

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP



in Ipsium

2.- 3. März 2023

GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

NeoRad

Verbessert die neoadjuvante Bestrahlung das Outcome?

PD Dr. D. Krug

Klinik für Strahlentherapie

UKSH, Campus Kiel

Conflict of Interest

- Vortragshonorare: MSD, Pfizer
- Forschungsunterstützung: Merck

Rationale

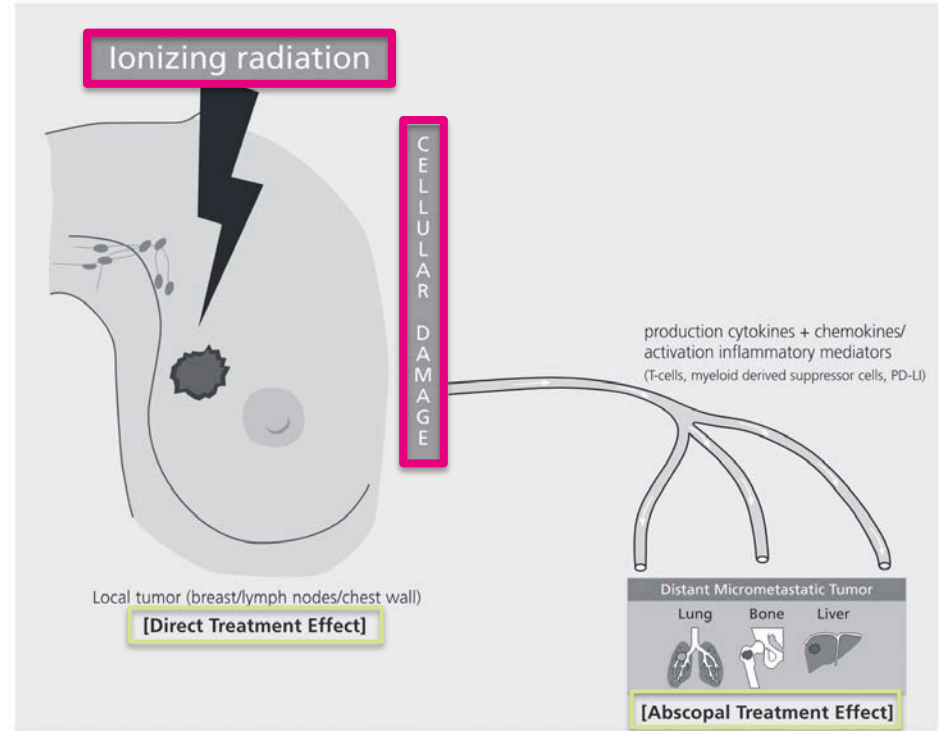
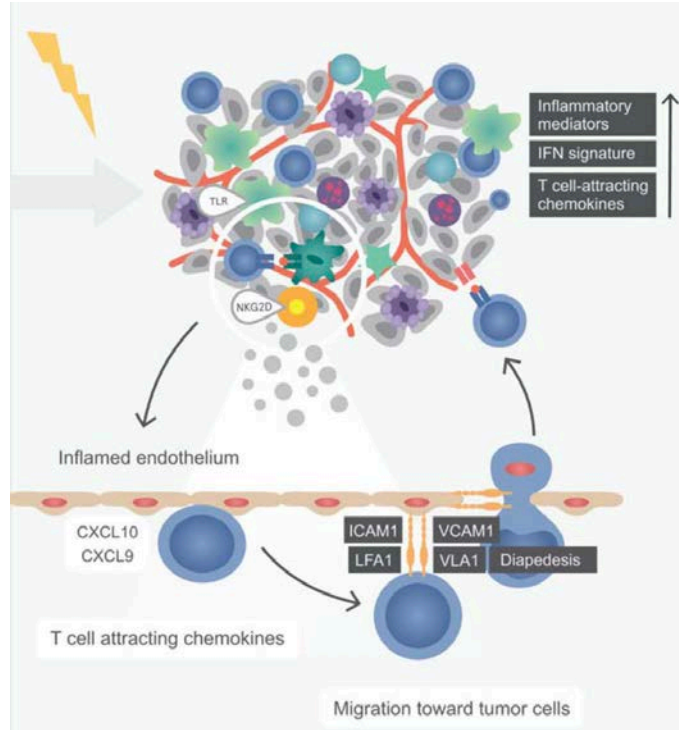
- Die neoadjuvante Chemotherapie ist ein Therapiestandard beim Mammakarzinom.
- Die neoadjuvante Radio(chemo)therapie ist bei anderen Erkrankungen fest etabliert (Weichteilsarkom, Ösophaguskarzinom, Rektumkarzinom, NSCLC).
- **Mögliche Vorteile einer neoadjuvanten Radiotherapie:**
 - Verbesserung der pCR-Rate
 - Induktion immunologischer Effekte
 - Vermeidung eines geographical miss durch bessere ZV-Definition
 - Weniger Fibrose im Boostareal
 - Weniger Komplikationen bei Direktrekonstruktion

Systemat. Review zur neoadj. Radio(chemo)therapie

- 23 Studien mit 3766 Pat. (86% erhielten NACT)
- pCR-Raten 14-42%, 5-Jahres-DFS 61-81%, 5-Jahres-OS 71-84%

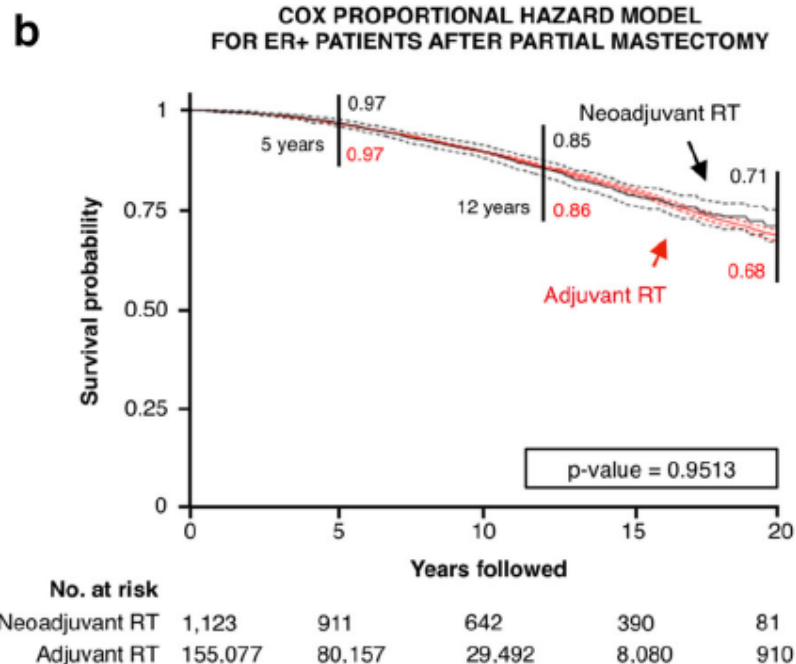
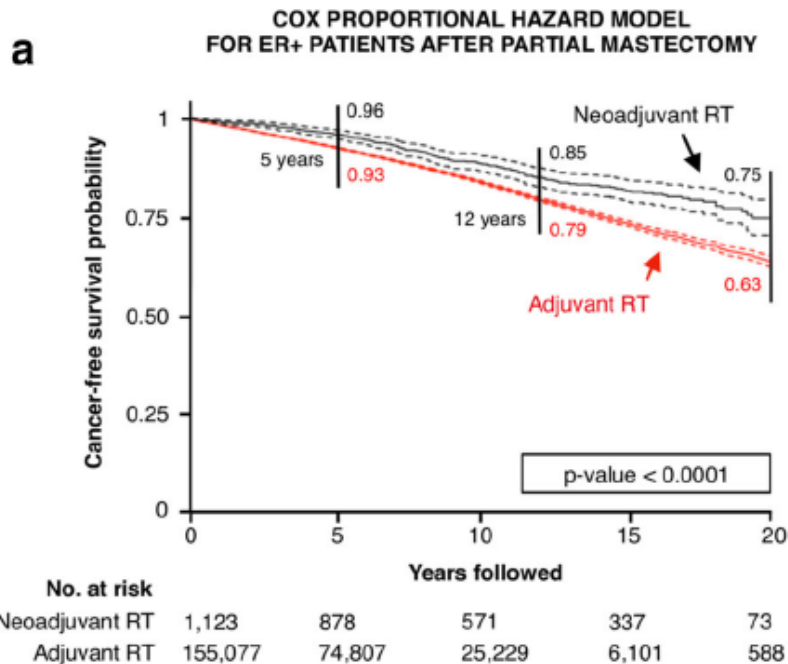
Study	pCR (%)			
	ER+	ER-	HER2+	Triple negative
Riet <i>et al</i> [21]				26
Zinzindohoue <i>et al</i> [27]	44.5	55.5	11	
Colleoni <i>et al</i> [13]	38	44		
Alvarado-Miranda <i>et al</i> [9]	54 [45-63]	81 [74-88]		
Adams <i>et al</i> [8]	52 ^c	50 ^c	32 ^c	

Immunologische Effekte



Modifiziert nach Herrera et al. CA CANCER J CLIN 2017
und Jatoi et al. npj Breast Cancer. 2018

Analyse der SEER-Datenbank (1972-2012)



Keine Erhöhung der postoperativen Morbidität nach Mastektomie

Pablo A. Baltodano, MD*
Myrna Eliann Reinhardt, BS, BM*
José M. Flores, MPH†
Francis M. Abreu, BS‡
Anmol Chattha, BA§
Lyonell Kone, MHS†
Carisa M. Cooney, MPH*
Michele A. Manahan, MD†
Richard C. Zellars, MD¶
Gedge D. Rosson, MD*

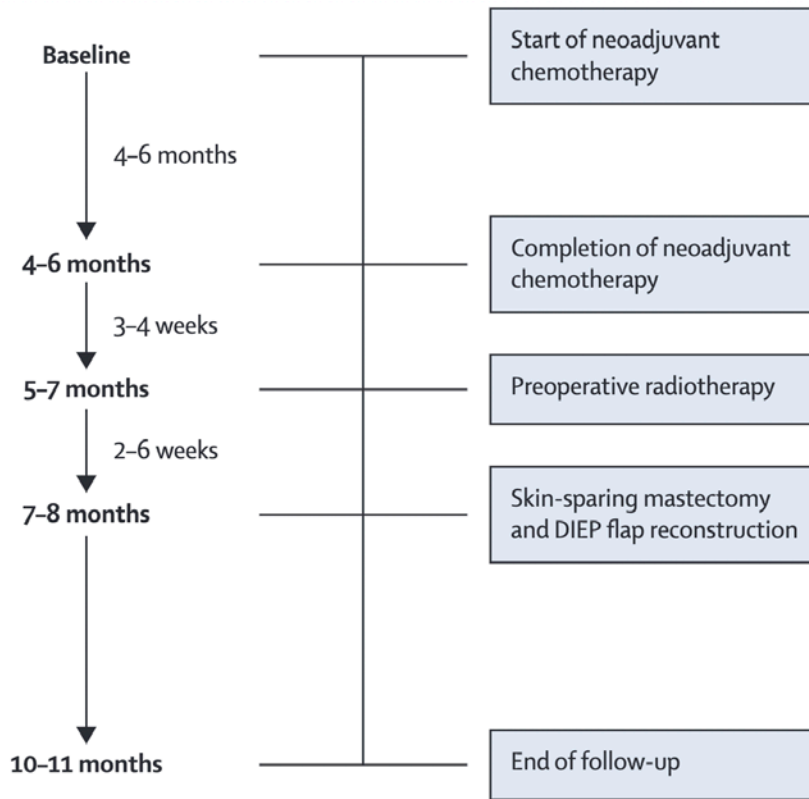
Background: Neoadjuvant radiotherapy (NRT) enhances breast-conserving surgery outcomes, reducing local recurrence of breast cancer and increasing median survival. However, its effect on postoperative morbidity remains under-studied. We sought to assess the impact of NRT on 30-day postoperative morbidity after mastectomy.

Methods: We analyzed data from women undergoing mastectomy (with or without immediate reconstruction) using the **American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) 2005–2011** datasets. ACS-NSQIP is a prospective, risk-adjusted, outcomes-based registry. Data included demographic and perioperative factors. Outcomes studied included surgical site (wound and prosthesis/flap complications), systemic (cardiac, respiratory, neurological, urinary, and venous thromboembolism events), and overall morbidity. Logistic regression was used to estimate the unadjusted odds ratio (uOR) and adjusted odds ratio (aOR) between NRT and postoperative 30-day morbidity.

Results: The study population included 77,902 women, of which 61,039 (78.4%) underwent mastectomy only and 16,863 (21.6%) underwent mastectomy with immediate breast reconstruction. **NRT was administered to 266 (0.4%) mastectomy-only and 75 (0.4%) immediate breast reconstruction patients.** In the mastectomy-only group, there were **no significant differences** in the rates of **postoperative surgical site morbidity** (aOR = 1.41; 95% confidence interval (CI): 0.76–2.63; $P = 0.276$), **systemic morbidity** (aOR = 0.72; 95% CI: 0.40–1.26; $P = 0.252$), and **overall morbidity** (aOR = 0.85; 95% CI: 0.54–1.33; $P = 0.477$) between NRT and control groups. Similarly, no significant differences were found for these three outcomes in the immediate breast reconstruction population. Statistical power for every comparison was >80%.

Conclusions: This study suggests that NRT is not associated with significantly higher 30-day postoperative complications among breast cancer patients undergoing mastectomy with or without immediate breast reconstruction. (*Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5:e11108; doi: 10.1097/GOX.00000000000011108; Published online 13 March 2017.)

PRADA-Studie: Neoadj. RT gefolgt von DIEP



	<24 h	4 weeks	8 weeks	12 weeks	Total
Open wound >1 cm width requiring a dressing (primary outcome)	0	4 (12%)	4 (12%)	0	4 (12%)
Unplanned return to theatre	1 (3%)	1 (3%)	0	0	2 (6%)
Mastectomy skin envelope necrosis	0	4 (12%)	0	0	4 (12%)
DIEP flap failure	0	0	0	0	0
Fat necrosis	0	1 (3%)	5 (15%)	0	6 (18%)

Data are n (%). DIEP=deep inferior epigastric perforator.

Table 2: Postoperative complications by time since surgery (n=33)

Düsseldorfer Ergebnisse

- 356 Pat., Behandlung 1990-2003, mediane Nachbeobachtungszeit 20 Jahre
- 66% cT3-4, 50% cN+
- 50% BET
- 4% alleinige RT, 34% simultane Radiochemotherapie
- Chemotherapieschemata:
 - „Standardregime“: 23% AC/EC + CMF, 3% AC/EC + Taxan
 - „Substandardregime“: 31% Mitoxantrone, 30% AC/EC
 - Keine HER2-zielgerichtete Therapie

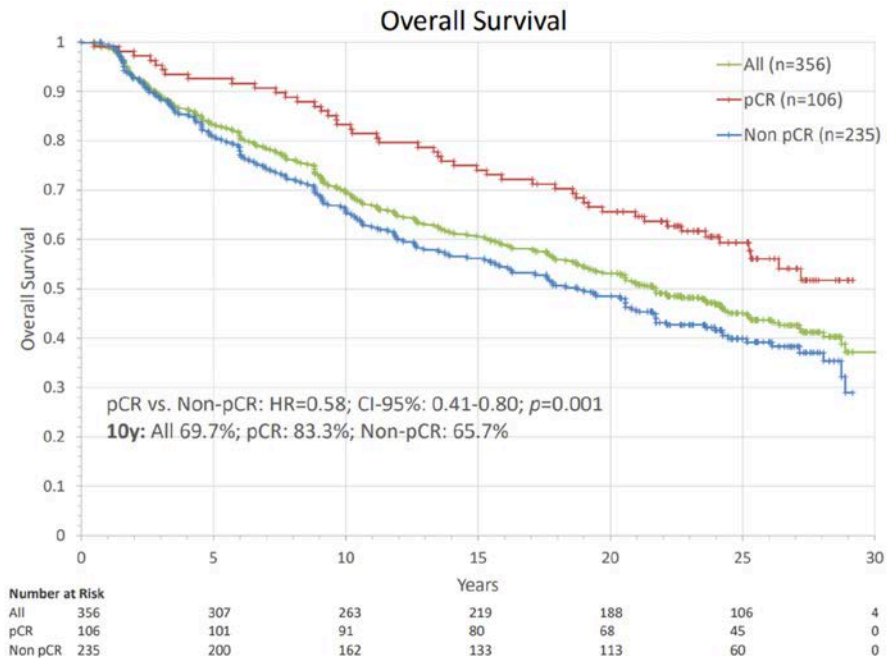
pCR-Raten und prognostische Relevanz

Breast Cancer Subtype

- HR+ Luminal A-like
- HR+ Luminal B-like
- HR+/HER2+
- HR-/HER2+
- Triple Negative
- Unknown

pCR

- 8 (15.4%)
- 42 (25.0%)
- 8 (30.8%)
- 10 (40.0%)
- 25 (41.0%)
- 15 (62.5%)





 Brustzentrum
Interdisziplinäres Brustzentrum

**Neoadjuvant Chemotherapy followed by
pre-operative radiotherapy in high-risk
breast cancer**

Study Protocol

NeoRad

**A prospective, international, randomised
multicenter-phase III trial**

NCT04261244

Principal Investigator

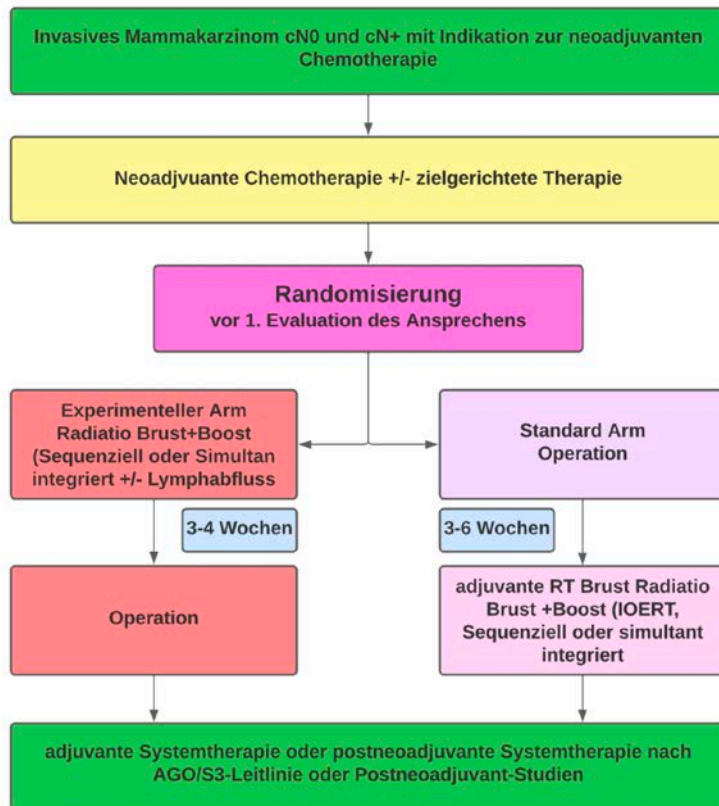
PD Dr. Christiane Matuschek
University Hospital Duesseldorf
Dpt. of Radiotherapy and Radiation Oncology

Deputies:

Prof. Dr. med. Wilfried Budach
University Hospital Duesseldorf
Dpt. of Radiotherapy and Radiation Oncology

Prof. Dr. Tanja Fehm
University Hospital Duesseldorf
Dpt. of Gynecology and Obstetrics

Ablaufschema NeoRad



Einschlusskriterien (Auswahl)

- Indikation für eine neoadjuvante Chemotherapie +/- Antikörpertherapie
- Krankheitsstadien:
 - cT2-cT4 (ohne cT4d)
 - cT1 und G3, TNBC, HER2-positiv, oder cN+/pN+
- Alter ≥ 18 Jahre
- ECOG ≤ 2

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- M1 oder cT4d
- Vorausgegangene Strahlentherapie
- Bindegewebserkrankungen, einschließlich rheumatoider Arthritis und Thromboangiitis obliterans
- Symptomatische, chronische Lungenerkrankung
- Plexopathien des Arms
- Schultersteife des Arms jeglicher Ursache
- Lymphödem CTCAE \geq Grad II

Primäres Studienziel

- Das primäre Ziel ist es, die Überlegenheit der präoperativen Strahlentherapie im Vergleich zum Standardarm in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) zu bewerten.

Sekundäre Zielkriterien (Auswahl)

- Zeit bis zum Lokalrezidiv (betroffene Brust) als erste Stelle des Rezidivs
- Zeit bis zum ersten regionären Rezidiv als erste Stelle des Rezidivs
- Distantes krankheitsfreies Überleben (DDFS), Gesamtüberleben (OS), Brustkrebspezifisches Überleben (BCSS)
- Pathologische Komplettremission (ypT0/is ypN0)
- Kosmetisches Ergebnis
- Lebensqualität
- Raten Lymphödeme und Plexopathien (Plexus brachialis) nach Bestrahlung

Fallzahlkalkulation

- Verbesserung des 10-Jahres-DFS von 70% (Kontrollarm) auf 76,5% (experimenteller Arm), entsprechend einer Hazard Ratio von 0,75
- Rekrutierungszeit 4 Jahre, Nachbeobachtungszeit 6 Jahre
- Kumulative Drop out-Rate 10% über 10 Jahre
- Power 80%, $\alpha = 0,05$ (zweiseitig)
- Fallzahl: 1826 Patienten
- Hierarchische Testung:
 - Zunächst Test auf Nicht-Unterlegenheit ($HR < 1,15$ / absolute Differenz 10-Jahres-DFS $< 3,6\%$)
 - Wenn Nicht-Unterlegenheit gegeben ist, wird auf Überlegenheit getestet

Translationales Begleitprogramm

Gewebe, Blut- und Stuhlproben werden gesammelt

1. Zirkulierende Tumor-DNA als individueller Monitor für Therapieansprechen
2. Auswirkungen der Strahlentherapie auf das Microenvironment des Tumors und das Potenzial zur systemischen antitumoralen Reaktion
3. HLA-Bestimmung
4. Untersuchung der intratumoralen CD8-Expression
5. Einfluss des Mikrobioms
6. Möglichkeiten der PET-MRT-Bildgebung
7. Künstliche Intelligenz-Machine-learning
8. Pilot-Fall, RTQA-Guideline und prospektive Qualitätskontrollen

Projektideen sind herzlich willkommen!



■ Aktueller Stand:

- Förderzusage der Deutschen Krebshilfe liegt vor
- Studienvorbereitung, Ethikvotum
- Beginn Patientenrekrutierung Q3/2023?





- **PI: PD Dr. Christiane Matuschek**
 - christiane.matuschek@med.uni-duesseldorf.de
- **Deputy: Prof. Dr. med. Wilfried Budach**
 - wilfried.budach@med.uni-duesseldorf.de
- **Deputy: Prof. Dr. Tanja Fehm**
 - tanja.fehm@med.uni-duesseldorf.de

- **Biostatistics: Dr. Valentina Nekljudova, GBG**

GBG

GERMAN
BREAST
GROUP



in Ipsium

2.- 3. März 2023

GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

www.gbg.de



Nodales Staging

