

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Adjuvante Strahlentherapie

Adjuvante Radiotherapie (RT)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002 – 2023:**
**Blohmer / Budach / Friedrich / Friedrichs / Göhring / Huober / Janni /
Krug / Kühn / Möbus / Rody / Scharl / Schmidt / Seegenschmiedt /
Solbach / Souchon / Thomssen / Untch / Wenz**
- **Version 2024:**
Blohmer / Budach / Krug

Vorbemerkung

- **Diese Empfehlungen zur adjuvanten Strahlentherapie bei Brustkrebs basieren auf einer Konsensdiskussion zwischen Experten der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO).**
- **Für technische Details zur Durchführung der Strahlentherapie verweisen wir auf die entsprechenden aktualisierten Leitlinien der DEGRO.**

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Radiotherapie (RT) nach brusterhaltenden Operationen (BEO; invasive Karzinome)



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Bestrahlung der operierten Brust	1a	A	++
▪ Moderat hypofraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)	1a	A	++
▪ Ultra-hypofraktionierte RT (Gesamtdosis 26 Gy, d.h. 5 Fraktionen in einer Woche = 1 Fraktion/Tag bzw. 28,5 Gy, d.h. 5 Fraktionen in 5 Wochen = 1 Fraktion/Woche)	1b	B	+/-
▪ Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen)	1a	B	+
▪ Bei Lebenserwartung < 10 Jahre und pT1, pN0, R0, ER / PR positiv, HER2-negativ, endokriner adjuvanter Therapie (alle Faktoren) kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Risikos eines intramammären Rezidivs ohne Überlebensnachteil nach individueller Beratung auf die RT verzichtet werden.	1a	B	+

Randomized controlled trials of radiotherapy omission after breast-conserving surgery in early breast cancer

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Trial	N	Time-frame	Inclusion criteria	Follow up	Local recurrence (no RT)	Local recurrence (RT)	Hazard ratio
Toronto-British Columbia	769	1992-2000	≥ 50 years, T1/2 N0 R0 (ink) 80% HR+	5 y 8 y	7.7% 17.6%	0.6% 3.5%	8.3
BASO-II	204	1992-2000	< 70 J., T1, G1 L0	5 y	0.8% p.a.	0.2% p.a.	7.34
CALGB 9343	636	1994-1999	≥ 70 years, T1 (98%) cN0 ER+ (97%), R0 (ink)	5 y 10 y	4% 8%	1% 2%	5.55
ABCSG-8A	831	1996-2004	Postmenopausal T ≤ 3 cm N0, G1/2, ER+ and/or PR+	5 y 10 y	5.1% 7.5%	0.4% 2.5%	10.2
PRIME II	1326	2003-2009	≥ 65 years, T ≤ 3 cm N0, ER+ and/or PR+, R0 (≥1 mm)	5 y 10 y	4.3% 9.8%	1.3% 0.9%	10.4

Prospective observational studies of radiotherapy omission incorporating tumor biology and MRI

Trial	N	Time-frame	Inclusion criteria	Follow up	Local recurrence (95%-CI)
LUMINA	500	2013-2017	≥ 55 years, pT1 pN0 R0 (≥1 mm) ER ≥1% PR ≥20% HER2 neg. Ki67 ≤ 13.25% (central lab)	5 y	2.3% (1.2-4.1%)
IDEA	200	2015-2018	50-69 years, pT1 pN0 R0 (≥2 mm) ER/PR pos. HER2 neg., Oncotype Dx RS ≤ 18	5 y	50-59 y. 3.3% 60-69 y. 3.6%
PROSPECT	201	2011-2019	≥50 years, unifocal cT1 cN0, no LVI, no EIC, R0 (≥2 mm), ER/PR pos. and/or HER2-pos., preoperative breast MRI	5 y	1.0% (-5.4%)

- Discussion:
 - Confidence intervals of local recurrence (LR) rates overlap with control arms of previous trials.
 - Uncontrolled trials with limited follow up.
 - CALGB 9343 and PRIME II showed a doubling LR rates after 10 years vs. 5 years in the control arms and an increasing benefit of radiotherapy with longer follow-up.
 - In PRIME II, low ER expression was associated with an increased LR rate in the control arm.
 - Compliance for endocrine therapy was higher than expected in clinical routine.

Boostbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

Oxford		
LoE	GR	AGO

- **Boost-RT des Tumorbettes (verbesserte lokale Kontrolle, kein Überlebensvorteil)**

■ Prämenopausal	1b	B	++
■ Postmenopausal, sofern > T1*, G3, HER2-positiv, tripel-negativ, EIC (mindestens 1 Faktor)	2b	B	+

- **Techniken**

■ Perkutan (Photonen, Elektronen) als sequentieller Boost	1a	A	++
■ Multikatheter-Brachytherapie	1a	A	++
■ Perkutan als simultan integrierter Boost (bei konventionell fraktionierter RT)	1b	B	+
■ Perkutan als simultan integrierter Boost (bei hypofraktionierter RT)	1b	B	+
■ Intraoperative Radiotherapie (als vorgezogener Boost)	2b	B	+

- **Intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts bei Indikation für Boostbestrahlung**

	2b	B	+
--	----	---	---

*kontinuierliche Variable bzgl. Rezidiv

EORTC 22881-10882: Boost vs no Boost (Endpoint: Ipsilateral Breast Recurrence)

@20 yrs (95% C.I.)	Boost (n = 2.661)	No boost (n = 2.657)	Hazard Ratio (95% C.I.)
<u>Overall Survival</u> (Δ = -1.4%)	59.7% (56.3–63.0)	61.1% (57.6–64.3)	HR 1.05 (0.92–1.19) n.s.
<u>Cumulative Risk of Ipsilateral Breast Tumour Recurrence</u>			
All patients	12.0% (9.8–14.4)	16.4% (14.1–18.8)	HR = 0.65 (0.52–0.81); p < 0.0001
≤ 40 years (Δ = 11.6%)	24.4% (14.9–33.8)	36.0% (25.8–46.2)	HR = 0.56 (0.34–0.92); p = 0.003
41–50 years (Δ = 5.9%)	13.5% (9.5–17.5)	19.4% (14.7–24.1%)	HR = 0.66 (0.45–0.98); p = 0.007
51–60 years (Δ = 2.96%)	10.3% (6.3–14.3)	13.2% (9.8–16.7)	HR = 0.69 (0.46–1.04); p = 0.020
> 60 years (Δ = 3.0%)	9.7% (5.0–14.4)	12.7% (7.4–18.0)	HR = 0.66 (0.42–1.04); p = 0.019

(Median F/U 17.2 y)

nach: Bartelink et al. Lancet Oncol 2015; 16: 47–56

EORTC 22881-10882: Boost vs. no Boost (Endpoint: Any First Recurrence)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

@15 yrs / 20 yrs (95% C.I.)	Boost (n = 2.661)		No boost (n = 2.657)	Hazard Ratio (95% C.I.)
<u>Overall Survival</u> (Δ = - 1.4%)	59.7% (56.3–63.0)		61.1% (57.6–64.3)	HR 1.05 (0.92–1.19) n.s.
<u>Cumulative Risk of Any First Recurrence</u>				
All patients ($\Delta \geq 4\%$)	@15y @20y	28.1% 32,8%	32.1% 38.7%	HR = 0.92 (0.81-1.04), n.s.
≤ 40 years ($\Delta > 6\%$)	@15y @20y	41.5% 49.5%	48.1% 56.8%	HR = 0.80 (0.56-1.15), n.s.
41–50 years	@15y @20y	34.0% 38.6%	35.6% 44.2%	HR = 0.91 (0.71-1.16), n.s.
51–60 years	@15y @20y	28.5% 34.7%	28.7% 36.2%	HR = 0.96 (0.76-1.21), n.s.
> 60 years	@15y @20y	27.4% 32.1%	29.1% 32.8%	HR = 0.94 (0.74-1.19), n.s.

(Median F/U 17.2 y)

acc. Bartelink et al. Lancet Oncol 2015; 16: 47–56. Suppl.

Moderate hypofractionation with simultaneous-integrated boost

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	RTOG 1005 (ASTRO 2022)	IMPORT-HIGH (Lancet 2023)
Patient number	2262	2617
Schedule Breast	40 Gy in 15 fx	36 Gy in 15 fx 40 Gy in 15 fx
Schedule Boost	48 Gy in 15 fx	48 Gy in 15 fx vs. 53 Gy in 15 fx
Ipsilateral in-breast recurrence at 5 years	HR 1.32 (0.8-2.1) → Non-inferiority for SIB	HR 1.04 (0.56-1.92) → Non-inferiority for 48 Gy (absolute diff.) HR 1.76 (1.01-3.04) → Inferiority for SIB 53 Gy (absolute + relat.)
Toxicity	Toxicity grade ≥ 3 (ROTG) p = 0.79	Any moderate / marked breast AE p = 0.041 for SIB 48 Gy vs. sequential boost (less toxicity with SIB) p = 0.823 for SIB 53 Gy vs. sequential boost

Teilbrustbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

Oxford
LoE GR AGO

- Nur bei pT1 pN0 R0 G1-2, HR+, nicht-lobulär, >50 J., kein extensives DCIS. Definition des Zielvolumens und praktische Durchführung siehe DEGRO practical guidelines.
- Postoperative Teilbrustbestrahlung
 - 3D-konformale Radiotherapie (15 x 2,67 Gy über 3 Wochen) 1b A ++
 - Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) (5 x 6 Gy über 1,5 Wochen) 1b A +
 - Interstitielle Multikatheter-Brachytherapie 1b A +
 - 3D-konformale Radiotherapie (10 x 3,85 Gy über 1 Woche) 1b A -
 - Intrakavitäre Ballontechnik 2b B -
- Intraoperative Radiotherapie
 - Als alleinige Radiotherapie-Maßnahme während der ersten Brust-OP (IORT 50 kV, IOERT)
 - > 50 Jahre 1b A +/-
 - > 70 Jahre 1b A +
- Intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts bei Indikation für Teilbrustbestrahlung 2b B +

Meta-analyses on partial-breast irradiation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Meta-analysis of 13 studies with 15,561 patients comparing partial breast irradiation (PBI) and whole-breast irradiation (WBI), median follow-up 8.6 years; Odds Ratio (95%-confidence interval)

	Overall	EBRT	EBRT/BT	BT	IORT	Absolute diff.
Local recurrence (primary site)	1.01 (0.65-1.59)	0.85 (0.52-1.39)	0.84 (0.56-1.27)	0.87 (0.25-3.02)	3.51 (1.36-9.11)	+0.02%
Local recurrence (elsewhere)	2.21 (1.53-3.20)	2.26 (1.12-4.55)	2.07 (1.31-3.27)	7.88 (0.42-146)	3.06 (0.1-91.59)	+0.64%

Meta-analysis of 11 studies with 15,438 patients comparing partial breast irradiation (PBI) and whole-breast irradiation (WBI); Hazard Ratio (95%-confidence interval)

	Overall	EBRT	EBRT/BT	BT	IORT	
Overall survival	1.02 (0.89-1.16)	1.06 (0.83-.37)	1.10 (0.90-1.35)	0.64 (0.36-.12)	0.95 (0.72-1.24)	

EBRT = external beam RT; BT = brachytherapy, IORT = intraoperative RT; EBRT/BT = both techniques were allowed on trial

Comparison of different techniques for partial breast irradiation

	Intraoperative radiotherapy	Multicatheter interstitial brachytherapy	External-beam radiotherapy
Advantages	<ul style="list-style-type: none"> • Shortest possible treatment time • Direct visualization of the tumor bed 	<ul style="list-style-type: none"> • High conformality • Longest available follow-up data 	<ul style="list-style-type: none"> • Broad availability • Reproducibility
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of complete knowledge of risk factors (e.g. margin status, lympho-vascular invasion) • Potentially increased risk of fibrosis with additional whole-breast irradiation • Availability limited to specialized centers • Prolongation of anesthesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Availability limited to specialized centers • Additional invasive procedure • Additional hospital stay • Risk of target miss due to lack of visibility of the tumor bed 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of target miss due to lack of visibility of the tumor bed • Larger irradiated volume due to intra- and interfractional motion

Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT)* der Thoraxwand – Indikation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ > 3 positive Lymphknoten	1a	A	++
▪ 1-3 positive Lymphknoten (hohes Risiko)	1a	A	+
▪ 1-3 positive Lymphknoten (niedriges Risiko*)	5	D	+/-
▪ 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	++
Die Indikationen zur PMRT und regionalen RT sind unabhängig von der adjuvanten systemischen Therapie	1a	A	
Inflammatorisches Karzinom: RT der Thoraxwand und der Lymphabflussregionen	2c	B	++

* Zur Definition „niedriges Risiko“ siehe nächste Folie Indikation zur Brustwandbestrahlung (PMRT)

Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT) der Thoraxwand* – Fraktionierung

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Moderat hypofraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> Nach Brustrekonstruktion 	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> Ultra-hypofraktionierte RT (Gesamtdosis 26 Gy, d.h. 5 Fraktionen in einer Woche = 1 Fraktion/Tag bzw. 28,5 Gy, d.h. 5 Fraktionen in 5 Wochen = 1 Fraktion/Woche) 	1b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) 	1a	B	+

* Zur Fraktionierung bei Bestrahlung der Lymphabflusswege siehe Folie „Fraktionierung der Radiotherapie lokoregionärer Lymphabflussregionen“.

Radiotherapy of the Chest Wall After Mastectomy (PMRT) in Case of 1-3 Axillary Lymph Node Metastases

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

PMRT
can be omitted
LoE 3b B AGO +

**ER pos, G1, HER2 neg, pT1
(at least 3 criteria present)**

Kyndi et al. 2009

PMRT
to be discussed
LoE 3b B AGO +/-

Patients, who
don't fulfill
the mentioned
criteria for
high or low
risk

PMRT
recommended
LoE 3b B AGO +

≥ 45 y. AND > 25% pos. ax. Lnn in case of
axillary dissection OR
<45 y. AND (ER neg. OR >25% pos. ax. Lnn in case
of axillary dissection OR medial tumor location)

Truong et al. 2005

< 40 y. OR
HER2 pos. OR
lymphovascular invasion

Shen H et al. 2015

G3 OR
lymphovascular invasion OR
triple negative

Different publications

**Comment: In case of an indication for radiotherapy of regional lymph nodes,
radiotherapy of the chest wall should also be administered**

Boost bei PMRT

Oxford

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

2a	B	
----	---	--

- Eine Boost-Bestrahlung der Thoraxwand hat keinen Einfluss auf das brustkrebsspezifische und Gesamtüberleben
- Eine Boost-Bestrahlung der Thoraxwand sollte nur bei nachgewiesener R1 / R2-Situation ohne Möglichkeit einer Nachresektion erfolgen
- Reicht der Tumor nach Mastektomie (unter Mitnahme der Pectoralisfaszie) an den pectoralen Absetzungsrand heran und ist ein faszienüberschreitendes Tumorwachstum klinisch nicht zu erkennen, ist von einer R0-Situation auszugehen. Eine Boostbestrahlung ist nicht erforderlich

5	D	++
---	---	----

5	D	++
---	---	----

Radiotherapie der Axilla bei Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten** ohne axilläre Dissektion



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
BET und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ erfüllt			
<ul style="list-style-type: none"> Radiotherapie der Brust unter Einschluss von Level 1 + 2 bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris (PTV) 	2b	B	+*
BET und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ <u>nicht</u> erfüllt			
<ul style="list-style-type: none"> Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS) 	1b	B	++*
Nach ME, RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ <u>nicht</u> erfüllt oder ME und RT der Thoraxwand <u>nicht</u> geplant			
<ul style="list-style-type: none"> Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS) 	1b	B	++
<u>≥ 3 pos. SLN</u>			
<ul style="list-style-type: none"> Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS) 	1b	B	+

* Studienteilnahme empfohlen

** Makrometastasen

+ < T3, keine palpablen LK, R0, 1-2 befallene SN, keine NACT

Zusätzliche RT der Axilla nach primärer Operation

(bei Indikation zur Radiotherapie der Mamma/Brustwand¹ +/- supra- /
infraklavikulärer und parasternaler RT²)

Erweiterung des PTV (planning target volume) zur Erfassung von Level I-II³

Oxford

LoE

GR

AGO

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

pN-Status			
pN0(sn) / pN1mic(sn)	1b	B	--
pN0/+ nach ALND	1a	A	--
pN+(sn) analog ACOSOG Z0011 (keine ALND)	2b	B	+
pN+(sn) nicht analog ACOSOG Z0011 → gemäß AMAROS-Studie⁴ (ALND nicht erfolgt)	1b	B	++
Ausgedehnte perinodale Fettgewebsinfiltration in der Axilla	2b	B	+
Axillärer Resttumor nach ALND	5	D	++

www.ago-online.de

¹Eine inzidentelle Dosisbelastung in Teilen von Level I/II ist technisch nicht zu umgehen. ²Die Indikation für eine RT der SCG/ICG und der IMC ist separat zu prüfen. ³Bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris. ⁴ < T3, keine palpablen LK, R0, 1-2 befallene SN, RT immer in Kombination mit supra- und infraklavikulärer RT

Zusätzliche RT der Axilla nach neoadjuvanter Chemotherapie

(bei Indikation zur Radiotherapie der Mamma/Brustwand¹ +/- supra- /
infraklavikulärer und parasternaler RT²)

Erweiterung des PTV (planning target volume) zur Erfassung von Level I-II³

Oxford

LoE

GR

AGO

N-Status prä/post NACT	pN-Status			
cN0 / ycN0	ypN0(sn)	5	D	-
cN0 / ycN0	ypN1mic(sn) / ypN+(sn) (keine ALND erfolgt)	5	D	+ ⁴
cN+ _{CNB} / ycN0	ypN0 / ypN0(i+) (sn/TAD)	5	D	+/- ⁴
cN+ _{CNB} / ycN0	ypN1mic(sn/TAD) / ypN+(sn/TAD) (keine ALND erfolgt)	5	D	+ ⁴
cN0/cN+	ypN0/+ nach ALND	2b	B	-
cN0/cN+	ypN+ mit ausgedehnter perinodaler Fettgewebsinfiltration in der Axilla	2b	B	+
cN0/cN+	ypN+ mit axillärem Resttumor nach ALND	5	D	++

¹ Eine inzidentelle Dosisbelastung in Teilen von Level I/II ist technisch nicht zu umgehen. ²Die Indikation für eine RT der SCG/ICG und der IMC ist separat zu prüfen. ³Bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris. ⁴Studienteilnahme empfohlen.



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Impact of axillary soft tissue involvement on regional recurrence

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Naoum et al. J Clin Oncol 2023 Nov 15;JCO2301009. doi: 10.1200/JCO.23.01009.

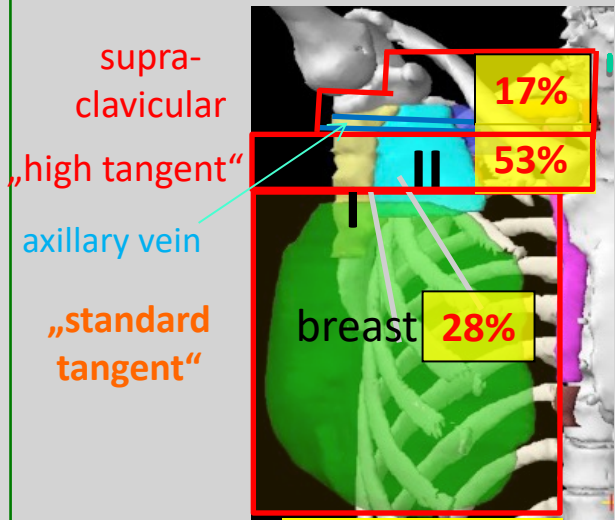
- Retrospective single center analysis, 2162 pat. with node-positive breast cancer treated 2000-2020.
- Analysis according to extracapsular extension (ECE) and axillary soft tissue involvement (AXT).
 - No ECE or AXT in 57.7%
 - ECE only in 24.9%
 - AXT only in 2.6%
 - ECE and AXT in 13.9%
- On multivariate analysis, AXT was significantly associated with distant failure (HR 1.61, $p < 0.001$), locoregional failure (HR 2.31, $p < 0.001$) and axillary failure (HR 3.33, $p = 0.003$).
- Regional nodal irradiation improved locoregional control in patients with ECT and/or AXT (HR 0.5, $p = 0.03$). Delivering a dose of < 50 Gy with conventional fractionation was associated with a higher risk of axillary failure.
- AXT was also associated with distant failure, locoregional failure and axillary failure in patients that underwent neoadjuvant chemotherapy.

Dose in the Axillary LN-levels I + II using different RT-Techniques

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

ACOSOG Z0011 Trial
45% micrometast. in the exp. arm



2% no RT

RT-volume
% of patients

AMAROS

LN level 1	mean dose*	encompassed volume**
AMAROS	> 95%	> 95%
high tangent	86%	79%
standard tangent	66%	51%
IMRT ⁺	29%	1%
LN-level 2		
AMAROS	> 95%	> 95%
high tangent	71%	51%
standard tangent	44%	26%
IMRT ⁺	7%	0%

* in relation to the prescribed dose in the breast
 ** % volume receiving the prescribed dose
 + Lee et al. Medicine 2016 (3)

Data from 228/856 pat.

Jagsi (2): “The results of Z0011 should not be extrapolated to patients who receive RT using partial-breast or prone techniques, in which substantially less of the axilla is included”

Radiotherapie (RT) der lokoregionären Lymphabflussregionen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Oxford

LoE GR AGO

RT der supra- / infraklavikulären und Mammaria interna Lymphabflussregion

- | | | | |
|--|----|---|----|
| ▪ ≥ 4 befallene axilläre Lymphknoten ¹ | 1a | A | ++ |
| ▪ 1–3 befallene axilläre Lymphknoten ¹
- zentralem oder medialem Sitz
- HR-negativ | 1a | A | + |
| ▪ pN0 und prämenopausal bei zentralem oder medialem Sitz
und G3 und HR-negativ | 1a | B | + |
| ▪ klinischer Befall in den oben genannten Regionen | 2b | B | + |
| ▪ Für Mammaria interna: Bei linksseitigem Tumorsitz und erhöhtem
kardialem Risiko oder simultaner Gabe von HER2-zielgerichteter
Therapie | 2b | A | - |

¹ gilt nicht für Mikrometastasen

Regional nodal irradiation: EBCTCG-metaanalysis 2023

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	EBCTCG-metaanalysis („newer trials“, recruitment 1989 onwards)	
Patient number	12,167	
Median FU	13.7 years	
Design	7 randomized controlled trials and 1 national prospective cohort study	
Target volume	92% in the experimental arm had internal mammary irradiation	
Results	Absolute reduction at 15 years	Relative reduction
Any recurrence	2.6%	RR 0.88 (95%-CI 0.81-0.95)
pN0	2.3%	
pN1-3	2.9%	
pN4+	4.3%	
Breast-cancer mortality	3.0%	RR 0.87 (95%-CI 0.80-0.94)
pN0	1.6%	
pN1-3	2.7%	
pN4+	4.5%	
Mortality w/o recurrence	-3.0%	RR 0.90 (95%-CI 0.84-0.96)
Any death	-3.0%	RR 0.90 (95%-CI 0.84-0.96)

Fraktionierung der Radiotherapie lokoregionärer Lymphabflussregionen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25–28 Fraktionen in ca. 5–6 Wochen)**
- **Moderat hypofraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 40–43,5 Gy in ca. 15–16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)**
- **Ultra-hypofraktionierte RT (Gesamtdosis 26 Gy, d.h. 5 Fraktionen in einer Woche = 1 Fraktion/Tag)**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
1a	A	++	
1b	B	+	
2b	B	-	

Hypofractionated regional nodal irradiation

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	START-P/A/B subgroups	Wang et al.	DBCG Skagen 1 (Abstract)	HypoG-01
Patient number	864	820	2963	1265
Fractionation	39-42.9 Gy in 13-15 fx	43.5 Gy in 15 Fx	40 Gy in 15 Fx	40 Gy in 15 Fx
Median FU	10 years	58.5 months	3 years	3 years
Primary endpoint	Late normal tissue effects	Locoregional recurrence	Lymphedema at 3 years	Lymphedema at 3 years
Statistical design	Retrospective analysis	Non-inferiority	Non-inferiority	Non-inferiority
Results	No statistically significant differences for LRR or late normal tissue effects	Non-inferiority for LRR (primary analysis)	No increased risk of lymphedema or LRR (primary analysis)	Non-inferiority for lymphedema Superiority for LRR, DDFS, OS

Radiotherapie nach NACT

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT-BET	PMRT	RT-LAW*	Oxford	
		AGO	AGO	AGO	LoE	GR
Lokal fortgeschritten	pCR / keine pCR	++	++	++	1a/1a/1a	A/A/A
cT1-3 cN1**	ypT+ ypN0	++	+	+/- ¹	1a/1b/1b	A/B/B
cT1-3 cN1**	ypT0/is ypN0	++	+/- ¹	+/- ¹	1a/1b/1b	A/B/B
cT1-3 cN0 / cN1** (Sonogr. obligat)	ypN+ o. ypT3/4	++	+	+	1a/2b/2b	A/B/B
cT1-3 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT0/is ypN0	++	-	-	1a/2b/2b	A/B/B
cT1-3 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT1-2 ypN0	++	-	-	1a/2b/2b	A/B/B

Lokal fortgeschritten: T4 oder cN2-N3

¹ Kriterien für hohes Rezidivrisiko bzw. Benefit der lokoregionären Radiotherapie:

- Zentraler Tumorsitz, HR-negativ, prämenopausal, non-pCR in der Brust, residuelle Mikrometastasierung in den axillären Lymphknoten, cT3

* bzgl. Erfassung von Axilla-Level I/II s. Folien „Zusätzliche RT der Axilla nach primärer Operation“ / „Zusätzliche RT der Axilla nach neoadjuvanter Chemotherapie“. ** = durch Stanzbiopsie gesichert

Role of locoregional radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy

Mamounas et al. SABCS 2023 – GS02-07 (NSABP B-51/RTOG 1304)

- Prospective randomized controlled trial, 1641 pts., 2013-2020, median follow-up 59.5 months
- cT1-3 cN1 (FNA/CNB) → ypN0 (SLNB/ALND) after standard neoadjuvant chemotherapy
- Randomization:
 - BCS: RT breast vs. RT breast + regional nodal irradiation
 - Mastectomy: No RT vs. Post-mastectomy RT + regional nodal irradiation
- Primary endpoint: Invasive breast cancer recurrence-free interval
 - 80% power to detect 4.6% absolute reduction (HR 0.65) – superiority trial, 172 events
- Patient characteristics: 80% cT1-2, 58% BCS, 55% SLNB, 78% pCR in breast, 20% TNBC, 20% Lum
- Results:
 - No improvement in BCRFI (HR 0.88), isolated locoregional recurrence-free interval (HR 0.37), distant recurrence-free interval (HR 1.00), DFS (1.06) and OS (HR 1.12)
- Discussion:
 - Short follow-up (benefit of RNI appeared in EBCTCG-metaanalysis after 10-15 years)
 - Underpowered for primary analysis (109/172 planned events)
 - Trial should have been designed as a non-inferiority trial
 - Underrepresented subgroups: cT3, ypT+
 - Not applicable to: cT4 cN2-3

Simultane Applikation von systemischen Therapien mit adjuvanter lokoregionärer Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Trastuzumab / Pertuzumab***
- **T-DM1**
- **Tamoxifen**
- **Aromatasehemmer**
- **Checkpointinhibitoren**
- **Capecitabin****
- **CDK4/6-Inhibitoren*****
- **Olaparib******

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	1a	A	++
	1b	A	+
	2b	B	+
	2b	B	+
	2b	C	+
	2b	B	+
	4	C	+/-
	2b	C	+/-

* Bei HER2-positiven Tumoren und linksseitigem Tumorsitz sollte eine simultane parasternale RT vermieden werden.

** bei hypofraktionierter RT bis ca. 40 Gy, Dosisreduktion von Capecitabin erwägen, Pat. mit hohem Rezidivrisiko

*** In bisherigen Phase III-Studien (monarchE, PALLAS, Penelope-B) Gabe erst nach Abschluss der RT, in der Palliativsituation bisher kein Anhalt für deutlich erhöhte Toxizität

**** In bisherigen Phase III-Studien nur sequentielle Gabe

Interaktion zwischen Strahlentherapie und Rauchen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- Nach einer Strahlentherapie wegen Brustkrebs ist das Risiko für ein Lungenkarzinom für Raucher erhöht
- Patientinnen sollten über dieses Risiko informiert werden
- Es sollte empfohlen werden, nicht mehr zu rauchen

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	
		++
		++