

ISTITUTO CLINICO HUMANITAS ICI UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
 Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico




Wolfgang Gatzemeier
 UNITA' di Senologia – Breast Unit

Strahlentherapie und Brusterhaltung:
Alles
Weniger
Nichts
Status quo – Quo vadis



PROJEKT DIPLOMPATIENTIN
 3. BreastCare-Akademie DIPLOMPATIENTIN

“Conservation Programme”

| | |
|-------------------------------|---|
| Phase 1 1968-85 | Brusterhaltung |
| Phase 2 1985 - 2000 | Vermeidung der axillären Dissektion |
| Phase 3 2000 - ... | Reduktion des Bestrahlungsfeldes/-zeit |

ALLES: Externe konventionelle RT (“Gold Standard”)

WENIGER: - reduziertes Bestrahlungsfeld / Behandlungszeit
 IORT : ELIOT
 TARGIT
 BRACHYTHERAPIE: Mammosite (Ballonkatheter Afterloading)
 - Verkürzte Behandlungszeit: **Hypofraktionierung**

NICHTS: Keine postoperative RT: RT 55-75
 PRIME
 CALGB

Langzeitergebnisse randomisierter Studien der 80er Jahre zum Vergleich brusterhaltende Therapie (BET) versus Mastektomie demonstrieren die Gleichwertigkeit beider Verfahren hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und Gesamtüberleben

Für Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Frühstadium gilt die brusterhaltende Therapie (BET) als Standardverfahren.

Brusterhaltung bei 75-80 % der Frauen möglich

ALLES – WENIGER – NICHTS

Die postoperative Homogenbestrahlung der Brustdrüse gilt als essentieller Bestandteil der BET um das Risiko eines lokalen Rezidiv zu vermindern.

Planung – Simulation und Durchführung computerassistent:

Minimierung von Komplikationen
 Bestmögliches kosmetisches Ergebnis

ALLES – WENIGER - NICHTS

STANDARD: 6-7 Wochen Therapiedauer

50 Gy in 25 Applikationen von 2 Gy / Tag über einen Zeitraum von 5 Wochen

± 10-16 Gy Aufsättigung des Tumorbettes (Boost) ebenfalls fraktioniert in einem Zeitraum von 5-10 Tagen.

ALLES – WENIGER - NICHTS

Ohne postoperative Bestrahlung ist die Rate der Lokalrezidive deutlich höher.

Lokalrezidivraten in randomisierte Studien (BET):

mit Nachbestrahlung: 2-20 %.

ohne Nachbestrahlung: 27-43 %.

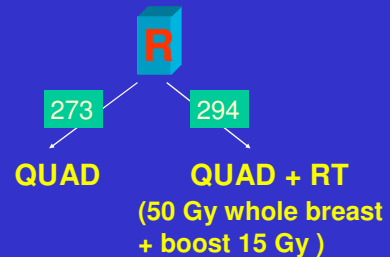
ALLES – WENIGER - NICHTS

Patientinnen die brusterhaltend therapiert werden könnten wählen die Mastektomie als Behandlung oder lehnen die Bestrahlung nach brusterhaltender Operation ab wegen:

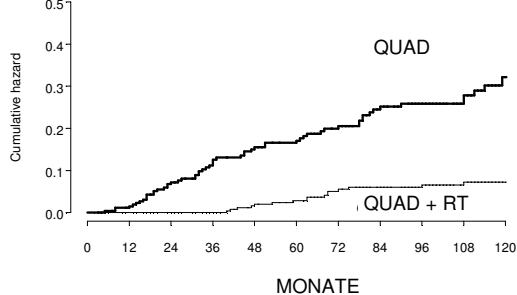
- Zeitdauer der Bestrahlung
- Logistische Probleme das nächstgelegene Zentrum mit Radiotherapieeinrichtung zu erreichen.

MILAN III T < 2.5 cm N0-1

N = 567



Mailänder Studie III : Lokalrezidive



Mailänder Studie III (N 567)

12 Jahre Nachbeobachtungszeit

67 Lokalrezidive

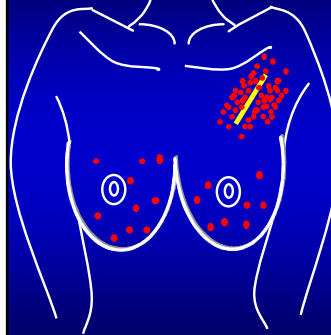
58 Im Narbenbereich (Indexquadrant)
9 In andere Quadranten

13 Kontralaterale Mammakarzinome

Lokalisation von ipsi-lateralen In- Brust-Rezidiven MILAN III Studie

| | Quadrantectomy ohne Nachbestrahlung (N. 273) |
|-------------------|--|
| Narbenregion | 50 (85%) |
| Andere Quadranten | 9 (15%) |
| Gesamt | 59 (100%) |

Mailänder Studie III



273 Patientinnen brusterhaltend behandelt ohne postoperative Nachbestrahlung

• Ipsi-laterale und Kontralaterale Rezidive

ALLES – WENIGER - NICHTS

Hinsichtlich Gesamtüberleben kein Unterschied in der bestrahlten und nicht bestrahlten Gruppe.

(Das LR beeinträchtigt zwar nicht das Überleben aber die Überlebensqualität)

Lokale Rezidive treten auch **mit** Bestrahlung auf.

60 % der Patientinnen entwickeln auch ohne Nachbestrahlung **kein** lokales Rezidiv. (Für diese Patientinnen wäre die Strahlentherapie eine Übertherapie)

ALLES – WENIGER - NICHTS

Ist die Reduzierung des Bestrahlungsfeldes auf den Indexquadranten ausreichend für die lokale Tumorkontrolle.

Segmentale Bestrahlung der Brustdrüse nach brusterhaltender Operation (partial breast irradiation, PBI)

Technologien:

I. Intra-operative Bestrahlung

ELIOT (E)lectron (I)nter- (O)perative (T)reatment

TARGIT (T)argeted (I)nter- (O)perative (R)adiotherapy

II. Brachytherapy (Kurzzeit-Radiotherapie mittels Afterloadingtechnik)

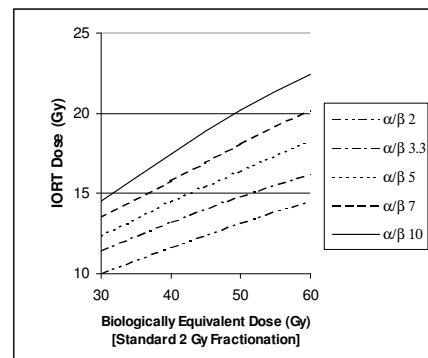
Mammosite® (Ballonkatheter)

Studie zur praktische Durchführbarkeit

Dosiseskalationstudie (maximal tolerable Einzeldosis)

Randomisierte Studie

Mobiler Linearbeschleuniger (NOVAC 7)
 Keine spezielle Umrüstung des
 Operationssaales erforderlich
 Elektronenenergien (3,5,7 und 9 MeV)
 Tubi mit 4,5,6,8 und 10 cm Durchmesser
 (90° und 45° Ende)



Erfahrungen mit ELIOT 1999-2002

| Dois (Gy) | Ziel | Anzahl Pat. |
|---|------------------|-------------|
| 10-15 | Boost | 17 |
| 17-19 | Gesamtbehandlung | 14 |
| 21 | Gesamtbehandlung | 222 |
| (Biologisch äquivalent einer fraktionierten Dosis von 55 Gy) | | |
| Gesamt | | 253 |

Eine Einzeldosis von 21 Gy ist biologisch äquivalent einer fraktionierten Dosis von 55 Gy.

Patientinnen die mit der vollen Dosis ELIOT behandelt wurden benötigen keine weitere externe Bestrahlung.

Mammakarzinome bis 2.5 cm
 Keine Kontraindikationen für Strahlentherapie
 Tumorlokalisierung nicht dicht unter der Haut (weniger als 5mm) oder im axillären Ausläufer

Die Bestrahlung kann auf die Region der Primärtumorlokalisierung beschränkt werden.

Nach Entfernung des Primärtumors, wird das Bestrahlungsfeld von 6-8 cm Durchmesser die Dosis mittels ELIOT appliziert.

Two Step Procedure und Remote Control (Bestrahlungsdauer 4 min)

Festlegung der Bestrahlungsenergie anhand direkter Messung der Dicke des zu bestrahlenden Gewebes.

Insgesamt ca. 20 min
Verlängerung der Operationszeit.

ELIOT

(**E**lectron **I**ntra**O**perative **T**herapy)

1. Primärtumorentfernung
2. Adaptation der Resektionsränder
3. Protektion der Thoraxwand
4. Plazierung des Kollimators
5. Protektion der Haut
6. Intraoperative Bestrahlung

Milan randomized study

Women >48
T < 2.5 cm Ø

R

Breast Conserving
Surgery
+
Postoperative
RT (50 + 10 Gy)

Breast Conserving
Surgery
+
ELIOT (21 Gy)

ELIOT Vorteile :

Der Kollimator wird unter direkter Sichtkontrolle des Chirurgen und Strahlentherapeuten platziert. (Hohe Präzision der Strahlenapplikation)

Homogenität der Dosisverteilung besser als bei der externen Bestrahlung.

ELIOT Vorteile :

Deutliche Reduktion der Strahlenexposition von Haut, subkutanem Fettgewebe, Nachbarorgane und kontralateraler Brustdrüse. (Verminderung von Nebenwirkungen)

Verkürzung der Behandlungszeit.

ELIOT Vorteile :

Vermeidung logistische Probleme (Anreise von Patientinnen zu weit entfernt gelegenen Strahlentherapiezentren)

Weniger Probleme bei kombinierter Strahlen-Chemotherapie (Strahlensensibilisierung)

ELIOT Vorteile :

Verbesserung der Lebensqualität der Patientin.

Senkung der Behandlungskosten

ELIOT Ergebnisse:

Bis zu 21 Gy können sicher als Einzeldosis appliziert werden.

Keine signifikanten akuten und intermediären toxischen Nebenwirkungen durch ELIOT.

Kosmetische Ergebnisse durchweg als gut zu bezeichnen

Milan ELIOT out-trial on 1822 patients

| | N | % | Annual rate (%) |
|------------------------------|-----|-----|-----------------|
| First event | | | |
| True local recurrence | 42 | 2.3 | 0.77 |
| Ipsilateral breast cancer | 24 | 1.3 | 0.44 |
| Regional metastasis | 18 | 1.0 | 0.33 |
| Contralateral carcinoma | 19 | 1.0 | 0.35 |
| Distant metastasis | 26 | 1.4 | 0.47 |
| Other carcinoma | 33 | 1.8 | 0.60 |
| Death as first event | 11 | 0.6 | 0.20 |
| Any first event ^a | 171 | 9.4 | 3.12 |
| Deaths | | | |
| Deaths due to breast cancer | 28 | 1.5 | 0.46 |
| Deaths due to other causes | 12 | 0.7 | 0.20 |
| Unspecified cause of death | 6 | 0.3 | 0.10 |
| Any cause of death | 46 | 2.5 | 0.76 |

Breast Cancer Res Treat, August 2010 24

Milan ELIOT out-trial on 1822 patients

| Side effects | N | % |
|-----------------|------|------|
| Mild fibrosis | 32 | 1.8 |
| Severe fibrosis | 2 | 0.1 |
| Lymphocystosis | 78 | 4.2 |
| Haematoma | 101 | 5.5 |
| Oedema | 24 | 1.3 |
| Pain | 13 | 0.7 |
| Wound infection | 24 | 1.3 |
| Seroma | 235 | 12.9 |
| No side effect | 1434 | 78.7 |
| 1 Side effect | 292 | 16.0 |
| 2 Side effects | 76 | 4.2 |
| 3 Side effects | 16 | 0.9 |
| 4 Side effects | 3 | 0.2 |
| 5 Side effects | 1 | <0.1 |

Breast Cancer Res Treat, August 2010 27

ELIOT Ergebnisse:

Beobachtungszeitraum für eine definitive Aussage bezüglich der lokalen Tumorkontrolle noch zu kurz.

Mögliche Strahlenspätchäden durch ELIOT können noch nicht abschließend beurteilt werden.

ELIOT Ergebnisse:

Erst durch die Langzeitergebnisse der randomisierten Studie kann beurteilt werden ob ELIOT der Standardbehandlung ebenbürtig ist.

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer

Timothy J. Whelan, B.M., B.Ch., Jean-Philippe Pignol, M.D., Mark N. Levine, M.D., Jim A. Julian, Ph.D., Robert MacKenzie, M.D., Sameer Parpia, M.Sc., Wendy Shelley, M.D., Laval Grimard, M.D., Julie Bowen, M.D., Himu Lukka, M.D., Francisco Perera, M.D., Anthony Fyles, M.D., Ken Schneider, M.D., Sunil Gulavita, M.D., and Carolyn Freeman, M.D.

In Canada, 1234 patients from Ontario and Quebec, with T1-2, pathologically node-negative breast cancer with negative margins (no disease at ink) were randomized between 1993 and 1996 to receive either 42.5Gy in 16 fractions over 3.5 weeks or 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks

...trial data with ten year follow-up demonstrated that for women receiving whole breast RT following BCS, hypofractionated prescriptions achieve equivalent local control, cosmesis and normal tissue effects compared to 50 Gy in 25 fractions.

The Breast 19 (2010) 163–167

Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/locate/brst

Original article

Hypofractionation should be the new 'standard' for radiation therapy after breast conserving surgery

Caroline L. Holloway, Valerie Panet-Raymond, Ivo Olivetto*

NICHTS

Keine post-operative RT Hintergrund und Rationale

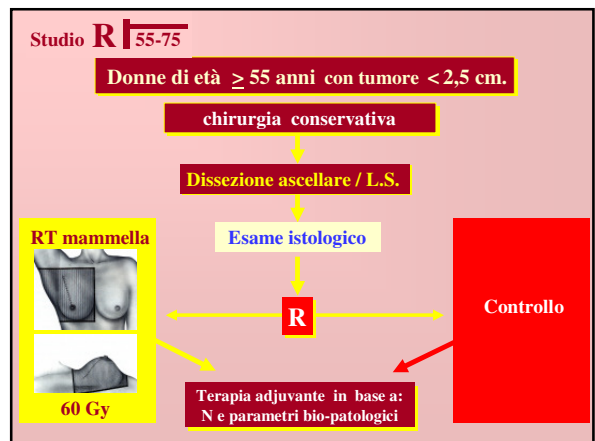
Definition der Patientinnengruppe die kein postoperative Bestrahlung benötigt. (Vermeidung der mit der Strahlentherapie verbundenen NW und Belastungen)

In - Brust Rezidive

| Histologie | Quadrantektomie | | Quadrantektomie + Radiotherapie | |
|------------|-----------------|------|---------------------------------|-----|
| | N | % | N | % |
| IDC | 30 | 18.9 | 9 | 5.0 |
| ILC | 10 | 18.9 | 3 | 6.0 |
| IC mit EIC | 17 | 40.5 | 3 | 7.3 |
| Andere IC | 2 | 10.5 | 1 | 4.8 |

In- Brust Rezidive

| Alter (Jahre) | Quadrantektomie | | Quadrantektomie + Radiotherapie | |
|---------------|-----------------|------|---------------------------------|-----|
| | N | % | N | % |
| <45 | 27 | 42.9 | 7 | 9.1 |
| 46-55 | 21 | 20.2 | 6 | 5.5 |
| 56-65 | 10 | 12.1 | 2 | 2.4 |
| >65 | 1 | 4.4 | 1 | 4.0 |



RAZIONALE

Il razionale dello studio e' di identificare un profilo biologico per un gruppo di pazienti a " **BASSO RISCHIO** " di recidiva' locale nelle quali omettere la radioterapia.

OBIETTIVI

Primario
Valutazione dell'incidenza cumulativa di recidive locali vere o secondi tumori

Secondari
Sopravvivenza libera da malattia
Sopravvivenza globale

Ancillari
Esiti a lungo termine
Valutazioni cosmetiche
Stima costi

- età: $\geq 55 \leq 75$ anni
- **anamnesi oncologica negativa** (eccetto per: basalioma cutaneo, carcinoma in situ cervice, ca. mammella controlaterale senza ripresa da 15 anni)
- **nessun precedente trattamento per la neoplasia**
- **istologia: carcinoma infiltrante**
- **linfonodi: pN0 - pN1 (fino a 3)**
- **assenza di estesa componente intraduttale**
- **assenza di estesa invasione vascolare peritumorale**

749 pazienti arruolate in 11 Centri italiani dal gennaio 2001 al dicembre 2005

La randomizzazione per la scelta del trattamento centralizzata e stratificata per Centro

Procedure di follow-up:
- esame clinico semestrale per 5 anni e poi annuale
- mammografia ed ecografia annuale
- altri esami strumentali e di laboratorio su indicazione clinica

Contents lists available at ScienceDirect

ELSEVIER

The Breast

Journal homepage: www.elsevier.com/brst

Original article

Conservative surgery with and without radiotherapy in elderly patients with early-stage breast cancer: A prospective randomised multicentre trial

C. Tinterri^{a,c*}, W. Gatzemeier^{a,c}, V. Zanini^{b,c}, L. Regolo^{b,c}, C. Pedrazzoli^{c,e}, E. Rondini^{c,e}, C. Amanti^{c,h}, G. Gentile^{c,k}, M. Taffurelli^{l,j}, P. Fenaroli^{o,p}, C. Tondini^{q,r}, G. Sacchetto^{q,d}, P. Sismondi^{q,i}, R. Murgio^{q,l}, M. Orlandi^{c,m}, E. Cianchetti^{q,i}, C. Andreoli^{b,c}

Studio R⁵⁵⁻⁷⁵

With acknowledgements to A. Costa and P. Valagussa. The Breast, In press

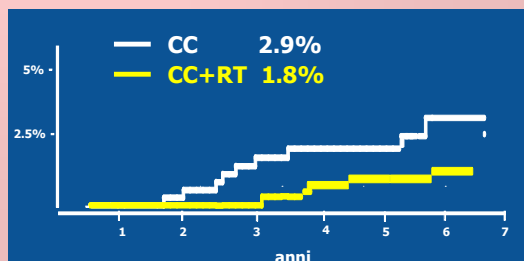
Totale pazienti : 749 (CC 376 - CC + RT 373)

Follow-up mediano: 77 mesi (min 48 – 108 max)

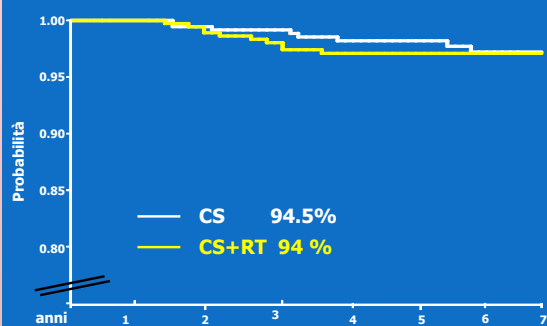
Eventi avversi: 68
- **recidive locali (stesso quadrante): 9**
- **Il tumore omolaterale (istologia o quadrante diverso): 9**
- **tumori controlaterali: 7**
- **riprese a distanza: 43**

| EVENTI AVVERSI | Chirurgia (casi 376) | | Chirurgia + RT (casi 373) | |
|---------------------------------------|----------------------|------------|---------------------------|------------|
| | n° | % | n° | % |
| Recidive locali - stesso quadrante | 6 | 1.6 | 3 | 0.8 |
| - altri quadranti | 5 | 1.3 | 4 | 1.0 |
| Totali | 11 | 2.9 | 7 | 1.8 |

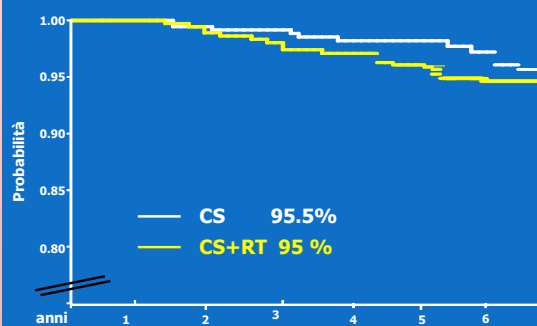
Recidive locali: incidenza cumulativa a 7 anni



Distant Disease-Free Survival



Overall Survival



Conclusioni

L'analisi dei dati con un follow-up mediano di 77 mesi conferma quanto precedentemente emerso dallo studio Milano 3

Nelle pazienti di età fra 55 e 75 anni con carcinoma mammario (a basso indice di recidiva) la radioterapia dopo chirurgia conservativa può essere evitata senza esporle ad un maggior rischio di ricadute a distanza della malattia.

Se si potesse evitare la radioterapia

- 1) maggiore diffusione dei trattamenti conservativi
- 2) no complicanze e rischi da RT
- 3) migliori risultati estetici
- 4) diagnosi di recidiva più agevoli
- 5) ricostruzioni più agevoli in caso di recidiva
- 6) risparmio SSN
- 7) riduzione liste d'attesa
- 8) miglior benessere psicologico per le pazienti
- 9) eliminazione costi indiretti per le pazienti
- 10) ritorno precoce alle abituali occupazioni

“Conservation Programme”

Maximal tolerable Therapie → **Effiziente minimal belastende individualisierte Therapie**