour bed boost (n=803)			Total	Odds ratio for boost (95% CI)
	Grade				Grade				
	2	3	4		2	3	4		
<b>Acute adverse events</b>									
Any acute event	323	23	0	346 (43%)	418	45	2	465 (58%)	2.1 (1.3-3.5)
Radiation dermatitis	227	8	0	235 (29%)	338	23	1	362 (45%)	3.1 (1.4-6.9)
Fatigue	112	7	0	119 (15%)	131	11	1	143 (18%)	1.7 (0.7-4.4)
Breast pain	90	8	0	98 (12%)	116	10	1	127 (16%)	1.4 (0.6-3.5)
Gynaecomastia	35	3	0	38 (5%)	32	4	0	36 (4%)	1.4 (0.3-6.1)
Pneumonitis or pulmonary infiltrates	0	1	0	1 (<1%)	1	1	0	2 (<1%)	1.0 (0.1-15.4)
<b>Late adverse events</b>									
Any late event	159	32	2	193 (24%)	242	36	5	283 (35%)	1.8 (1.4-2.2)
Breast pain	67	10	0	77 (10%)	102	12	2	116 (14%)	1.6 (1.2-2.2)
Breast induration	44	5	0	49 (6%)	99	11	0	110 (14%)	2.5 (1.7-3.5)
Fatigue	33	5	0	38 (5%)	36	8	0	44 (5%)	1.2 (0.7-1.8)
Telangiectasia	4	3	0	7 (1%)	16	4	0	20 (2%)	2.9 (1.2-7.0)
Pulmonary events	2	0	0	2 (<1%)	6	1	0	7 (1%)	3.5 (0.7-17.1)
Cardiac events	0	1	0	1 (<1%)	1	0	3	4 (<1%)	4.0 (0.4-36.1)
Second malignancy	0	2	2	4 (<1%)	0	0	0	0	NE

**Chua et al., Lancet 2022**

# Aktuelle Publikation der BIG/TROG-Studie

## Ergebnisse V: Fraktionierung

- Kein signifikanter Einfluss der Fraktionierung auf die Ergebnisse
- Bei Patientinnen, die bezüglich der Fraktionierung randomisiert wurden: 5-J-DFS 90% bei konventioneller Fraktionierung versus 92,4% bei Hypofraktionierung
- In der Gesamtgruppe aller Patientinnen: 5-J-DFS 91,0% bei konventioneller Fraktionierung versus 92,4% bei Hypofraktionierung
- **Fazit:** kein Nachteil durch moderate Hypofraktionierung, identischer Effekt, in absoluten Zahlen ist die Hypofraktionierung eher besser.

# Aktuelle Publikation der BIG/TROG-Studie

## Schlussfolgerungen

- **Schlussfolgerung der Autoren:** „Our results support the use of tumour bed boost radiation after postoperative WBI in patients with non-low-risk DCIS to optimise local control, and the adoption of moderately hypofractionated WBI in practice to improve the balance of local control, toxicity, and socioeconomic burdens of treatment.”
- **Schlussfolgerungen der Kommentatoren:**
  1. Hypofraktionierung sollte die Standard-Fraktionierung sein, auch beim DCIS. Und: moderate Hypofraktionierung ist nicht das Ende der Fahnenstange. Einzeldosis 2Gy darf beim Mamma-Ca nicht länger als “konventionelle” Fraktionierung bezeichnet werden.
  2. Empfehlung zum Boost ist weniger klar.
    - Vor- und Nachteile des Boosts abwägen, Patienten sorgfältig auswählen
    - Boostvolumen klein halten. In der IMPORT-High-Studie betrug das mediane Boostvolumen bei invasiven Ca 13 cm<sup>3</sup>
    - Innovative Boostkonzepte sinnvoll: hypofraktionierter integrierter Boost (laufende Studien)
  3. Patientinnen bestmöglich informieren und in die Entscheidung einbeziehen.

### Comment



#### Breast radiotherapy for ductal carcinoma in situ: could less be more?

See Articles page 431

We congratulate Boon H Chua and colleagues<sup>1</sup> on their high-quality randomised, unmasked, phase 3 trial addressing tumour bed boost and dose fractionation in non-low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS) in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01). They recruited 1608 women from 136 participating centres in 11 countries and report results with a median follow-up of 6.6 years. The primary endpoint was the 5-year free-

boost radiotherapy, but tumour bed clips were optional with both photon-boosts and electron boosts allowed. Stringent central radiotherapy quality assurance was embedded within the trial protocol.

Most patients were 50 years or older, which is likely to represent a mammographically screened population, and had small tumours ( $\leq 20$  mm) with wide resection margins. Recruiting centres were in Australia, New Zealand, North

***Kommentar zur Arbeit im selben Heft von Lancet . Autoren: Charlotte E Coles, Sanjoy Chatterjee, Reshma Jagsi, Anna M Kirby***

# Unsere persönliche Bewertung der Ergebnisse

1. Dass diese Studie heutzutage (bei moderner Bildgebung, standardisierter OP und systematischer pathohistologischer Aufarbeitung, also kein Vergleich zur Zeit der EORTC-Boost-Studie beim invasiven Ca in den 1990er Jahren) und beim DCIS (wo der Stellenwert des Boosts bisher unklar war) ein signifikantes Ergebnis zeigt, ist bemerkenswert!

➔ *Das ist ein indirektes Indiz, dass die „alten“ Daten der EORTC-Boost-Studie weiterhin verlässlich sind und dass der Boost bei invasivem Ca auch heute noch sinnvoll ist. Nebenbei: der relative Effekt des Boosts scheint bei invasivem Ca und DCIS ziemlich gleich zu sein.*

2. Der Kontrollarm war ja schon die bisher bestmögliche Therapie (OP + RT). Bei Verzicht auf Bestrahlung wäre die Rezidivrate im Kontrollarm daher mindestens doppelt so hoch gewesen wie jetzt.

➔ *Das ist ein starkes Argument für eine postoperative Bestrahlung beim DCIS. Immerhin wurden nicht nur die lokale Kontrolle, sondern auch das DFS verbessert.*

3. Ein sequentieller Boost mit 16 Gy ist vermutlich nicht das Optimum.

➔ *Sinngemäß kann man Dosierungs- und Planungskonzepte für invasive Ca auch bei DCIS einsetzen.*

4. Konventionelle Fraktionierung beim Mamma-Ca sollte man sofort und konsequent verlassen.

➔ *Wir verwenden schon seit Jahren nur noch moderate Hypofraktionierung auch beim DCIS.*

## **Viele Grüße aus Kiel**

**Wenn Sie die ppt-Datei oder die Originalpublikation  
benötigen, schreiben Sie an uns:**

**[david.krug@uksh.de](mailto:david.krug@uksh.de)**

**[juergen.dunst@uksh.de](mailto:juergen.dunst@uksh.de)**