

Strahlentherapie im Fokus: Wege zur Deeskalation

Dr. med Marcela Blatti

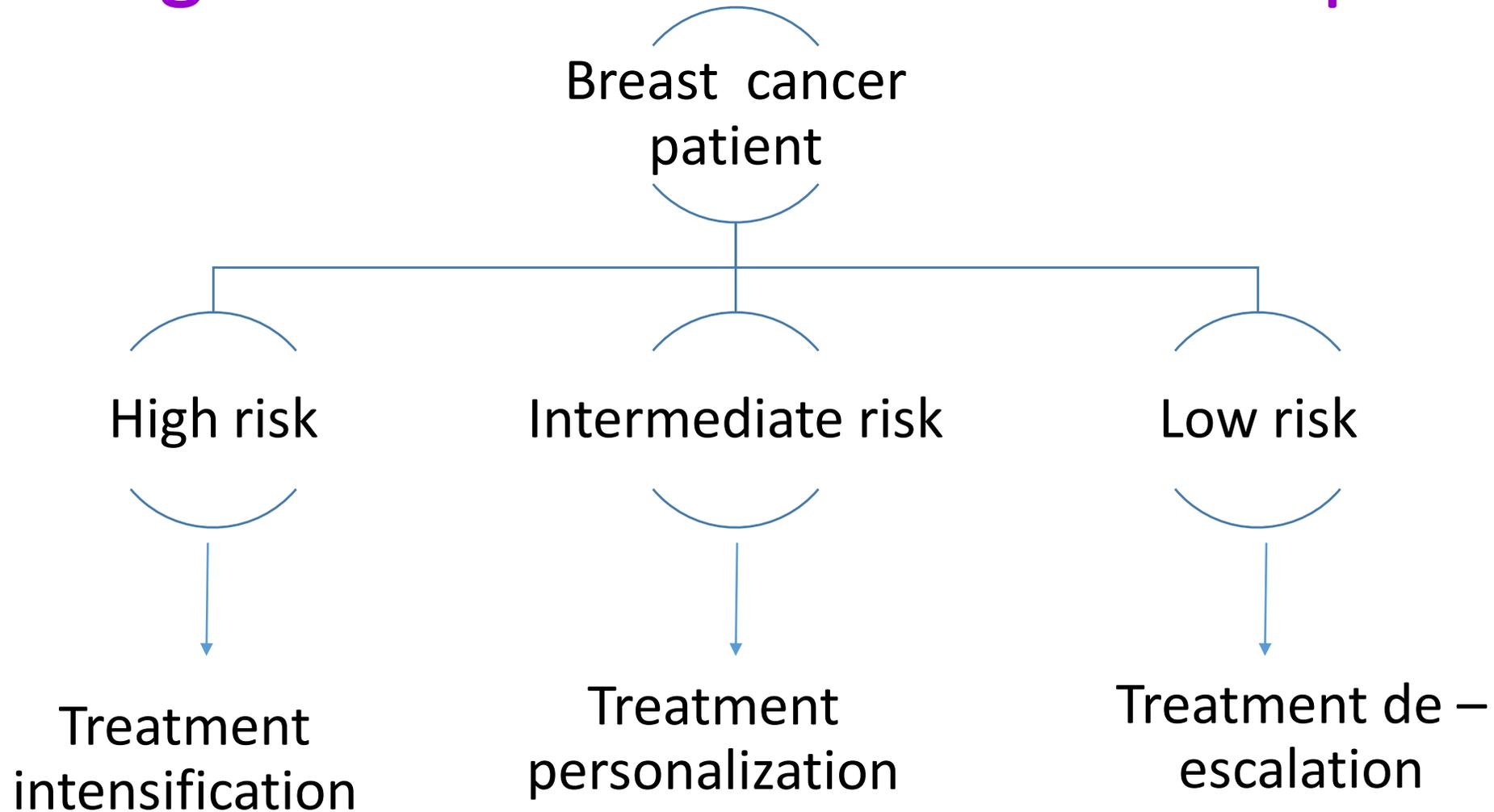
 **INSELSPITAL**
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE

Frauen
KLINIK
MATERNITÉ

 **INSELSPITAL**
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE

UKRO
UNIVERSITÄTSKLINIK
FÜR RADIO-ONKOLOGIE

Challenge in der modernen Radiotherapie



- In der RT bei Brustkrebs gibt es verschiedene Ansätze zur Deeskalation, um Nebenwirkungen zu minimieren und die Lebensqualität der Patientinnen zu verbessern, während die Behandlungseffizienz erhalten bleibt.

Inhalt

1. Muss die gesamte Brust behandelt werden? Teilbrustbestrahlung
2. Weniger Sitzungen ? Fraktionierung
3. Brauchen alle Patienten einen Boost?
4. Verzicht auf die Radiotherapie?
5. RT nach neoadjuvanter Chemotherapie?

1. Muss die gesamte Brust behandelt werden?

Teilbrustbestrahlung (Partial Breast Irradiation, PBI)

- 7 verschiedene Phase-III-Studien, Vergleich: WBI versus PBI
- Nur der Tumorbettbereich wird bestrahlt, anstatt die gesamte Brust.
- Reduziert Strahlendosis für umliegendes Gewebe, z. B. Herz und Lunge, und minimiert kosmetische Schäden.
- Eignung: Besonders bei niedrigem Rückfallrisiko und kleinen Tumoren.
- Techniken: Interstitielle Brachytherapie, IORT, oder externe Strahlentherapie mit Fokus auf das Tumorbett.

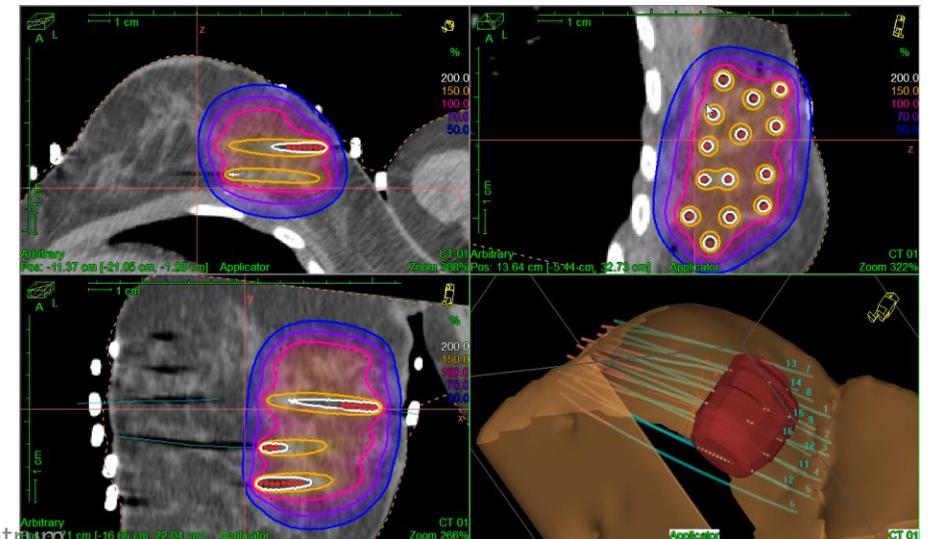
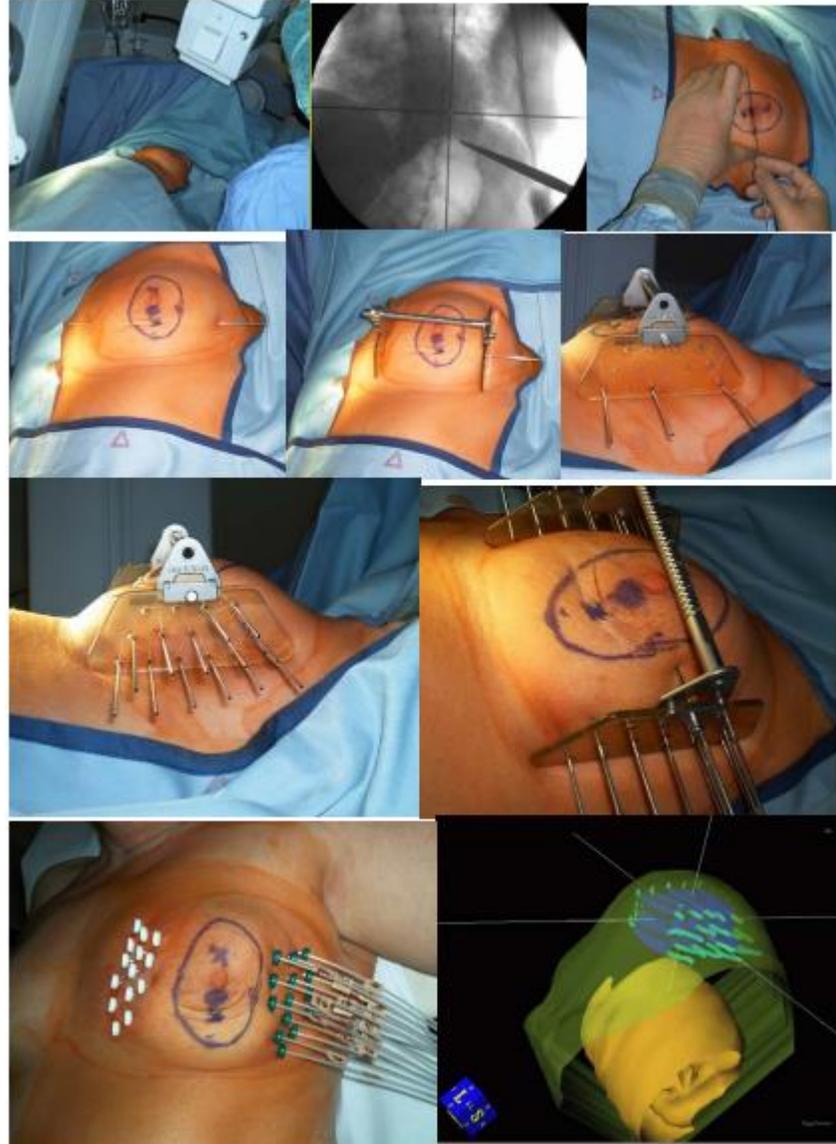


Fig. 9: Implant procedure



European Brachytherapy Breast Cancer
GEC-ESTRO Working Group
APBI Phase-III Multicenter Trial

Supplementary appendix

Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-year results of a GEC-ESTRO randomised, phase 3, non-inferiority trial

Vratislav Strnad*, Csaba Polgár*, Oliver J Ott, Guido Hildebrandt, Daniela Kauer-Dorner, Hellen Knauerhase, Tibor Major, Jarosław Łyczek, Jose Luis Guinot, Cristina Gutierrez Miguez, Pavel Slampa, Michael Allgäuer, Kristina Lössl, Bülent Polat, Rainer Fietkau, Annika Schlamann, Alexandra Resch, Anna Kulik, Leo Arribas, Peter Niehoff, Ferran Guedea, Jürgen Dunst, Christine Gall, Wolfgang Uter, on behalf of the Groupe Européen de Curiethérapie and European Society for Radiotherapy and Oncology

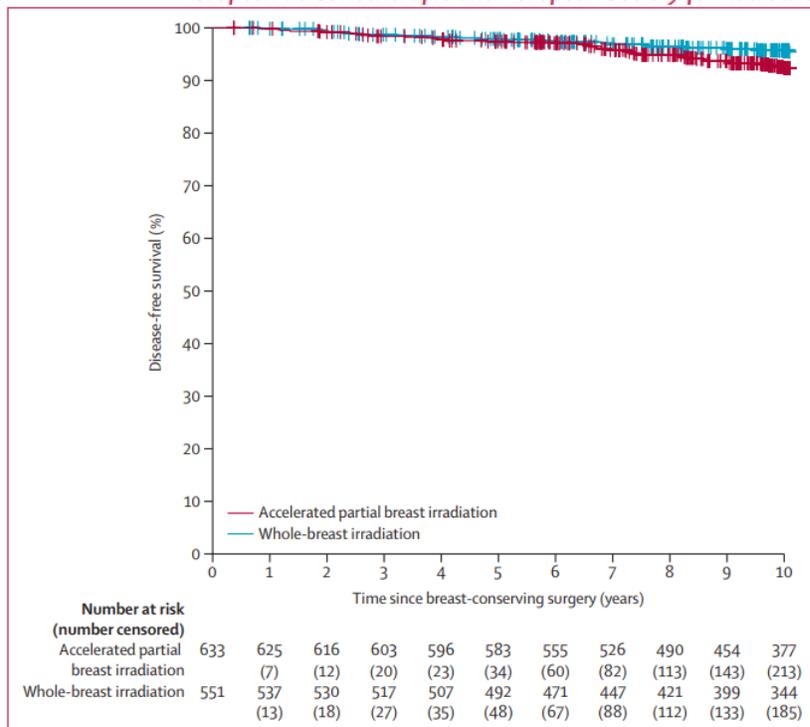


Figure 3: Kaplan-Meier curve of disease-free survival after 10 years of follow-up in the whole-breast irradiation and accelerated partial breast irradiation treatment groups

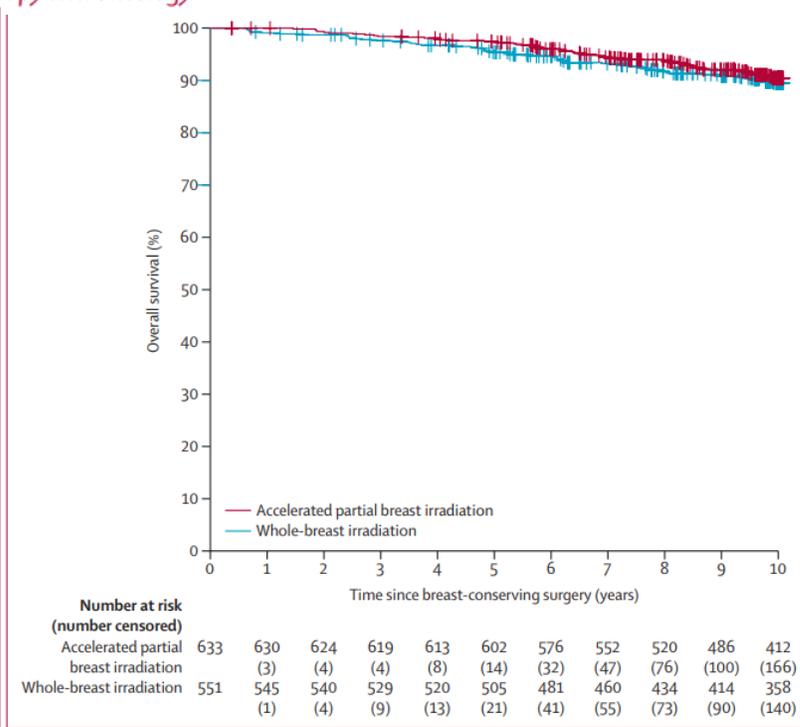
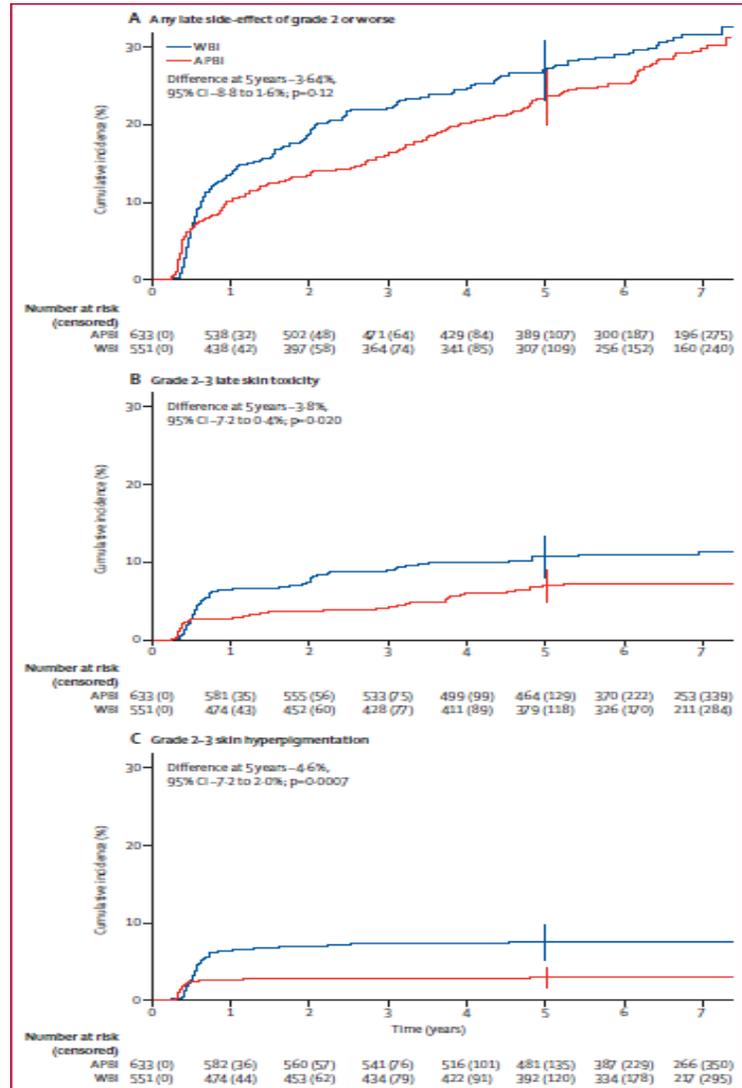


Figure 4: Kaplan-Meier curve of overall survival after 10 years of follow-up in the whole-breast irradiation and accelerated partial breast irradiation treatment groups

GEC-ESTRO recommendations on patient selection for accelerated partial-breast irradiation

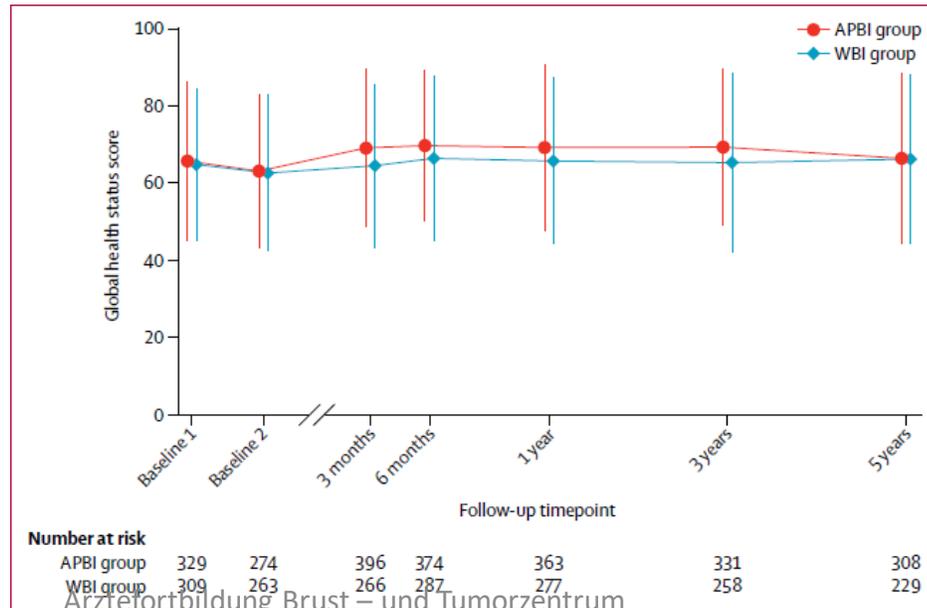
Characteristic	A) Low-risk group – good candidates for APBI	B) Intermediate-risk group – possible candidates for APBI	C) High-risk group – contraindication for APBI
Age	> 50 years	40-50 years	< 40 years
Histology	IDC, mucinous, tubular, medullary, and colloid cc.	IDC, ILC, mucinous, tubular, medullary, and colloid cc	–
ILC	not allowed	not allowed	–
Associated LCIS	allowed	allowed	–
DCIS	not allowed	allowed	–
HG	any	any	–
Tumour size	pT1-2 (< 30 mm)	pT1-2 (< 30 mm)	pT2 (> 30 mm), pT3, T4
Surgical margin	negative (> 2 mm)	negative, but close (< 2 mm)	positive
Multicentricity	unicentric	unicentric	multicentric
Multifocality	unifocal	multifocal (limited within 2 cm of the index lesion)	multifocal (> 2 cm from the index lesion)
EIC	not allowed	not allowed	present
LVI	not allowed	not allowed	present
ER, PR status	any	any	–
Nodal status	pN0 (SLNB or ALND*)	pN1mi, pN1a (by ALND*)	pNx; PpN2a (4 or more positive nodes)
Neoadjuvant chemotherapy	not allowed	not allowed	if used

Toxizität bei der PBI



Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial

Rebeka Schäfer, Vratislav Strnad, Csaba Polgár, Wolfgang Uter, Guido Hildebrandt, Oliver J Ott, Daniela Kauer-Dorner, Hellen Knauerhase, Tibor Major, Jaroslav Lyczek, Jose Luis Guinot, Jürgen Dunst, Cristina Gutierrez Miguelez, Pavel Slampa, Michael Allgauer, Kristina Lössl, György Kovács, Arnt-René Fischechick, Rainer Fietkau, Alexandra Resch, Anna Kulik, Leo Arribas, Peter Niehoff, Ferran Guedea, Annika Schlamann, Christine Gall, Bülent Polat, on behalf of the Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)



2. Weniger Sitzungen ? Fraktionierung

Hypofraktionierung

- Weniger Bestrahlungssitzungen mit höheren Dosen pro Sitzung (z. B. 15–16 Sitzungen statt der üblichen 25–30).

- **Vorteile:**

Kürzere Behandlungsdauer.

Ähnliche Wirksamkeit

Geringere Belastung für Patientinnen.

- **Evidenz:** Studien wie START A/B und FAST-Forward haben die Effektivität und Sicherheit der Hypofraktionierung nachgewiesen.

Timeline der Fraktionierung

Wichtige Aspekte

- Volumen: nur Ganzbrustbestrahlung und PMRT
- Keine lokoregionäre RT (cNO)

● **Normofraktionierung**
25 Fraktionen mit
2Gy=50Gy

● **Hypofraktionierung (2000er)**
START B: Vergleich von 50 Gy
in 25 Fraktionen zu 40 Gy in **15 Fraktionen.**

● **Ultra-Hypofraktionierung (2010er–2020er)**
FAST-Forward: Vergleich von 40 Gy in
15 Fraktionen 26 Gy in **5 Fraktionen**



Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial

Adrian Murray Brunt*, Joanne S Haviland*, Duncan A Wheatley, Mark A Sydenham, Abdulla Alhasso, David J Bloomfield, Charlie Chan, Mark Churn, Susan Cleator, Charlotte E Coles, Andrew Goodman, Adrian Harnett, Penelope Hopwood, Anna M Kirby, Cliona C Kirwan, Carolyn Morris, Zohal Nabi, Elinor Sawyer, Navita Somaiah, Liba Stones, Isabel Syndikus, Judith M Bliss†, John R Yarnold†, on behalf of the FAST-Forward Trial Management Group

Kritische Punkte

Kritischer Punkt	Erläuterung
Nachbeobachtungszeit	Nur 5 Jahre; langfristige Daten zu Nebenwirkungen und Rezidiven fehlen.
Erhöhte NTE	Risiko für Induration, Ödeme und Brustschrumpfung war bei 26 Gy signifikant höher.
Patientenselektion	Ergebnisse sind hauptsächlich auf Patientinnen mit niedrigem bis mittlerem Risiko beschränkt.
Technische Anforderungen	Präzise Strahlentechnologie notwendig; nicht überall verfügbar.
Keine PBI-Option	Teilbrustbestrahlung wurde nicht als mögliche Alternative berücksichtigt.
Kosmetische Ergebnisse	Risiko für schlechtere kosmetische Resultate langfristig höher bei Ultra-Hypofraktionierung.

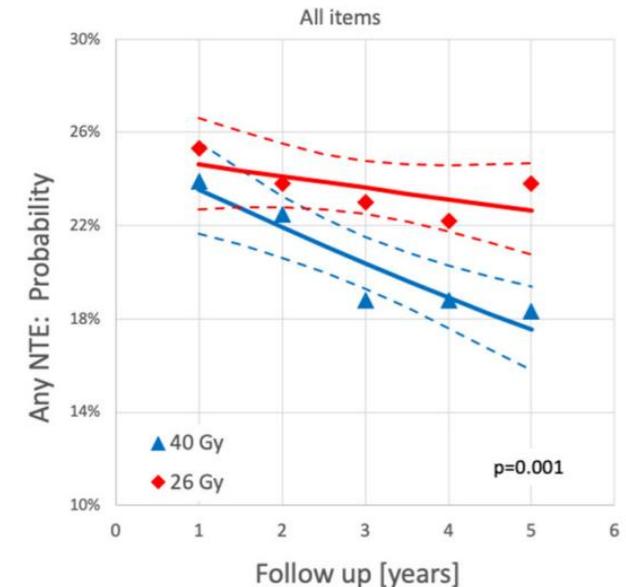
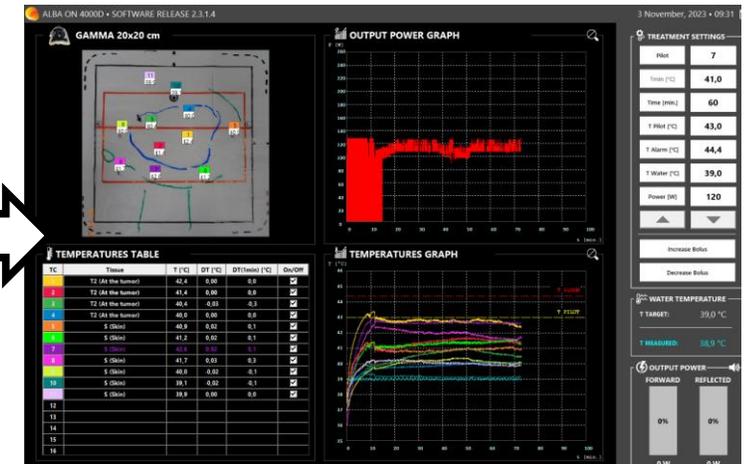
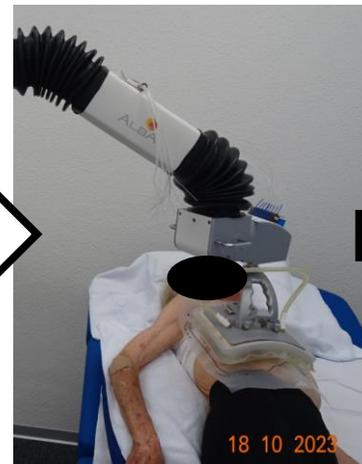
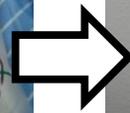
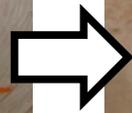


Fig. 2 Temporal trends of the sum of all normal tissue effects (NTE) in the FAST-Forward-trial [26] using binary logistic regression. Red diamonds and blue triangles represent the extracted data points of the sum of all NTE for 26 Gy in 5 fractions and 40 Gy in 15 fractions, respectively. Broken lines indicate the 95% confidence limits of the regression lines and *p*-values the results of the Wald test

Ablauf Oberflächenhyperthermie



ALFA

- Head and Neck lesions
- Axillary tumors
- Target with diameter < 4cm

BETA

- Supraclavicular tumors
- Breast tumors
- Target with diameter < 8cm

GAMMA

- Breast tumors
- Sarcoma
- Target with diameter < 12cm

DELTA

- Large chest wall recurrences
- Melanoma
- Target with diameter < 20cm

By courtesy of Emanuel Stutz

Fallbeispiel

Background:

- 80y old lady
- Breast cancer, HR pos., HER2/neu low, Ki-67 40 - 50%
- cT4 cN0 cM1 (brain, adr)
- Treatment:
 - SRT for brain mets
 - Letrozol, (Ribociclib not tolerated)

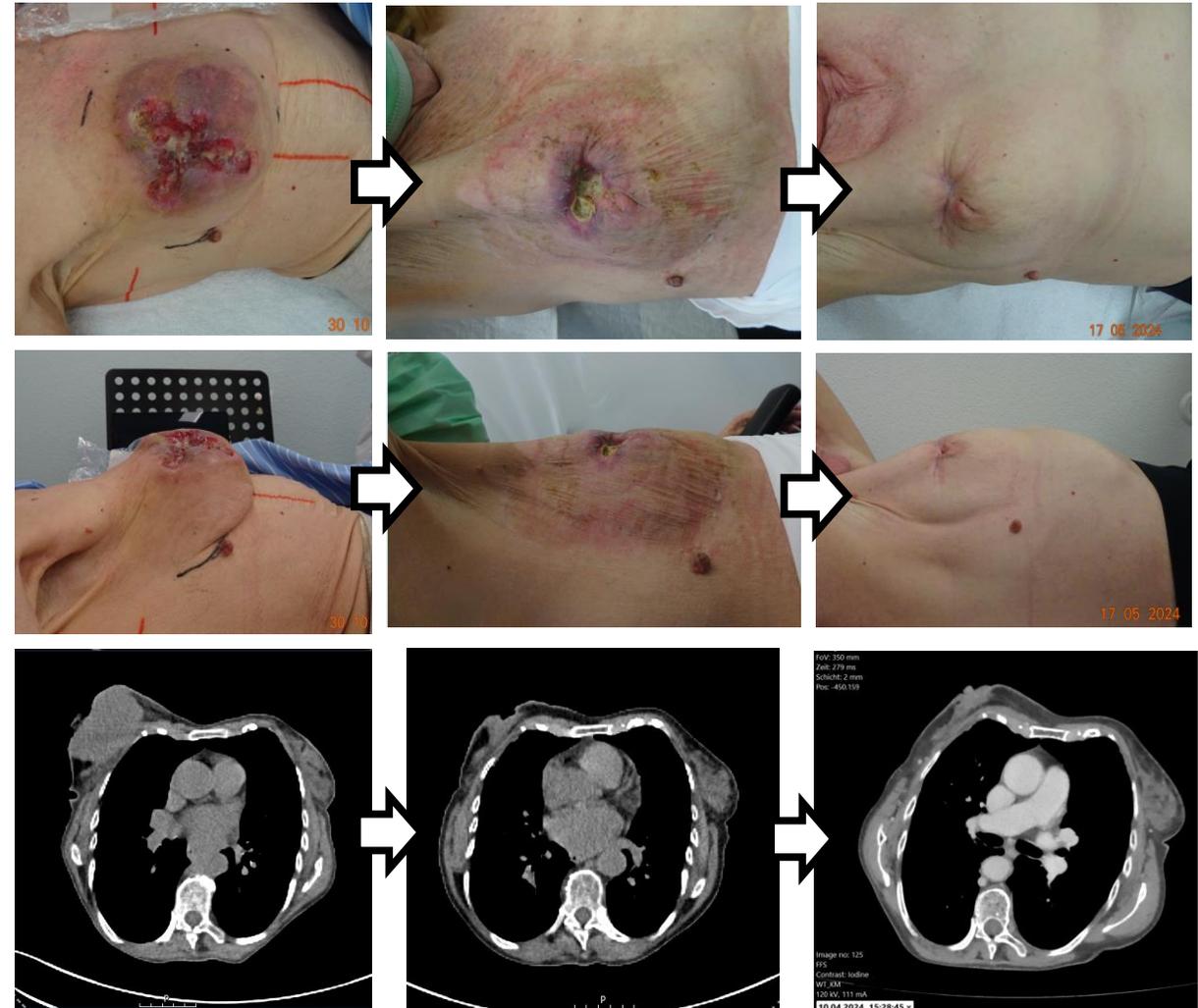
Local treatment:

- 14 x 3 Gy = 42 Gy, Truebeam
- Tangential fields with wax moulage
- EQD2 a/b3 = 50.4Gy
- 5x superficial HT

Before 1st HTRT
(30.10.23)

F/U 8th week
(03.01.24)

F/U 6th month
(17.05.24)



By courtesy of Emanuel Stutz

Brauchen alle Patienten einen Boost?

Boost vs no Boost

- Die Boost in der RT von Brustkrebs bezieht sich auf eine zusätzliche Dosis, die gezielt auf das Tumorbett nach der brusterhaltenden Operation verabreicht wird. Ziel ist es, die **lokale Kontrolle** zu verbessern
- Der Boost erhöht die lokale Kontrolle langfristig, ohne die Gesamtüberlebensrate zu verändern.

Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial

Harry Bartelink ¹, Jean-Claude Horiot, Philip M Poortmans, Henk Struikmans, Walter Van den Bogaert, Alain Fourquet, Jos J Jager, Willem J Hoogenraad, S Bing Oei, Carla C Wárlám-Rodenhuis, Marianne Pierart, Laurence Collette

Clinical Trial > [J Clin Oncol. 1997 Mar;15\(3\):963-8. doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.963.](#)

Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France

P Romestaing ¹, Y Lehingue, C Carrie, R Coquard, X Montbarbon, J M Ardiet, N Mamelle, J P Gérard

Simultan-integrierter Boost

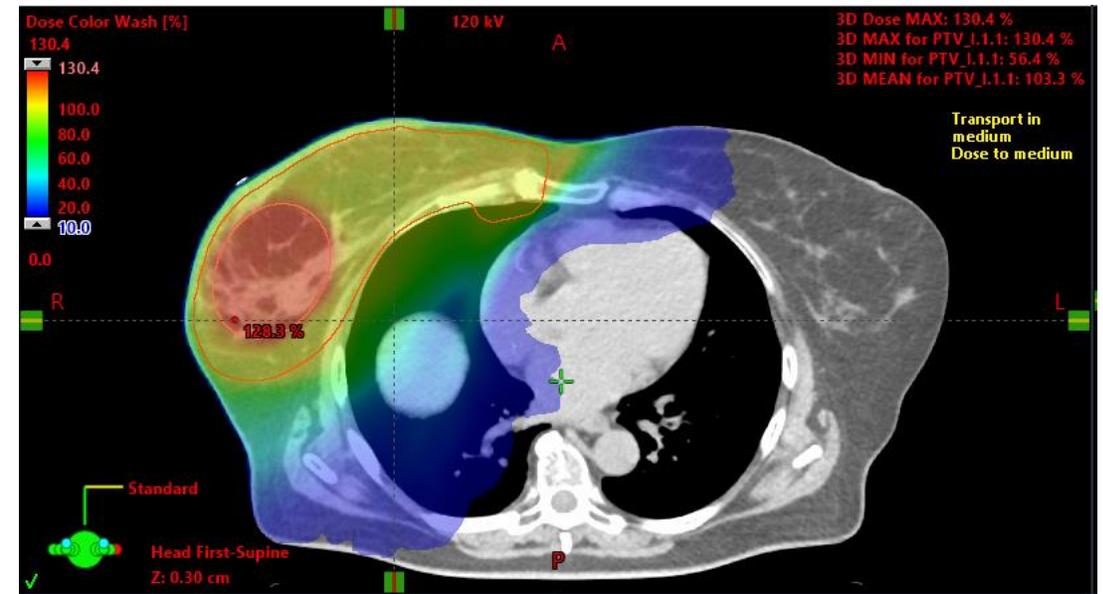
- Der Simultan Integrierte Boost (SIB) ist eine moderne Technik in der RT bei Brustkrebs, die es ermöglicht, während der RT der gesamten Brust zeitgleich eine höhere Dosis (Boost) auf das Tumorbett zu applizieren. Damit wird die zusätzliche Boost-Bestrahlung in die reguläre Therapie integriert, wodurch die Gesamtbehandlungszeit reduziert wird.

Vorteile

- Gleiche lokale Kontrolle
- Verkürzte Behandlungszeit

Nachteile

- > Späte NW
- > Akute NW



Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial

Charlotte E Coles*, Joanne S Haviland*, Anna M Kirby, Clare L Griffin, Mark A Sydenham, Jenny C Titley, Indrani Bhattacharya, A Murray Brunt, H Y Charlie Chan, Ellen M Donovan, David J Eaton, Marie Emson, Penny Hopwood, Monica L Jefford, Sara V Lightowers, Elinor J Sawyer, Isabel Syndikus, Yat M Tsang, Nicola I Twyman, John R Yarnold†, Judith M Bliss†, on behalf of the IMPORT Trial Management Group‡

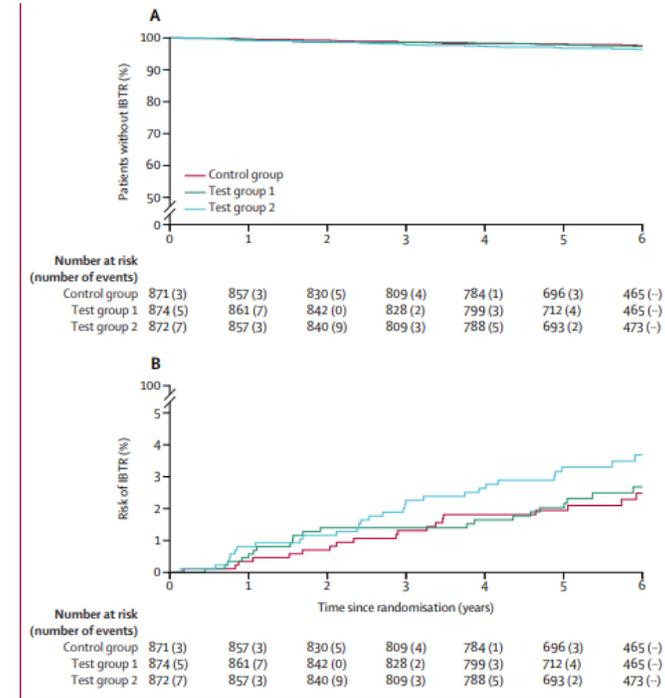
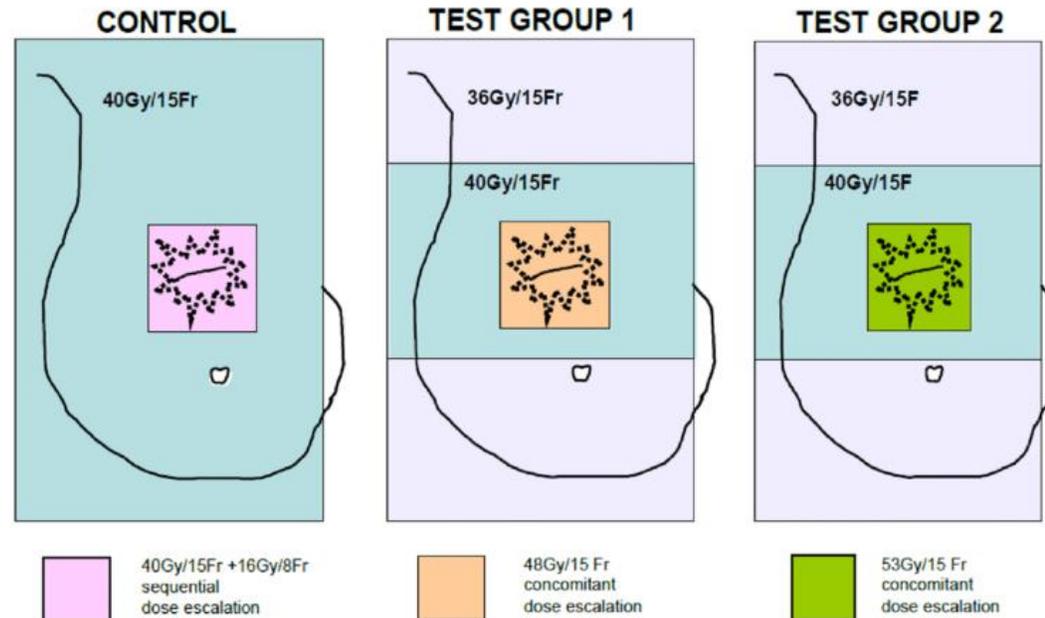


Figure 2: IBTR by treatment group
(A) Kaplan-Meier plot. (B) Cumulative risk plot. IBTR=ipsilateral breast tumour relapse. The control group received 40 Gy in 15 fractions to the whole breast and 16 Gy in 8 fractions sequential photon tumour-bed boost. Test group 1 received 36 Gy in 15 fractions to the whole breast, 40 Gy in 15 fractions to the partial breast, and 48 Gy in 15 fractions concomitant photon boost to the tumour-bed volume. Test group 2 received 36 Gy in 15 fractions to the whole breast, 40 Gy in 15 fractions to the partial breast, and 53 Gy in 15 fractions concomitant photon boost to the tumour-bed volume. Patients were censored at death or last follow-up. IBTR=ipsilateral breast tumour relapse.

Hypofractionated Whole-Breast Irradiation with Simultaneous Integrated Boost for Breast Cancer: Primary Analysis of the HYPOSIB-Trial (ARO 2013-05)

D. Krug,¹ K. Dellas,² A. Schreiber,³ A.D. Boicev,⁴ J. Zimmer,³ D. Uhlemann,⁴ R. Laubach,⁵ N. Weidner,⁶ S. Dinges,⁷ M. Hipp,⁸ M.N. Duma,^{9,10} E. Weinstrauch,¹¹ T. Martin,¹² J. Hoerner-Rieber,¹³ D. Olbrich,¹⁴ A. Droste,¹⁵ H. Grube,¹⁶ N. HeBler,¹⁶ R. Vonthein,¹⁶ and J. Dunst¹; ¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Strahlentherapie, Kiel, Germany, ²Department of Radiation Oncology, University Hospital Schleswig Holstein, Kiel, Germany, ³Radiotherapie Dresden

Endpunkt	HYPOSIB	Standard-Arm	Hazard ratio (95 %-Konfidenzintervall)
Krankheits-freies Überleben nach 5 Jahren	92,0 %	92,2 %	1,10 (0,78–1,54)
Lokale Kontrolle nach 5 Jahren	98,2 %	98,0 %	1,08 (0,51–2,27)
Gesamtüberleben nach 5 Jahren	98,2 %	97,9 %	0,78 (0,39–1,55)

Tab. 3: Ergebnisse der HYPOSIB-Studie. Krug et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024. 120:S13-S14. (17)

Kommentar: Die HYPOSIB-Studie bestätigt die Ergebnisse von IMPORT HIGH und RTOG 1005. Die moderate Hypofraktionierung mit SIB kann somit als Standardverfahren betrachtet werden.

Verzicht auf die Radiotherapie?

Verzicht auf Radiotherapie

- Verzicht auf RT bei ausgewählten Patient:innen, insbesondere bei älteren Frauen mit sehr niedrigem Rezidivrisiko (z. B. postmenopausale Frauen mit hormonrezeptorpositivem, kleinem Tumor, die endokrine Therapie erhalten).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 16, 2023

VOL. 388 NO. 7

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 I. Michael Dixon, M.D.

CONCLUSIONS

Omission of radiotherapy was associated with an increased incidence of local recurrence but had no detrimental effect on distant recurrence as the first event or overall survival among women 65 years of age or older with low-risk, hormone receptor–positive early breast cancer. (Funded by the Chief Scientist Office of the Scottish Government and the Breast Cancer Institute, Western General Hospital, Edinburgh; ISRCTN number, ISRCTN95889329.)

- Patientinnen, die keine RT erhielten, hatten eine signifikant höhere lokale Rezidivrate: 4,1 % (ohne Strahlentherapie) vs. 1,3 % (mit RT) nach 5 Jahren.
- Kurze Nachbeobachtungszeit
Die Nachbeobachtungszeit der Studie beträgt 5 Jahre, was zu kurz ist, um langfristige Rezidive zu erfassen.
- Heutzutage: Hypofraktionierung=>Low Risk Pat.

PRESSEMITTEILUNG



05.04.2023

DEGRO fordert eine differenzierte Indikationsstellung zur Radiotherapie bei älteren Brustkrebspatientinnen

Kann die Strahlentherapie bei Patientinnen über 65 Jahre mit einem hormonrezeptorpositiven Brusttumor (kleiner 3 cm) wegfallen? Eine aktuelle Studie zeigte keinen Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Dennoch gibt die Studie aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) durchaus eine Rationale für die Strahlentherapie bei dieser Patientinnengruppe, denn die Rezidivrate war ohne die zusätzliche Strahlentherapie erhöht. Bei Tumoren mit niedrigem Rezeptorstatus betrug sie sogar fast 19 Prozent. Die DEGRO warnt vor Verunsicherung der Patientinnen durch eine zu einfache Studieninterpretation und fordert eine differenziertere Risiko-Nutzen-Betrachtung.

Verzicht auf endokrine Therapy

Single-modality endocrine therapy versus radiotherapy after breast-conserving surgery in women aged 70 years and older with luminal A-like early breast cancer (EUROPA): a preplanned interim analysis of a phase 3, non-inferiority, randomised trial



Icro Meattini, Maria Carmen De Santis, Luca Visani, Marta Scorsetti, Alessandra Fozza, Bruno Meduri, Fiorenza De Rose, Elisabetta Bonzano, Agnese Prisco, Valeria Masiello, Eliana La Rocca, Ruggero Spoto, Carlotta Becherini, Gladys Blandino, Luca Moscetti, Riccardo Ray Colciago, Riccardo A Audisio, Etienne Brain, Saverio Caini, Marje Hamaker, Orit Kaidar-Person, Matteo Lambertini, Livia Marrazzo, Calogero Saieva, Tanja Spanic, Vratislav Strnad, Sally Wheelwright, Philip M P Poortmans, Lorenzo Livi*, on behalf of the EUROPA Trial Investigators†*

- Population: Women aged ≥ 70 years with luminal A-like breast cancer (ER-positive, HER2-negative, low proliferation).
- Eligibility: Post-BCS, tumor size ≤ 2 cm (T1), N0, and low-grade histology.
- Intervention Groups:
 1. Endocrine therapy alone: Daily oral ET without RT.
 2. Radiotherapy alone: Standard post-BCS RT without ET.
- Primary Endpoint: Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) rate.
- Secondary Endpoints: Overall survival (OS), quality of life (QoL), and treatment-related adverse effects.
- Follow-up Duration: Long-term (≥ 5 years) planned.

RT nach neoadjuvanter Chemotherapie?

Deeskalation der RT nach neoadjuvanter Chemotherapie?

- Für die adjuvante RT 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.
- 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 nicht publiziert, werden aber (da beste verfügbare Evidenz) umgehend in die AGO-Empfehlungen eingehen.

Radiotherapie nach NACT

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT-BET	PMRT	RT-LAW*	Oxford	
		AGO	AGO	AGO	LoE	GR
Lokal fortgeschritten	pCR / keine pCR	++	++	++	1a/1a/1a	A/A/A
cT1-3 cN1**	ypT+ ypN0	++	+	+/- ¹	1a/1b/1b	A/B/B
cT1-3 cN1**	ypT0/is ypN0	++	+/- ¹	+/- ¹	1a/1b/1b	A/B/B
cT1-3 cN0 / cN1** (Sonogr. obligat)	ypN+ o. ypT3/4	++	+	+	1a/2b/2b	A/B/B
cT1-3 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT0/is ypN0	++	-	-	1a/2b/2b	A/B/B
cT1-3 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT1-2 ypN0	++	-	-	1a/2b/2b	A/B/B

Lokal fortgeschritten: T4 oder cN2-N3

- ¹ Kriterien für hohes Rezidivrisiko bzw. Benefit der lokoregionären Radiotherapie:
- Zentraler Tumorsitz, HR-negativ, prämenopausal, non-pCR in der Brust, residuelle Mikrometastasierung in den axillären Lymphknoten, cT3
- * bzgl. Erfassung von Axilla-Level I/II s. Folien „Zusätzliche RT der Axilla nach primärer Operation“ / “Zusätzliche RT der Axilla nach neoadjuvanter Chemotherapie“. ** = durch Stanzbiopsie gesichert

Role of locoregional radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy

Mamounas et al. SABCS 2023 – GS02-07 (NSABP B-51/RTOG 1304)

- Prospective randomized controlled trial, 1641 pts., 2013-2020, median follow-up 59.5 months
- cT1-3 cN1 (FNA/CNB) → ypN0 (SLNB/ALND) after standard neoadjuvant chemotherapy
- Randomization:
 - BCS: RT breast vs. RT breast + regional nodal irradiation
 - Mastectomy: No RT vs. Post-mastectomy RT + regional nodal irradiation
- Primary endpoint: Invasive breast cancer recurrence-free interval
 - 80% power to detect 4.6% absolute reduction (HR 0.65) – superiority trial, 172 events
- Patient characteristics: 80% cT1-2, 58% BCS, 55% SLNB, 78% pCR in breast, 20% TNBC, 20% Lum
- Results:
 - No improvement in BCRFI (HR 0.88), isolated locoregional recurrence-free interval (HR 0.37), distant recurrence-free interval (HR 1.00), DFS (1.06) and OS (HR 1.12)
- Discussion:
 - Short follow-up (benefit of RNI appeared in EBCTCG-metaanalysis after 10-15 years)
 - Underpowered for primary analysis (109/172 planned events)
 - Trial should have been designed as a non-inferiority trial
 - Underrepresented subgroups: cT3, ypT+
 - Not applicable to: cT4 cN2-3

Take home message

- Deeskalation in der RT ist ein vielversprechender Ansatz, um die Balance zwischen Behandlungswirksamkeit und Nebenwirkungsreduktion zu optimieren.
- Patient Auswahl je nach Risikofaktoren ist essenziell
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit ist entscheidend, um die besten Ergebnisse zu erzielen.

1. Trend in der Radio-Onkologie: Hypofraktionierung
2. Volumen – Deeskalation: Teilbrustbestrahlung
3. Alle Pat. profitieren von einem Boost nach Ganzbrustbestrahlung, je jünger die Pat. sind, desto mehr sie profitieren. Andere alternativen: SIB oder Brachytherapie Boost
4. Verzicht der RT: mit Patient diskutieren: Verbesserung des Lokalrezidivrate
5. Bei einer neoadjuvanten Chemotherapie sollte die mögliche Axillasituation schon initial besprochen werden, um ggfs. das anschliessende RT-Volumen besser definieren zu können. Offiziell gilt immer noch die Indikationsstellung der RT bisher analog zur primär operativen Situation