



NSABP B-51/RTOG 1304

A Randomized Phase III Clinical Trial Evaluating Post-Mastectomy Chestwall and Regional Nodal XRT and Post-Lumpectomy Regional Nodal XRT in Patients with Positive Axillary Nodes Before Neoadjuvant Chemotherapy Who Convert to Pathologically Negative Axillary Nodes After Chemotherapy

- In Kooperation mit AGO-B und ARO –

[clinicaltrials.gov: NCT01872975](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01872975)

Dr. med. David Krug
RadioOnkologie und Strahlentherapie
UniversitätsKlinikum Heidelberg



- Neoadjuvante Systemtherapie wird in Deutschland flächendeckend eingesetzt
- Evidenz zur Strahlentherapie stammt überwiegend aus alten Studien/Metaanalysen
- Moderne Systemtherapie und die prognostische Bedeutung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie sind nicht abgebildet
- Datenlage zur Rolle der Strahlentherapie nach neoadjuvanter Systemtherapie ist sehr limitiert, hauptsächlich retrospektive unizentrische Analysen
- **Frage:** Kann die Bestrahlung bei Patientinnen, die auf eine neoadjuvante Systemtherapie ansprechen, de-eskaliert werden?
initial cN+, dann ypN0/pCR → PMRT? RT der LAW bei BET?



© AGO e.V.
in der DGGO e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2016.1D

Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT)* der Thoraxwand

			Oxford / AGO LoE / GR		
➤	>3 positive Lymphknoten		1a	A	++
➤	1-3 positive Lymphknoten (hohes Risiko)	AGO*	1a	A	+
➤	1-3 positive Lymphknoten (niedriges Risiko*)	AGO*	5	D	+/-
➤	1-3 positive Lymphknoten (jedes Risiko)	DEGRO ¹	1a	A	+
➤	T3 / T4		1a	A	++
➤	pT3 pN0 R0 (ohne zusätzliche Risikofaktoren)		2b	B	+/-
➤	R0-Resektion nicht erreichbar (bei invasiven Tumoren)		1a	A	++
➤	Bei jungen Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko		2b	B	++
➤	Nach primärer systemischer Therapie (NACT):				
➤	RT basierend auf dem prätherapeutischen Stadium vor NACT: cN+, cT3/4a-d		2a	B	+
➤	Verzicht auf RT bei ypT0 ypN0 nach PST (NACT)**		2b	B	+/-

Die Indikationen zur PMRT und regionalen RT sind unabhängig von der adjuvanten systemischen Therapie

1a A

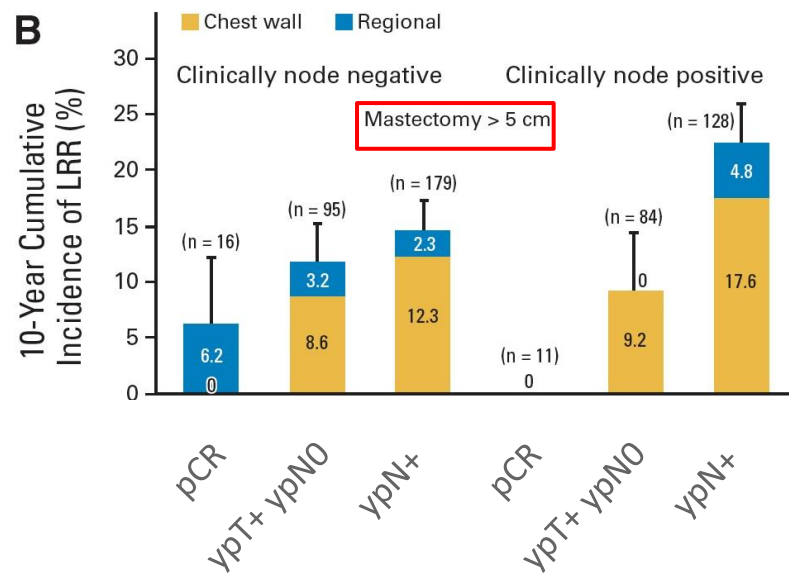
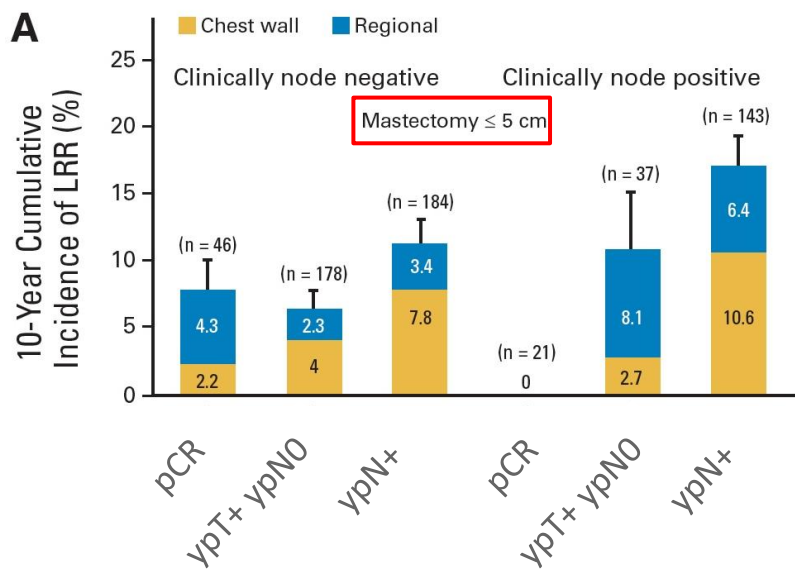
¹Unterschiedliche Interpretation der Daten durch AGO und DEGRO

* Zur Definition „niedriges Risiko“ siehe Further Information engl. Version **Studienteilnahme empfohlen



Korrelation Ansprechen – lokoregionäre Rezidive

- Gepoolte Analyse von NSABP B-18/B-27
- Neoadj. CHT mit 4x AC +/- 4x Docetaxel
- 1071 Pat. mit Mastektomie, protokollgemäß keine PMRT erlaubt
- 10 Jahres-lokoregionäre Rezidivrate 12,6%



- Retrospektive Analyse von GeparTrio, GeparQuattro und GeparQuinto, n = 1001 Pat. mit Mastektomie nach NACT +/- PMRT

	5 yr - LRRFS			
	Radiotherapy (n = 851)	No radiotherapy (n = 150)	HR (95%-CI)	p-value
pCR	92.2% +/-5.0 (3/81)	88.5% +/-7.6 (2/20)	1.22 (0.75-1.97)	0.432
No pCR	84.3% +/-1.6 (92/770)	81.2% +/-4.1 (20/130)	2.68 (0.44-16.22)	0.283
cT1/2	87.6% +/- 2.0 (35/343)	89.2% +/- 3.7 (9/98)	0.83 (0.4-1.74)	0.628
cT3/4	83.3% +/- 2.2 (60/445)	68.7% +/- 7.6 (13/51)	2.24 (1.23-4.01)	0.008
cN-	90.1% +/-2.5 (19/270)	88.6% +/-4.2 (7/74)	1.16 (0.49 -2.79)	0.733
cN+	82.6% +/-1.9 (76/574)	74.0% +/-6.7 (15/75)	1.57 (0.9-2.74)	0.109
ypN-	90.9% +/- 2.1 (20/314)	83.6% +/- 4.3 (14/100)	2.09 (1.06-4.16)	0.035
ypN+	81.2% +/- 2.2 (74/517)	79.9% +/- 6.9 (7/45)	1.08 (0.5-2.34)	0.852
cN+ → ypN-	89.6% +/- 2.8 (4/178)	75.9% +/- 8.6 (8/40)	2.68 (1.12-6.4)	0.026

- Multivariat ebenfalls signifikanter Einfluss der PMRT auf LRRFS, aber nicht auf DFS
- Cave: deutlich ungünstigere Prognosefaktoren bei bestrahlten Patienten, viele mögliche Confounder



Effekt der PMRT bei ypN0/pCR

	N	Zeitraum	FU	Subgruppe	LRR/LRRFS	OS
MDACC	676	1974-2000	69 Mo.	St. III/IV → pCR	3% vs. 33%	44% vs. 22%
MDACC	106	1982-2002	62 Mo.	St. I/II → pCR	0% vs. 0%	
				St. III → pCR	7% vs. 33%	77% vs. 33%
Saint-Cloud	134	1990-2004	91 Mo.	St. II/III, ypN0	4% vs. 12%	77% vs. 88%
KROG	151	1998-2009	59 Mo.	St. II/III, ypN0	98% vs. 92%	93% vs. 90%
NCDB	1560	1998-2009	56 Mo.	St. II/III N+, ypN0		85% vs. 82%
NCDB	3040	2003-2011	39 Mo.	cT1-3 N1, ypN0		88% vs. 85%

Cave: Sehr heterogene Patientenkollektive, Selektionsbias

Huang et al. JCO 2004. Mc Guire et al. IJROBP 2007. Le Scodan et al. IJROBP 2012. Shim et al. IJROBP 2014. Liu et al. Oncotarget 2016. Rusthoven et al. Ann Oncol 2016.



Effekt der LAW-RT nach NACT

	N	Zeitraum	FU	Subgruppe	LRR/LRRFS	DFS	OS
Miami	464	1999-2009	51 Mo.	Mast. Supra j/n	↑ (MVA)	↔	
Saint-Cloud	248	1990-2004	88 Mo.	BET, ypN0 RNI j/n	↔	↔	↔
Korea	521	2001-2009	71 Mo.	St. II/III IMN j/n		↑	↔
NCDB	2070	2003-2011	39 Mo.	cT1-3 cN1, BET RNI j/n			↔

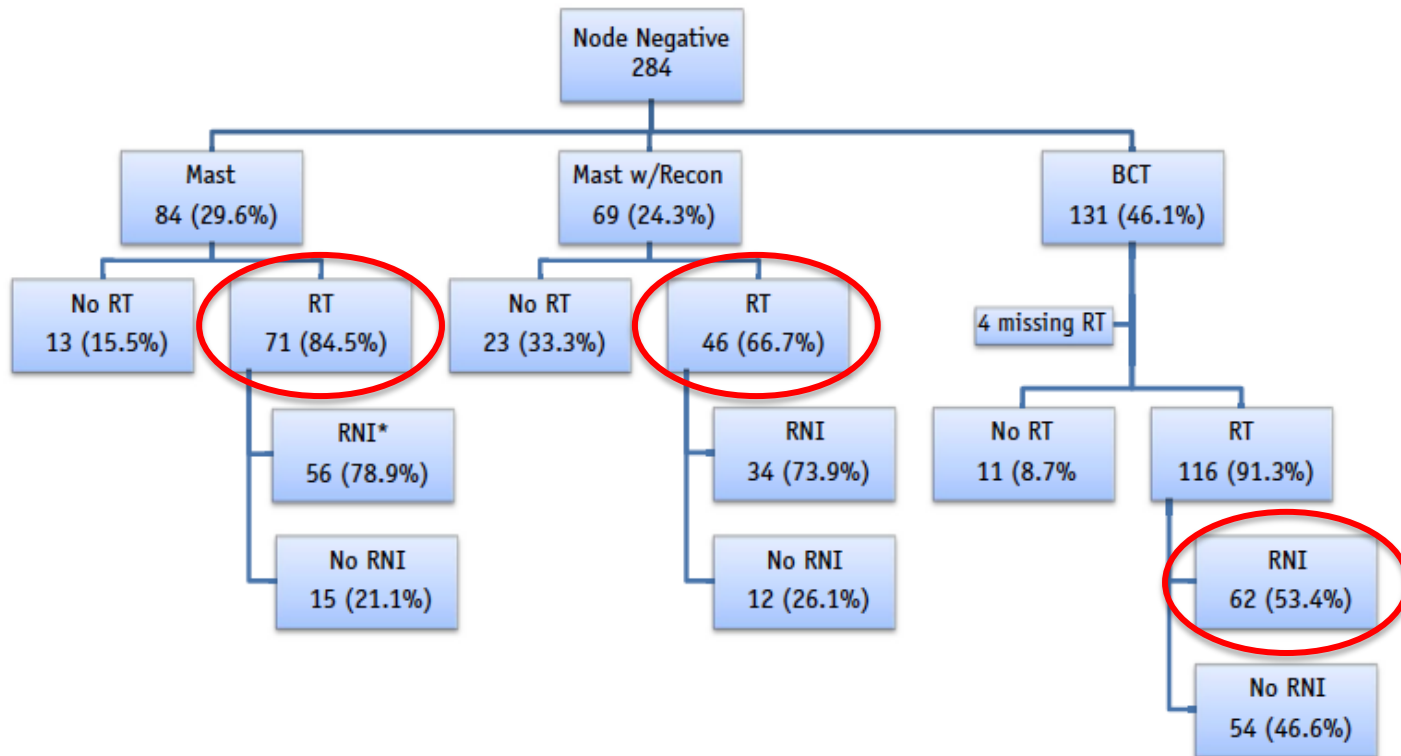
Cave: Sehr heterogene Patientenkollektive, Selektionsbias

Ist das im Alltag überhaupt relevant... ?

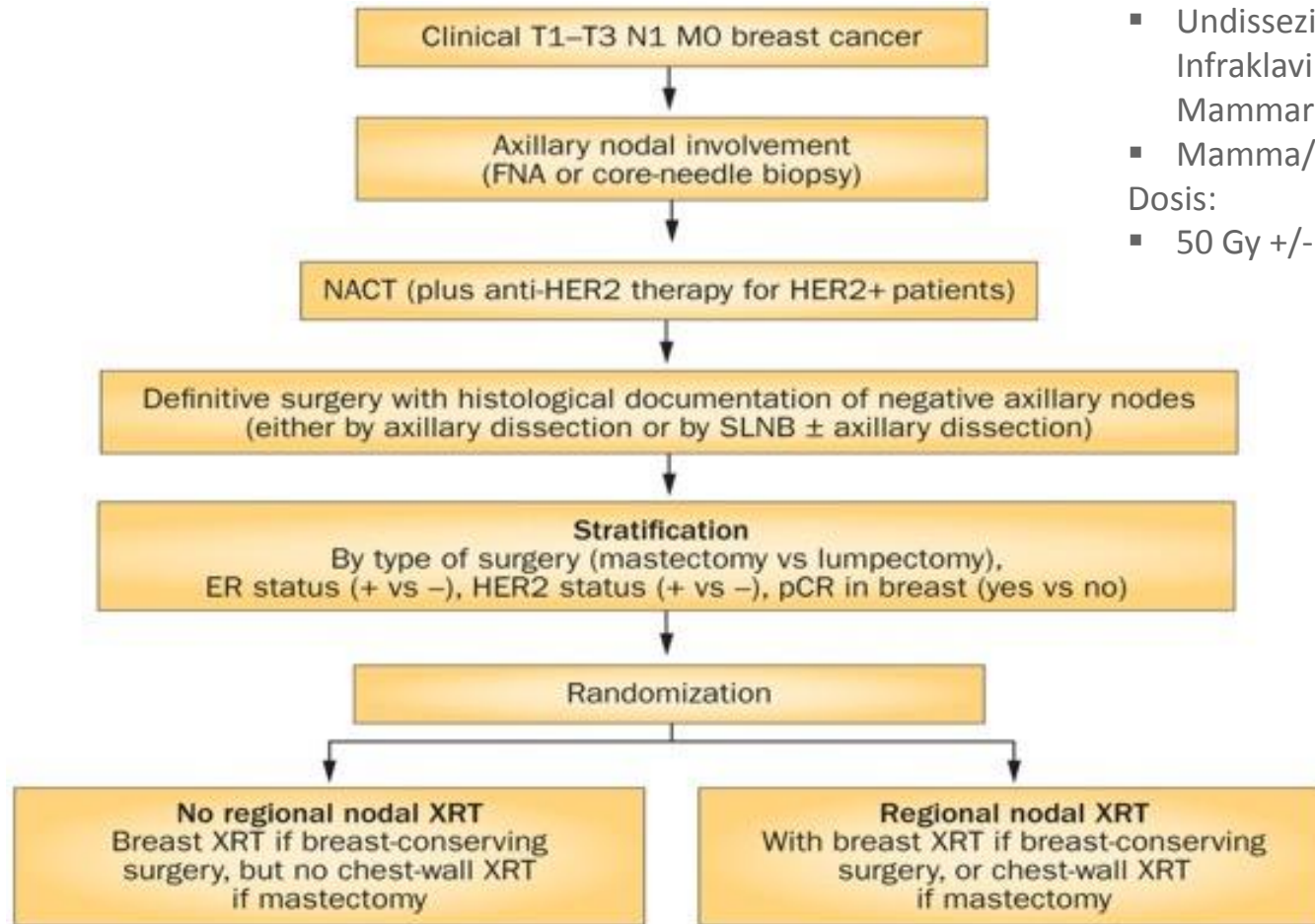
- Analyse der patterns of care in ACOSOG Z1071 (SLNB nach NACT bei cN+)
- 685 Pat., Rekrutierung 2009-2011

A

Local-Regional Management From Z1071 Node Negative After Preoperative System Therapy



Studienschema NSABP B-51/RTOG 1304



Zielvolumen:

- Undissezierte Axilla, Supra-/Infraklavikularregion, Mammaria interna-Region
- Mamma/Thoraxwand

Dosis:

- 50 Gy +/- Boost

Einschlusskriterien (Auswahl)

- cT1-3 cN1 (bioptisch gesichert!)
- ≥ 8 Wochen NACT (anthrazyklin- und/oder taxanbasiert) +/- anti-HER2
- ypN0 nach ALND oder SLNB (≥ 2 SLN)
- Post-neoadjuvante CHT ist erlaubt (≤ 12 Wochen)

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- cT4 und/oder cN2-3
- SLNB vor NACT
- ypN+
- Kontralaterales Mammakarzinom/DCIS
- Aktive Kollagenose/rheumatische Systemerkrankungen
- Thorakale Vorbestrahlung



- Invasive breast cancer recurrence-free interval*
5-year cumulative event rate 14% \rightarrow 9.4% (HR 0.65, $\alpha = 0.05$,
 $\beta = 0.8$)
- **sample size = 1636 pts.**

*locoregional recurrence, distant recurrence, breast cancer death



- Overall survival
- Locoregional und distant recurrence-free interval
- Disease-free survival-ductal carcinoma in situ
- Second primary invasive cancer
- Quality of life
- Toxicity
- Effect of XRT (lumpectomy vs. mastectomy)
- Molecular predictors of recurrence (Gewebesammlung für alle Patientinnen!)



- Studienstart (USA): August 2013
 - Studienstart (D): 2017
 - Rekrutierungsende: 2018?
 - Studienende: August 2028
-
- Bisherige Rekrutierung in den USA ist deutlich hinter den Erwartungen zurückgeblieben
 - Positive Signale von NSABP/NCI bezüglich Finanzierung
 - Votum der DEGRO-Expertenkommission liegt vor
 - Beginn mit voraussichtlich 3 Zentren mit Aussicht auf Erweiterung bei entsprechender Rekrutierung



HERZLICHEN DANK!

Ansprechpartner:

- Dr. D. Krug (david.krug@med.uni-heidelberg.de)
- Prof. Dr. S. Loibl (sibylle.loibl@gbg.de)
- Prof. Dr. T. Kühn (t.kuehn@klinikum-esslingen.de)
- Projektmanagement: Dr. Ursula Wolf (ursula.wolf@gbg.de)

HIRO

Heidelberger Institut
für Radioonkologie

Nationales Zentrum für
Strahlenforschung in der
Onkologie Heidelberg

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe



Universitätsklinikum Heidelberg