

**EUROPEAN BRACHYTHERAPY  
BREAST CANCER GEC-ESTRO STUDY GROUP**

**PHASE III MULTICENTER TRIAL:  
INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY ALONE VERSUS EXTERNAL BEAM  
RADIATION THERAPY AFTER BREAST CONSERVING SURGERY FOR  
LOW RISK INVASIVE CARCINOMA OF THE FEMALE BREAST  
AND LOW RISK DUCT CARCINOMA IN-SITU (DCIS)**

**Study chairmen:**

V. Strnad (Erlangen) & C. Polgár (Budapest)

**Study coordinator:**

O.J. Ott (Erlangen)

**Responsible Physicists:**

T. Major (Budapest) & M. Lotter (Erlangen)

**Study group:**

1. Department of Radiation Oncology, University Hospital Erlangen, V.Strnad MD Prof., Universitätsstrasse 27, 91054 Erlangen, Germany.
2. National Institute of Oncology, C.Polgar MD PhD, Ráth György u. 7-9. , Budapest , H1122, Hungary
3. Department of Radiotherapy and Radiobiology, University Hospital AKH Wien, R.Pötter MD Prof., Währinger Gürtel 18-20, 1090 Vienna, Austria.
4. Catalan Institut of Oncology, Department of Radiation Oncology, F. Guedea MD Prof., Gran Via s/n Km 2.7, L'Hospitalet de Llobregat, 08907, Barcelona, Spain.
5. Valencian Institut of Oncology, Department of Radiation Oncology, L. Arribas MD Prof., C. Professor Bertrán Báguena, 19, 46009 Valencia, Spain.
6. Department of Radiation Oncology, University Hospital Leipzig, G. Hildebrandt MD Priv.Do., Liebigstr. 20 a, 04103 Leipzig, Germany.
7. Kierownik Zakładu Brachyterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie, J. Lyczek MD, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa.
8. Department of Radiation Oncology, Experimental Radiotherapy Section, E. Van Limbergen MD Prof., Herestraat 49, University Hospital Gasthuisberg, 3000 Leuven, Belgium.

**Randomisation and Monitoring:**

W. Uter

Institut for Medical Informatic, Biometry and Epidemiology,  
University Erlangen-Nuremberg

# MULTIZENTRISCHE PHASE-III STUDIE: ALLEINIGE INTERSTITIELLE BRACHYTHERAPIE VERSUS EXTERNER GANZBRUST-BESTRAHLUNG NACH BRUSTERHALTENDER OPERATION BEI NIEDRIG-RISIKO INVASIVEM KARZINOM ODER NIEDRIG-RISIKO DUKTALEM IN-SITU KARZINOM (DCIS) DER WEIBLICHEN BRUSTDRÜSE.

EUROPÄISCHE BRACHYTHERAPIE MAMMAKARZINOM GEC-ESTRO STUDIENGRUPPE

## SYNOPSIS

## RATIONALE

Die akzelerierte Teilbrustbestrahlung mittels HDR-/PDR-Multikatheter Brachytherapie führt in einer selektionierten Patientinnengruppe mit low-risk invasivem Mammakarzinom oder low-risk duktalem Carcinoma in situ (DCIS) zu gleichen lokalen Kontrollraten bei geringerer Toxizität.

## ENDPUNKTE

### Primärer Endpunkt

Nachweis der Hypothese, dass in den oben genannten Subgruppen mit low-risk invasivem Mammakarzinom oder low-risk duktalem Carcinoma in situ (DCIS) die alleinige HDR-/PDR-Multikatheter Brachytherapie (APBI) zu gleichen lokalen Kontrollraten (alle ipsilateralen Lokalrezidive) wie die konventionelle Ganz-Brust-Bestrahlung (EBI) führt.

### Sekundäre Endpunkte

- Auftreten und Schweregrad von akuten und chronischen Nebenwirkungen der alleinigen Brachytherapie verglichen mit der EBI.
- Unterschiede im kosmetischen Ergebnis zwischen APBI und EBI.
- Fernmetastasen-freies Überleben (DMFS).
- Gesamtüberleben (OS), Krankheitsfreies Überleben (DFS).
- Rate an kontralateralen Mammakarzinomen in beiden Armen.
- Unterschiede in der Lebensqualität (QoL) zwischen APBI und EBI.

## EINGANGSKRITERIEN

### Einschlusskriterien

- Stadium 0, I oder II Mammakarzinom.
- Invasives duktales, papilläres, muzinöses, tubuläres, medulläres oder lobuläres Karzinom.
- Duktales Carcinoma in situ (DCIS).
- Keine Lymphangiosis (L0) und keine Hämangiosis carcinomatosa (V0).
- Läsionen  $\leq$  3 cm Durchmesser, histopathologisch gesichert.
- pN0/ pNmi (minimal 6 dissezierte Achsellymphknoten oder ein negativer Sentinel-Lymphknoten sind akzeptabel); im Falle eines alleinigen DCIS ist das Axilla-Staging (z.B. mittels Sentinel-Lymphknoten Biopsie ) optional.
- Fernmetastasenfreiheit (M0).
- Karzinomfreie Resektatränder (R0) mit einem minimalen Sicherheitsabstand von 2 mm in alle Richtungen; im Falle eines invasiv-lobulären Karzinoms oder eines alleinigen DCIS ist ein minimaler Sicherheitssaum von 5 mm erforderlich.
- Bei alleinigem DCIS: Die Läsionen müssen mit einem Van Nuys Prognostic Index  $<$  8 klassifiziert werden (von 12 möglichen Punkten).
- Unifokales und unizentrisches invasives Karzinom oder DCIS.

- Alter  $\geq$  40 Jahre.
- Das Zeitintervall zwischen brusterhaltender Operation und dem Beginn der adjuvanten Strahlentherapie (APBI oder EBI) darf maximal 12 Wochen (84 Tage) betragen. Bei Patientinnen mit Chemotherapie kann die Strahlentherapie vorher (APBI oder EBI), im Falle von Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie auch im Intervall zwischen den Kursen (nur APBI) sowie nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie (APBI oder EBI), jedoch so schnell als möglich mit einem maximalen Intervall von 4 Wochen (28 Tage), appliziert werden.
- Unterschriebene studienspezifische Einwilligungserklärung vor der Randomisierung.

### Ausschlusskriterien

- Stadium III oder IV Mammakarzinom.
- Schnitträder des Resektats können mikroskopisch nicht beurteilt werden.
- EIC.
- Morbus Paget oder pathologische Hautinfiltration.
- Früheres oder zeitgleich auftretendes (synchron) Mammakarzinom.
- Früheres Malignom ( $\leq$  5 Jahre vor der Rekrutierung für diese Studie) mit Ausnahme von non-melanoma Hautkrebs oder Zervixkarzinom im Stadium FIGO I soweit die Patientin anhaltend krankheitsfrei ist.
- Schwangere oder stillende Frauen.
- Bindegewebserkrankung.
- Patientinnen mit Krankheiten mit genetischer Prädisposition für eine erhöhte Radiosensitivität, wie zum Beispiel Ataxia telangiectatica oder ähnliches.
- Psychiatrische Erkrankungen mit verminderter Compliance der Patientin.
- Patientinnen deren Mamma die Anwendung der alleinigen APBI aus technischen Gründen nicht zulässt.

## FALLZAHLSCHÄTZUNG

Um eine statistische Power von 80% zu erreichen, muss die Anzahl der Patientinnen pro Behandlungsarm 530 betragen, insgesamt 1060 Patientinnen. Bei einer geschätzten Rate von 10% nicht gültiger Fälle (Dropouts) sollten also insgesamt 1170 Patientinnen rekrutiert werden.

## OUTLINE

Dies ist eine prospektive, randomisierte, multizentrische Phase-III Studie. Primärer Endpunkt ist die lokale Kontrolle. Die Patientinnen werden stratifiziert nach Institution, invasives vs. non-invasives Karzinom und Menopausalstatus (prä- vs. post-menopausal). Die Randomisierung erfolgt block-by-block (n=10) unter Berücksichtigung der Strata.

Die Patientinnen werden in einen der folgenden Behandlungsarme randomisiert:

- Arm I (Standard Arm): Konventionelle Ganz-Brust-Bestrahlung (EBI)
- Arm II (Prüf-Arm): Alleinige interstitielle Multikatheter-HDR/PDR-Brachytherapie (APBI)

## BEHANDLUNGSMODALITÄTEN

### Alleinige interstitielle Multikatheter-HDR/PDR-Brachytherapie (APBI)

Das Zielvolumen der alleinigen Brachytherapie umfasst das Tumorbett mit einem Sicherheitssaum von 2-3 cm in alle Richtungen. Der kleinste Abstand zwischen dem Implantat und den drunter liegenden Rippen sollte 5 mm nicht unterschreiten, der kleinste Abstand zwischen dem Implantat und der Haut sollte 5-7 mm nicht unterschreiten, um der Bildung von Teleangiectasien vorzubeugen. Das durch die Referenzisodose umschlossene Volumen (PTV, kalkuliert analog Paris-System, siehe Protokoll für Details) wird durch die Größe des Tumors und durch die Größe der in-sano resezierten Sicherheitssäume beeinflusst – zumeist resultiert ein Volumen von 40-120 cm<sup>3</sup>. Ein höheres Volumen (> 120 cm<sup>3</sup>) sollte nur in ausgewählten Fällen vorkommen und muss schlüssig begründet werden können. Die Dosisverteilung wird als ausreichend homogen betrachtet wenn die DNR (Dose Non-Uniformity Ratio) < 0,35, bevorzugt < 0,30, ist.

Die folgenden Dosiskonzepte (Referenzdosis) werden als studienkonform angeboten:

- HDR: 32.0 Gy/8 Fraktionen (8 x 4 Gy, 2 x täglich) oder 30.3 Gy/7 Fraktionen (7 x 4.3 Gy)
- PDR: 0,60 - 0.80 Gy/Stunde bis 50 Gy (1 Puls/Stunde, 24 Stunden/Tag)

### **Konventionelle Ganz-Brust-Bestrahlung (EBI)**

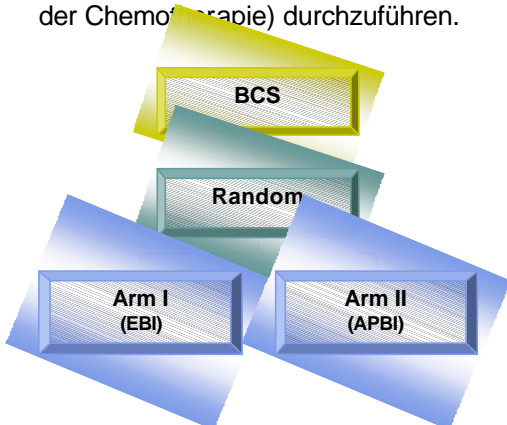
Alle Patientinnen, die in diesen Arm randomisiert wurden, sollen eine Gesamtdosis von 50,40 Gy bzw. 50 Gy auf die gesamte Brust in 28 bzw. 25 Fraktionen (Einzelfraktionsdosis 1,8 Gy bzw. 2,0 Gy). Unmittelbar anschließend erhalten sie einen kleinvolumigen Boost mit individuell angepassten schnellen Elektronen auf das Tumorbett (10 Gy in 2 Gy Fraktionen, 5 Fraktionen).

Die Strahlenbehandlung erfolgt mit täglich gleichen Fraktionsdosen mit Standard-Photon-Tangentenfeldern und Elektronen-Boost-Feldern von Montag bis Freitag für die Dauer von 6-7 Wochen.

*Hinweis: In diesem Arm ist ein interstitieller Boost nicht erlaubt!*

## **BEHANDLUNGSABLAUF**

Das Intervall zwischen dem letzten definitiven chirurgischen Eingriff im Rahmen der brusterhaltenden Operation (BCS) und dem Beginn der jeweiligen Strahlentherapie (EBI oder APBI) beträgt maximal 12 Wochen (84 Tage). Wenn eine adjuvante Chemotherapie geplant ist, kann die Strahlenbehandlung (EBI oder APBI) auch vorher erfolgen (innerhalb von maximal 12 Wochen nach BCS). Die Strahlenbehandlung (APBI) kann auch im Intervall zwischen zwei Chemotherapiezyklen erfolgen. Es ist ebenso zulässig, die Strahlenbehandlung schnellstmöglich nach Beendigung lokaler Chemotherapieprotokolle (auch 12 Wochen nach BCS, jedoch spätestens 4 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie) durchzuführen.



## **STUDIENLEITUNG**

- Klinik für Strahlentherapie, Abteilung für operative Strahlentherapie, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland. (Studienleitung: Prof.Dr.med.V. Strnad, Studienkoordinator: Dr.med.O.J. Ott).
- National Institute of Oncology Budapest, Hungary. (Studienleitung: Dr.med.C. Polgar)

## **PARTIZIPIERENDE STUDIENZENTREN**

### **Belgien**

- Abteilung für Radioonkologie, Universitätsklinik Gasthuisberg, Leuven, Begien. (Studienarzt: Prof.Dr.med. E. Van Limbergen).

### **Deutschland**

- Klinik für Strahlentherapie, Abteilung für operative Brachytherapie, Universitätsklinik Erlangen, Deutschland. (Studienleitung: Prof.Dr.med.V. Strnad, Studienkoordinator: Dr.med.O.J. Ott).
- Klinik für Strahlentherapie, Abteilung für operative Brachytherapie, Universitätsklinik Leipzig, Deutschland. (Studienarzt: Priv.Doz.Dr.med.G. Hildebrandt).

### **Österreich**

- Abteilung für Strahlentherapie und Strahlenbiologie, Universitätsklinik AKU Wien, Österreich. (Studienarzt: Prof.Dr.med.R. Pötter).

### **Polen**

- Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie, Kierownik Zakładu Brachterapii, Warschau, Polen. (Studienarzt: Dr.J. Lyczek).

### **Spanien**

- Catalan Institut of Oncology, Department of Radiation Oncology, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spanien. (Studienarzt: Prof.Dr.med.F. Guedea).
- Valencian Institut of Oncology, Department of Radiation Oncology, Valencia, Spanien. (Studienarzt: Prof.Dr.med.B. Báguena).

### **Ungarn**

- National Institute of Oncology Budapest, Hungary. (Studienleitung: Dr.med.C. Polgar).