

# Moderate Hypofraktionierung am Lymphabfluss: 5 Jahresdaten der HypoG-01-Studie

„The queen is dead, long live the king“



PD Dr. David Krug  
Ambulanzzentrum & Klinik für  
Strahlentherapie und Radioonkologie  
UKE Hamburg



Prof. Dr. Jürgen Dunst  
Klinik für Strahlentherapie  
CAU Kiel & UKSH, Campus Kiel

## Hintergrund

- Die moderate Hypofraktionierung hat sich als Standard für die Bestrahlung der Brust bzw. Thoraxwand etabliert.
- In den START-Studien war die Bestrahlung der Lymphabflusswege erlaubt, eine retrospektive Auswertung von 864 Patientinnen ergab vergleichbare Ergebnisse zur konventionellen Fraktionierung.
- Eine erste dezidierte randomisierte Studien zur Bestrahlung von Thoraxwand und Lymphabflusswegen wurde 2019 publiziert und ergab eine Nicht-Unterlegenheit der moderaten Hypofraktionierung.
- Erste Daten der dänischen Skagen 1- und der französischen HypoG01-Studien wurden 2022 bzw. 2023 auf dem ESTRO-Kongress vorgestellt und zeigten jeweils eine Nicht-Unterlegenheit der moderaten Hypofraktionierung bzgl. der Lymphödemrate.

# Aktuelle Arbeit

Auf dem ESMO-Kongress 2024 in Barcelona wurden die 5-Jahres-Daten der HypoG-01-Studie von Dr. Sofia Rivera, Institut Curie, in der **Plenary Session** vorgestellt. Die Folien wurden von Dr. Rivera zur Verfügung gestellt.



## Locoregional hypo vs normofractionated radiation therapy in breast early cancer

5 years results of the **HypoG-01** phase 3 UNICANCER trial

Sofia Rivera MD, PhD  
On behalf of the HypoG-01 trialists

Villejuif, France, 15/09/2024

[hypog-01@unicancer.fr](mailto:hypog-01@unicancer.fr)



# Studiendesign

## HypoG-01: Study design

Non inferiority, phase III, 29 centers

N= 1265 randomized patients

Woman  $\geq 18$  years, operated for T1-3, N0-3, M0 breast cancer with an indication for **regional nodes RT**

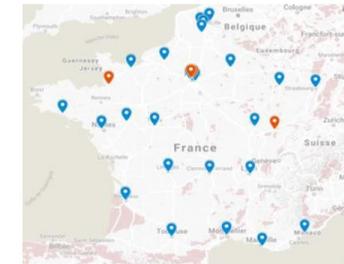
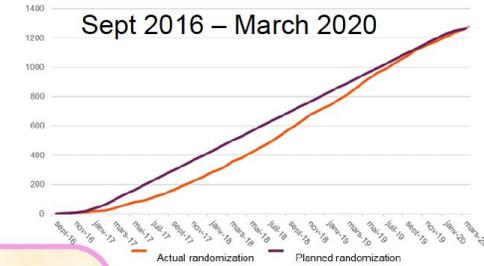
R

**Hypofractionated RT:**  
40 Gy/ 15 fr/ 3 weeks  
+/- boost (investigator's choice)

**Normofractionated RT:**  
50 Gy/ 25 fr/ 5 weeks  
+/- boost (investigator's choice)

Primary endpoint: 3-year cumulative incidence of **Arm lymphedema**

UNITRAD  
unicancer



- Stratification:
- Mastectomy vs lumpectomy
  - Radiotherapy technique
  - Center of treatment
  - Nodes cleared : 0, 1-3,  $\geq 4$
  - BMI  $\leq 25$  vs  $> 25$

# Methodik

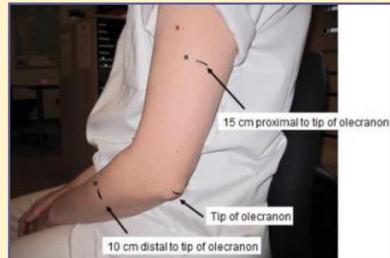
## HypoG-01: Methods



### Primary endpoint



- **Arm lymphedema** defined as  $\geq 10\%$  increase in arm circumference 15 cm proximal and/or 10 cm distal of the olecranon relative to baseline, compared to the contralateral circumference



### Secondary endpoints

- **Overall Survival (OS)**
- **Loco Regional-Free survival (LRFS)**
- **Distant disease-Free survival (DDFS)**
- **Breast cancer specific survival (BCSS)**
- **Shoulder range of motion impairment** defined as a reduction  $\geq 25^\circ$  in active abduction or flexion

### Statistics

- one-sided logrank test at 5% significance in **per-protocol population (PP)**
- **pre-specified non-inferiority margin**
- 80% power  $\rightarrow$  131 events; 1012 patients needed
- Assuming up to 20% excluded from per-protocol population **1265 patients** were needed

# Patientenkollektiv

## HypoG-01: Baseline and Treatment characteristics

Treatment		HF-RT* n = 614 (%)	NF-RT** n = 607 (%)
<b>Breast surgery</b>	Mastectomy	276 (45.0)	274 (45.1)
	Lumpectomy	338 (55.0)	333 (54.9)
<b>Axillary exploration</b>	Axillary clearance	505 (82.2)	499 (82.2)
	Sentinel node(s) biopsy	304 (49.5)	281 (46.3)
<b>Radiotherapy technique</b>	IMRT	324 (52.8)	314 (51.7)
	RT3D	290 (47.2)	293 (48.3)
<b>Tumour bed boost</b>	n (%)	293 (47.8)	303 (50.0)
	Integrated (SIB)	97 (33.1)	95 (31.4)
	Sequential	196 (66.9)	208 (68.6)
<b>Systemic treatment</b>	Preoperative chemotherapy	130 (21.2)	155 (25.5)
	Adjuvant Chemotherapy	389 (63.4)	386 (63.6)
	Preoperative endocrine therapy	13 (2.1)	7 (1.2)
	Adjuvant endocrine therapy	496 (80.8)	498 (82.0)

\*HF-RT: 40 Gy/15F/3-weeks +/- tumor bed boost

\*\*NF-RT: 50 Gy/25F/5-weeks +/- tumor bed boost



Sofia Rivera; hypog-01@unicancer.fr

Per Protocol population		HF-RT* n = 614 (%)	NF-RT** n = 607 (%)
<b>Age</b>	Mean (sd)	58.5 (13.1)	58.2 (12.8)
<b>Breast size</b>	Small	69 (11.1)	82 (13.5)
	Medium	241 (39.5)	230 (37.9)
	Large	257 (41.9)	236 (38.9)
	Unknown	47 (7.5)	59 (9.7)
<b>Laterality</b>	Left	309 (50.3)	324 (53.4)
	Right	305 (49.7)	283 (46.6)
<b>Tumour (mm)</b>	n (%)	607 (98.9)	600 (98.8)
	Mean (sd)	26.2 (18.1)	26.1 (18.6)
<b>Histology</b>	Ductal	491 (80.0)	493 (81.2)
	Lobular	87 (14.2)	78 (12.9)
	Other	35 (5.7)	32 (5.3)
	Unknown	1 (0.2)	4 (0.7)
<b>Grade</b>	I	63 (10.3)	57 (9.4)
	II	319 (52.0)	351 (57.8)
	III	223 (36.3)	191 (31.5)
	Unknown	9 (1.4)	8 (1.3)
	<b>Breast cancer subtype</b>	HER2+	114 (18.7)
	HER2-, ER+ or PR+	426 (70.0)	420 (69.2)
	HER2-, ER-, PR-	69 (11.3)	61 (10.0)
	Unknown	5 (0.8)	1 (0.2)
<b>cT</b>	0	19 (3.1)	17 (2.8)
	1	205 (33.4)	202 (33.3)
	2	293 (47.7)	285 (46.9)
	3	80 (13.0)	83 (13.7)
	4	5 (0.9)	4 (0.7)
	Unknown	12 (1.9)	16 (2.6)
<b>cN</b>	0	255 (41.5)	236 (38.9)
	1	292 (47.6)	297 (48.9)
	2	40 (6.5)	41 (6.8)
	3	15 (2.4)	16 (2.6)
	Unknown	12 (2.0)	17 (2.8)

- Relevant für die Lymphödemraten ist der hohe Anteil an Patientinnen mit ALND.
- Erstmals waren auch Patientinnen mit neoadjuvanter Systemtherapie eingeschlossen

# Ergebnisse

## HypoG-01: Primary endpoint

Non inferiority of hypofractionated RT

In per protocol analysis :

Median follow up: **4.8 years**

Arm lymphedema occurred in 275/ 1113 pts with baseline and end of RT measurements

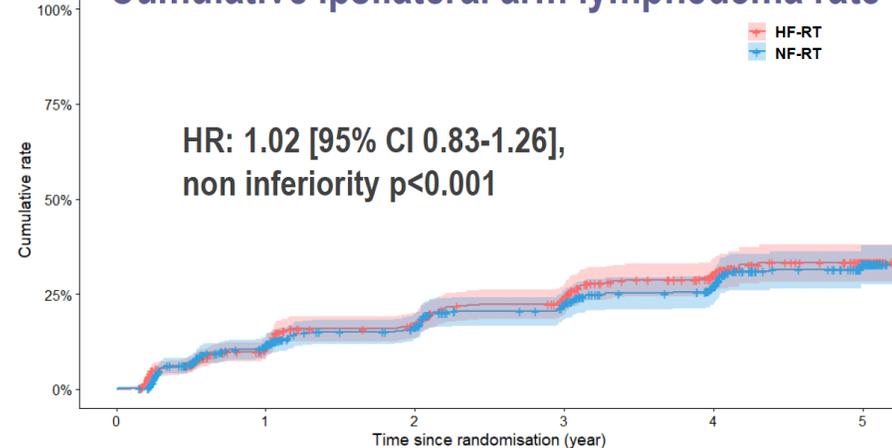
**Non inferiority in cumulative ipsilateral arm lymphedema rate p<0.001**

Cumulative 5-year rate (PP):

- **33.3%** (95% CI: 28.7 - 38.4) in HF
- **32.8%** (95% CI: 27.9 - 38.1) in NF

UNITRAD  
unicancer

### Cumulative ipsilateral arm lymphedema rate



- Die Nichtunterlegenheit der moderaten Hypofraktionierung wurde belegt.
- Die Lymphödemrate war hoch, wahrscheinlich durch die hohe Prävalenz der ALND.

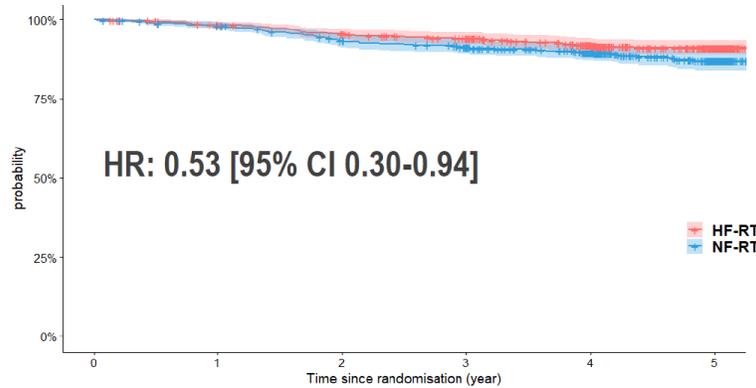
# Ergebnisse



## HypoG-01: Secondary endpoint

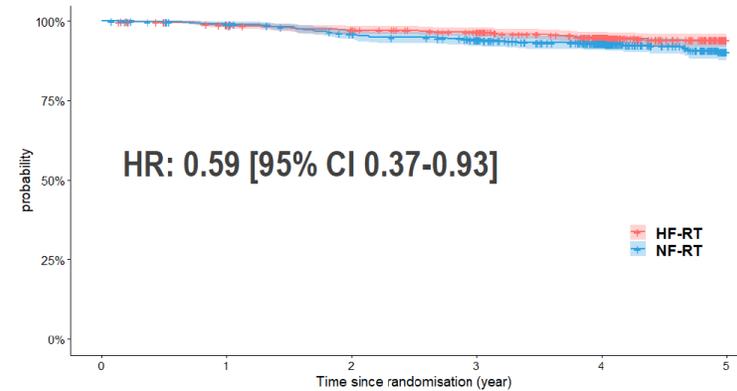
No sign of detrimental effect of hypofractionated RT on survival

### Breast Cancer-Specific Survival



Number at risk		0	1	2	3	4	5
HF-RT	614	590	567	541	438	201	
NF-RT	607	586	550	526	433	172	

### Overall Survival



Number at risk		0	1	2	3	4	5
HF-RT	614	593	577	555	444	200	
NF-RT	607	591	564	537	437	170	



Sofia Rivera; hypog-01@unicancer.fr

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

- Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung aller (sekundären) onkologischen Endpunkte.

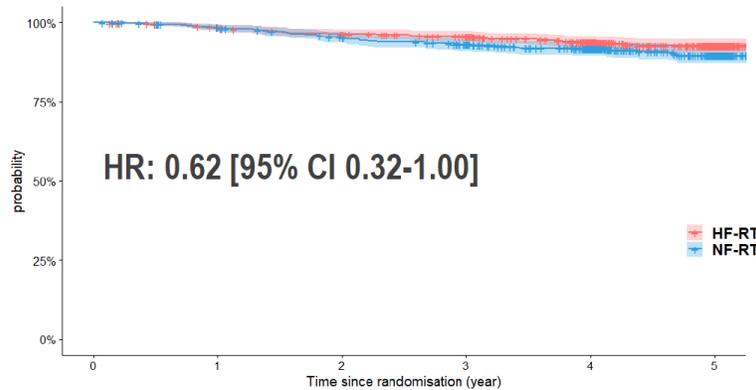
# Ergebnisse

## HypoG-01: Secondary endpoint



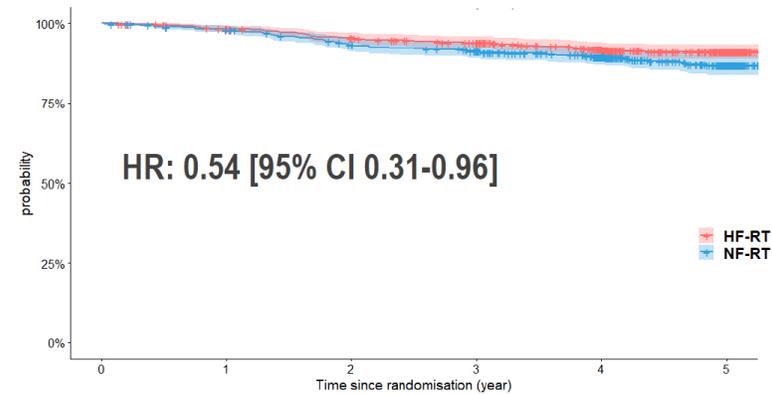
No sign of detrimental effect of hypofractionated RT on survival

### Local Recurrence-free Survival



Number at risk		0	1	2	3	4	5
HF-RT	614	591	573	550	447	223	
NF-RT	607	585	560	532	438	176	

### Distant Disease-free Survival



Number at risk		0	1	2	3	4	5
HF-RT	614	590	567	541	438	201	
NF-RT	607	586	550	526	433	172	



Sofia Rivera; hypog-01@unicancer.fr

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

- Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung aller (sekundären) onkologischen Endpunkte.

# Ergebnisse

## HypoG-01: Secondary endpoint

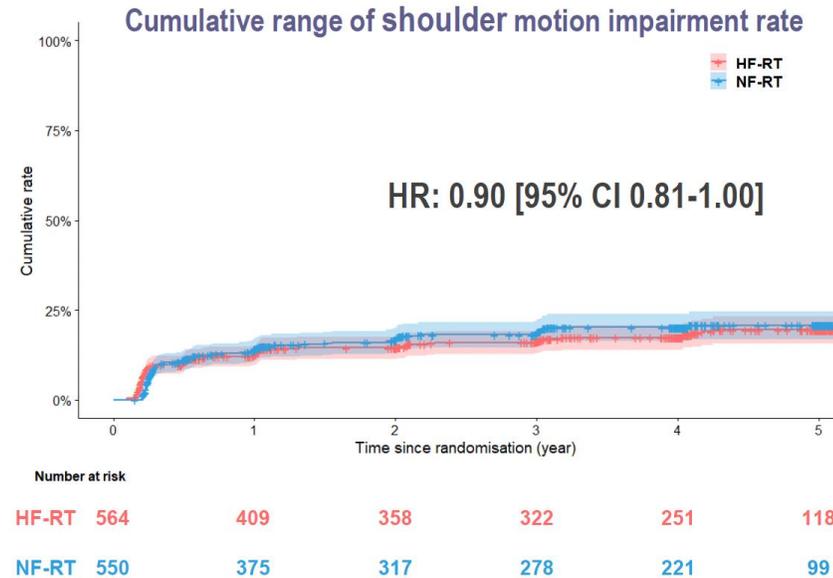


No sign of a detrimental effect on **shoulder motion** (ROM) of hypofractionated RT

In per protocol analysis:

Cumulative **5-year ROM impairment rate:**  
**19.6%** (95% CI 16.1-23.7) in HF  
**vs 20.7%** (95% CI 17.2-24.8) in NF

**No obvious difference in cumulative ROM impairment rate was observed between arms**



Sofia Rivera; hypog-01@unicancer.fr

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

- Die Schulterbeweglichkeit war mit moderater Hypofraktionierung tendentiell besser.

# Ergebnisse

## HypoG-01: Safety



Limited adverse events and no sign of detrimental effect of hypofractionated RT

Adverse Events (AE)	HF-RT (n=614)				NF-RT(n=607)					
	ITT population	total	Grade I	Grade II	Grade III	total	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Any grade ≥3 AE	<b>80 (12.7%)</b>				<b>79 (12.6%)</b>					
<b>AE of interest</b>										
Brachial plexopathy	<b>18(3%)</b>	15(2%)	2(0%)	1(0%)	<b>17 (3%)</b>	15 (2%)	2(0%)			
Cardiac disorders	<b>13(2%)</b>	7(1%)	3(0%)	3(0%)	<b>4 (1%)</b>	2 (0%)	1(0%)			1(0%)
Endocrine disorders	<b>43(7%)</b>	29(5%)	14(2%)		<b>27 (4%)</b>	15 (2%)	12 (2%)			
<b>Fatigue</b>	<b>401(64%)</b>	<b>318(50%)</b>	<b>75(12%)</b>	<b>8(1%)</b>	<b>401 (64%)</b>	<b>315 (50%)</b>	<b>80 (13%)</b>	<b>6(1%)</b>		
<b>Fibrosis</b>	<b>306(48%)</b>	<b>236(37%)</b>	<b>61(10%)</b>	<b>9(1%)</b>	<b>277 (44%)</b>	<b>210 (33%)</b>	<b>60 (10%)</b>	<b>7(1%)</b>		
Dysphagia	<b>132(21%)</b>	116(18%)	16(3%)		<b>154 (24%)</b>	142 (23%)	12 (2%)			
Pain	<b>412(65%)</b>	294(47%)	108(17%)	10(2%)	<b>434 (69%)</b>	327 (52%)	97 (15%)	10(2%)		
<b>Radiation skin injury</b>	<b>520(82%)</b>	<b>428(68%)</b>	<b>83(13%)</b>	<b>9(1%)</b>	<b>561 (89%)</b>	<b>363 (58%)</b>	<b>183 (29%)</b>	<b>15(2%)</b>		
Breast/nipple edema	<b>71(11%)</b>	61(10%)	10(2%)		<b>72 (11%)</b>	65 (10%)	7 (1%)			
Respiratory disorders	<b>147(23%)</b>	125(20%)	21(3%)	1(0%)	<b>175 (28%)</b>	157 (25%)	14 (2%)	3(0%)	1(0%)	
Dyspigmentation	<b>165(26%)</b>	147(23%)	16(3%)	2(0%)	<b>179 (28%)</b>	152 (24%)	22 (3%)	5(1%)		

32 (2.6%) patients with any SAEs :

17 in HF

15 in NF

3 RT-related

No grade 5

- Die Toxizität war insgesamt vergleichbar.
- Deutliche Vorteile zeigten sich bei der Radiodermatitis

## Fazit der Autor:innen

### HypoG-01: Conclusions & Take home message



Nodal Radiotherapy for breast cancer no longer needs 5 weeks

- With a median follow-up of 4.8 years, **moderately hypofractionated loco-regional RT is non-inferior to normofractionated RT** in terms of lymphedema risk
- In PP analysis with hypofractionated versus normofractionated RT:
  - ◆ Cumulative 5-year rate of arm lymphedema was 33.3% (HF-RT) vs 32.8% (NF-RT)
  - ◆ Cumulative 5-year rate of shoulder ROM impairment was 19.5% (HF-RT) vs 20.7% (NF-RT)
- There was no detrimental effect of Hypofractionated RT in terms of:
  - ◆ Safety profile
  - ◆ Loco Regional-Free Survival
  - ◆ Breat cancer specific Survival
  - ◆ Distant Disease-Free Survival
  - ◆ Overall Survival

**The new standard for nodal RT is 3 weeks**

## Unsere Bewertung der Daten

- Die Studie bestätigt, was wir von der Ganzbrustbestrahlung bereits wissen:
  - Mindestens vergleichbare Effektivität.
  - Mindestens vergleichbare Verträglichkeit mit Vorteilen bei der Akuttoxizität.
  - Möglicherweise ergibt sich ein Überlebensvorteil. Dieser ist in dieser Deutlichkeit zwar überraschend. Nicht unerwähnt bleiben sollte aber, dass sich in der START B-Studie ebenfalls ein Gesamtüberlebensvorteil für 40 Gy in 15 Fraktionen gezeigt hatte.
- Aus unserer Sicht gibt es keinen objektiven Vorteil für die konventionelle Fraktionierung. Die moderate Hypofraktionierung ist der internationale Standard für die Bestrahlung der Brust, Thoraxwand und Lymphabflusswege.
- Ein Festhalten an der konventionellen Fraktionierung aus berufspolitischen Gründen schadet unserem Fach.

**Wie immer: Viele Grüße aus Hamburg und Kiel**  
**Wenn Sie die ppt-Datei benötigen, schreiben Sie an uns:**  
**d.krug@uke.de**  
**juergen.dunst@uksh.de**