

# Stereotaktische Radiotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Dr. David Krug

Klinik für Strahlentherapie

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

PD Dr Marciana Nona Duma

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität

## Was sagt die S3-Leitlinie?

TABLE 4. American Joint Committee on Cancer  
Definition of Distant Metastasis (M)

CATEGORIES FOR DISTANT METASTASES—CLINICAL AND PATHOLOGICAL (cM0, cM1, pM1)	
M CATEGORY	M CRITERIA
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases <sup>a</sup>
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or and no deposits no greater than 0.2 mm detected microscopically or by using molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional lymph node tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means (cM) and/or histologically proven metastases larger than 0.2 mm (pM)

<sup>a</sup>Note that imaging studies are not required to assign the cM0 category.

### 5.4.4.1. Grundsätzliches Vorgehen bei Fernmetastasierung

5.29.

#### Konsensbasierte Empfehlung

**EK**

Die Indikation zu einer operativen bzw. lokal ablativen Therapie von Fernmetastasen sollte individuell und in einem interdisziplinären Konsil gestellt werden.

Starker Konsens

### 5.4.4.4. Behandlung von Lebermetastasen

5.35.

#### Evidenzbasierte Empfehlung

#### Behandlung von Lebermetastasen

Empfehlungsgrad

**0**

Bei Vorliegen von Lebermetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eventuell auch eine andere lokale Therapie (RFA, TACE, SBRT, SIRT) indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind:

- keine disseminierten Metastasen
- kontrollierte extrahepatische Metastasierung

Level of Evidence

Quellen: [1126-1137]

**3b**

Starker Konsens

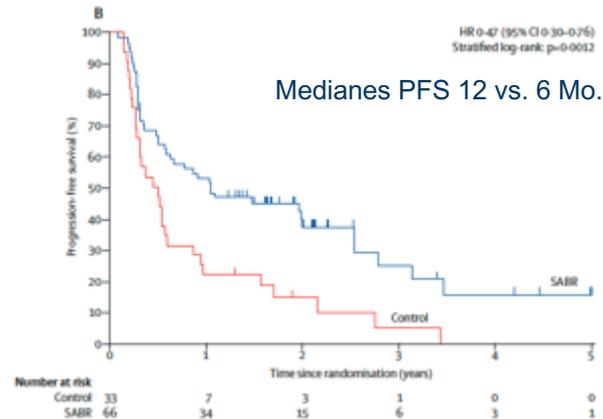
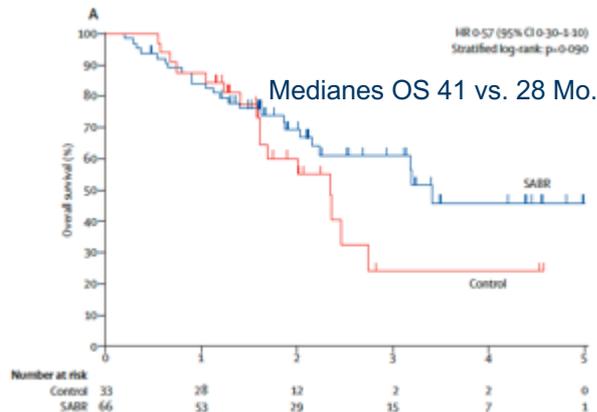
## Was sagt die S3-Leitlinie?

### 5.4.4.5. Behandlung von Lungenmetastasen

5.36.	Evidenzbasierte Empfehlung
	<b>Behandlung von Lungenmetastasen</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Vorliegen von Lungenmetastasen kann in Einzelfällen eine Resektion oder eventuell auch eine andere lokale Therapie (RFA, stereotaktische Radiotherapie) indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine disseminierten Metastasen</li> <li>• kontrollierte extrapulmonale Metastasierung</li> </ul>
Level of Evidence	Quellen: [1144-1148]
<b>4</b>	
	Starker Konsens

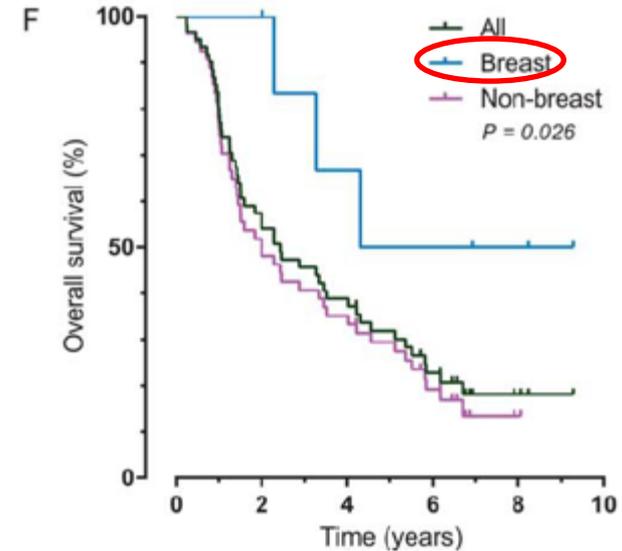
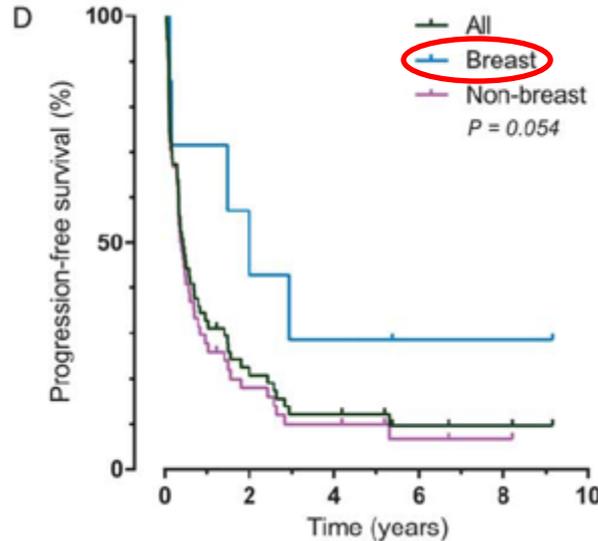
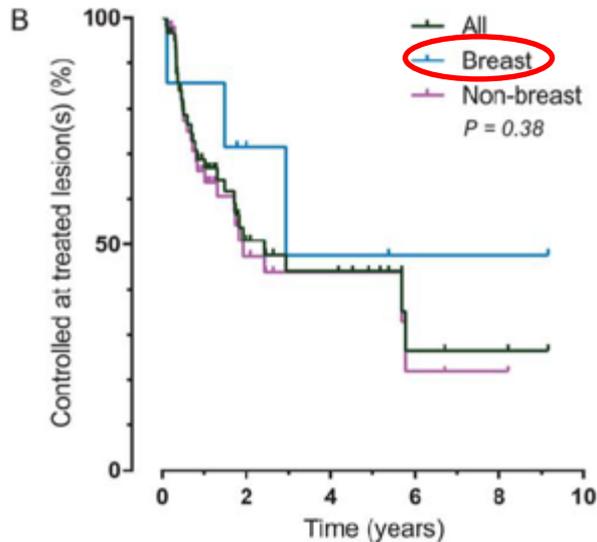
# Was sagt die Evidenz? SABR-COMET

- Randomisierte Phase II-Studie (n = 99, 2012-2016)
- verschiedene Primärtumoren (**18% Mammakarzinom**),  $\leq 5$  Met., Primarius kontrolliert
- Randomisierung pall. Standardtherapie +/- SBRT (30-60 Gy @ ? in 3-8 Frakt.)



## Was sagt die Evidenz?

- Prospektive Phase II-Studie, n = 61 Pat./113 Met., 2004-2009, medianes FU 6,8 Jahre (Ü)
- verschiedene Primärtumoren (**12% Mammakarzinom**), ≤ 5 Met., KI >60%
- Dosisescalation von 3x8 Gy bis 3x16 Gy @ 80-90%

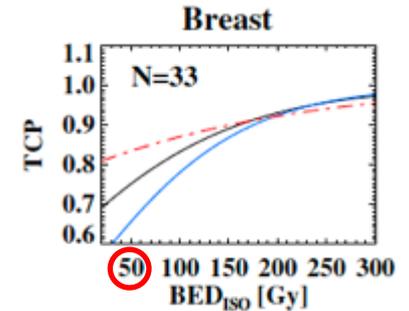


## Was sagt die Evidenz?

- Retrospektive Analyse der DEGRO-AG, n = 397 Pat./525 Met., 1998-2011 medianes FU 18 Mo., median 3x12,5 Gy
- Pulmonale Oligometastasen verschiedener Primärtumoren (**6% Mammakarzinomet.**)

**Table 3**  
Sample sizes and regression coefficients corresponding to the multilevel model fitted to the pulmonary metastases cohort as well as for the primary NSCLC cohort. Note that the regression coefficients have been estimated with  $BED_{150}$  standardized to have mean 0 and standard deviation 0.5.

Sample	Primary cancer site	Sample size	Number with local control	$BED_{150}$ [Gy]	$\beta_0$	$\beta_1$ [ $Gy^{-1}$ ]	$BED_{150}$ TCD90 [Gy]
MET	Breast	33	32	138.1 (41.7–219.4)	$2.15 \pm 0.14$	$0.52 \pm 0.46$	151
	NSCLC	148	123	137.8 (60.0–288.3)	$1.84 \pm 0.09$	$1.51 \pm 0.29$	167
	CRC	133	115	141.1 (44.9–262.5)	$1.97 \pm 0.11$	$1.09 \pm 0.33$	162
	RCC	56	51	120.7 (40.8–262.5)	$2.14 \pm 0.12$	$0.57 \pm 0.39$	151
	Sarcoma	20	14	144.3 (24.3–206.4)	$1.92 \pm 0.13$	$1.24 \pm 0.42$	165
	Esophagus	15	14	138.1 (76.2–219.4)	$2.13 \pm 0.15$	$0.59 \pm 0.49$	151
	Melanoma	15	13	154.9 (112.3–262.5)	$2.02 \pm 0.16$	$0.95 \pm 0.51$	161
	Others	105	93	138.1 (52.7–262.5)	$2.07 \pm 0.11$	$0.78 \pm 0.36$	159
	Average	525	455	138.1 (24.3–288.3)	$2.04 \pm 0.17$	$0.89 \pm 0.39$	160
	NSCLC		399	350	168.2 (48.0–262.5)	$2.11 \pm 0.17$	$1.28 \pm 0.33$



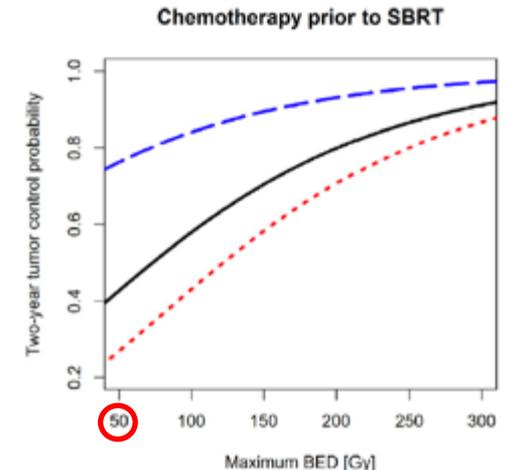
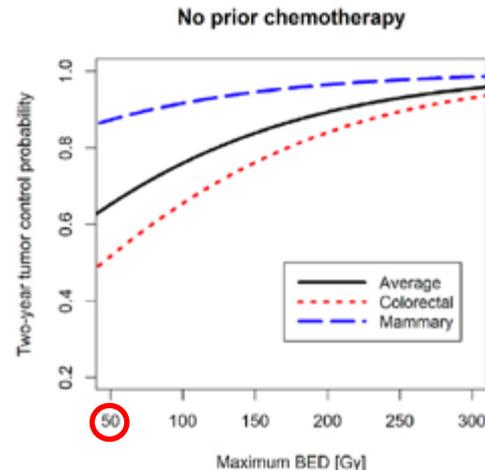
## Was sagt die Evidenz?

- Retrospektive Analyse der DEGRO-AG, n = 363 Pat./452 Met., 1998-2015 medianes FU 18 Mo., median 3x9,9 Gy
- hepat. Oligometastasen verschiedener Primärtumoren (**12% Mammakarzinompat.**)

**Table 2**

Random effects estimates for the univariate frailty model. CCC: Cholangiocarcinoma; CRC: Colorectal carcinoma; BC: Bronchial carcinoma. The hazard ratios (HR) measure the relative risk of local tumor recurrence compared to an average metastasis if all observed covariates are assumed equal.

Histology	$w_0$	p-Value	HR	95% CI
Pancreas	0.931 ± 0.518	0.072	2.54	[0.92,7.00]
CRC	0.463 ± 0.329	0.159	1.59	[0.83,3.03]
Other	0.111 ± 0.378	0.769	1.12	[0.53,2.34]
Ovarian	-0.120 ± 0.477	0.801	0.89	[0.35,2.26]
BC	-0.150 ± 0.474	0.752	0.86	[0.34,2.18]
CCC	-0.375 ± 0.446	0.400	0.69	[0.29,1.65]
Breast	-0.860 ± 0.403	0.033	0.42	[0.19,0.93]



## prospektive Studien zu SBRT/SABR bei Mammakarzinom

	Patienten- zahl	Einschluss- kriterien	Dosierung	Follow-Up	Lokale Kontrolle	PFS	OS
Milano 2008	40 Pat./ 85 Met.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5</math> Met.</li> <li>• KI <math>\leq 70\%</math></li> </ul>	10x5 Gy @ 80% (?)	Median 50 Mo. (Ü)	4 J. 89%	2 J. 44% 4 J. 38%	2 J. 76% 4 J. 59%
Scorsetti 2016	33 Pat./ 47 Met.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5</math> Met. (PUL/HEP)</li> <li>• ECOG <math>\leq 2</math></li> </ul>	3x19-25Gy @ 95%, 4x12 Gy @ 95%	Median 24 Mo.	2 J. 90%	2 J. 27%	2 J. 66%
Trovo 2018	54 Pat./ 92 Met.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5</math> Met.</li> <li>• ECOG <math>&lt; 2</math></li> <li>• FDG-PET/CT</li> </ul>	3x10-15 Gy @ ? 25x2,4 (IMRT)	Median 30 Mo.	2 J. 97%	2 J. 53%	2 J. 95%
David 2019	15 Pat. / 19 Met.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-3 oss. Met.</li> <li>• ECOG <math>&lt; 2</math></li> <li>• NaF-PET/CT</li> </ul>	1x20 Gy @ 80%	Minimum 24 Monate	2 J. 100%	2 J. 65%	2 J. 100%

## Rationale

- Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau
- Oligometastasierung beim Mammakarzinom ist häufiger als wir glauben
- Die Prognose oligometastasierter Mammakarzinompat. mit SBRT ist sehr günstig und die Dosis-Wirkungs-Beziehung vergleichsweise flach
- Es gibt wenig retrospektive/prospektive Evidenz (auch in großen Serien, z.B. RSSearch, DEGRO-AG nur ca. 10% = 40-60 Mammakarzinompat.)
- Prospektive randomisierte Daten, z.B. aus der OLIGOMA-Studie werden erst in ca. 5-10 Jahren verfügbar sein

## Einschlusskriterien

- Aufbau einer retrospektiven Datenbank, **zu klären: eCRF?**
- Oligometastasierung/Oligoprogress:
  - $\leq 5$  metastatische Läsionen (**inkl. Hirn**) mit **Lokaltherapie aller Metastasen**
  - **Andere Lokaltherapien (z.B. OP +/- RT, RFA grunsätzlich zugelassen)**
- Pat. mit Hirnmetastasen sind zugelassen, werden separat analysiert

## Einschlusskriterien

- SRS/SRT/SBRT wird definiert als lokale ablativ Behandlung mit
  - einer verschreibungspflichtigen Dosis von  $> 3$  Gy pro Fraktion
  - einer **PTV-umschließenden**  $BED_{10} \geq 50$  Gy ( z.B.  $3 \times 8$  Gy =  $BED_{10}$  43 Gy),  
**Überarbeitung und ggf. Festlegung einer lokalisationspezifischen Mindest-BED**  
(Lunge/Leber vs. Hirn vs. Knochen)
  - in 12 oder weniger Fraktionen

## Datenerhebung

- Krankheitszustand (synchron vs. metachron metastasierte Erkrankung, palliative Therapie, oligometastatische vs. oligoprogressive vs. oligopersistente Erkrankung (**gemäß Definition ESTRO/EORTC**))
- Sammlung von Daten zum biologischen Subtyp (ER/PR/HER2-Status, Ki67)
- Erhebung von Daten zur systemischen Therapie (vor, während und nach der stereotaktischen Strahlentherapie)

## Endpunkte

- lokale Kontrolle
- progressionsfreies Überleben
- Gesamtüberleben
- Akut- ( $\leq 90$  Tage nach stereotaktischer Strahlentherapie) und Spättoxizität ( $> 90$  Tage nach stereotaktischer Strahlentherapie)

## Procedere

- Überarbeitung des Proposals anhand des Feedbacks
- Versand eines Surveys bzgl. Interesse an der Teilnahme
- Klärung, ob Dokumentation mit eCRF sinnvoll umsetzbar