

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Adjuvante Strahlentherapie

Adjuvante Radiotherapie (RT)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Versionen 2002 – 2021:**

**Blohmer / Budach / Friedrich / Friedrichs / Göhring / Huober / Janni /
Krug / Kühn / Möbus / Rody / Scharl / Seegenschmiedt / Souchon /
Thomssen / Untch / Wenz**

- **Version 2022:**

Budach / Krug / Kühn / Schmidt

Vorbemerkung

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **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.**

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



Oxford

LoE GR AGO

- | | 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 | ++ |
| ▪ Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) | 1a | B | + |
| ▪ Ultra-hypofraktionierte RT (Gesamtdosis 26 bzw. 28,5 Gy in 5 Fraktionen über 1 oder 5 Wochen) | 1b | B | +/- |
| ▪ Bei Lebenserwartung < 10 Jahre und pT1, pN0, R0, ER / PR positiv, HER2-negativ, endokriner adjuvanter Therapie (alle Faktoren) kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die RT verzichtet werden. | 1a | B | + |

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



FAST / FAST-Forward

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

 Guidelines Breast
 Version 2022.1D

	FAST	FAST Forward
Timeframe	2004-2007	2011-2014
Sample size	915	4096
Dosse / Fractionation	50 Gy / 2 Gy / 5 weeks 30 Gy / 6 Gy / 5 weeks 28,5 Gy / 5,7 Gy / 5 weeks	40 Gy / 2,67 Gy / 3 weeks 27 Gy / 5,4 Gy / 1 weeks 26 Gy / 5,2 Gy / 1 weeks
Median follow-up	119.8 months	71.5 months
Primary endpoint	change in photographic breast appearance	Ipsilateral breast tumor recurrence (non-inferiority margin 1,6 %)
Inclusion criteria	pT1-2 (< 3 cm) pN0 Age ≥ 50 years Breast conserving surgery No chemotherapy	pT1-3 pN0-1 Age ≥ 18 years Breast-conserving surgery or mastectomy Approx. 25% adj. chemotherapy
Boost	No	Approx. 25%, 5-8 x 2 Gy

www.ago-online.de

**FORSCHEN
 LEHREN
 HEILEN**

FAST / FAST-Forward

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

	FAST (10 year-data)			FAST Forward (5 year-data)		
	Dose	Frequency	Hazard ratio (95%-CI)	Dose	Frequency	Hazard ratio (95%-CI)
Ipsilateral in-breast recurrence	50 Gy	0.7%	-	40 Gy	2.1%	-
	30 Gy	1.4%	HR 1.36 (0.3-6.06)	27 Gy	1.7%	HR 0.86 (0.51-1.44)
	28.5 Gy	1.7%	HR 1.35 (0.3-6.05)	26 Gy	1.4%	HR 0.67 (0.38-1.16)
Moderate / marked normal tissue effects breast / chestwall	50 Gy	33.6%	-	40 Gy	26.8%	-
	30 Gy	50.4%	HR 1.79 (1.37-2.34)	27 Gy	35.1%	HR 1.41 (1.23-1.61)
	28.5 Gy	47.6%	HR 1.45 (1.10-1.91)	26 Gy	28.5%	HR 1.09 (0.95-1.27)

www.ago-online.de

BCS \geq 70 y < 4 cm cN0 : Tamoxifen vs. Tamoxifen + RT

Time:1994-1999, since 8/1996 only pT1cN0 ER / PR+ or unknown allowed

@10 yrs (95% C.I.)	Tamoxifen	Tamoxifen plus Radiotherapy	Hazard Ratio
Local recurrence-free ($\Delta = 8\%$)	90% (85%-93%)	98% (96%-99%)	HR = 0.18 (95% CI, 0.07 to 0.42; P < .001)
Mastectomy-free	96% (93% - 98%)	98% (96% - 99%)	HR = 0.50 (95% CI, 0.17 to 1.48; n.s.)
Distant metastasis-free	95% (91% - 97%)	95 % (92% - 97%)	HR = 1.20 (95% CI, 0.63 to 2.32; n.s)
Overall survival	66% (61% - 71%)	67% (62% - 72%)	HR = 0.95 (95% CI, 0.77 to 1.18; n.s.)

Hughes KE et al J Clin Oncol 2013; 31:2382-2387

Boostbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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)

2b B +/-

- Intraoperative Radiotherapie (als vorgezogener Boost)

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 2022.1D

@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.

Teilbrustbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

Oxford

LoE

GR

AGO

■ Intraoperative Radiotherapie (niedriges Risiko)*

■ Als alleinige Radiotherapie-Maßnahme während der ersten Brust-OP (IORT 50 kV, IOERT)

- > 50 Jahre
- > 70 Jahre

1b A +/-

1b A +

■ Postoperative Teilbrustbestrahlung (niedriges Risiko)*

- Interstitielle Multikatheter-Brachytherapie
- Intrakavitäre Ballontechnik
- Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) (5 x 6 Gy über 2 Wochen)
- 3D-konformale Radiotherapie (15 x 2,67 Gy über 3 Wochen)
- 3D-konformale Radiotherapie (10 x 3,8 Gy über 2 Wochen)
- 3D-konformale Radiotherapie (10 x 3,85 Gy über 1 Woche)

1b A +

2b B -

1b A +

1b A +

2b B +/-

1b A +/-

Definition des Zielvolumens und praktische Durchführung siehe DEGRO practical guidelines

* nur bei pT1 pN0 R0 G1-2, HR+, nicht-lobulär, > 50 J., kein extensives DCIS

Daten zur Teilbrustbestrahlung

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

NSABP B-39 / RTOG 0413 (Vicini FA et al. Lancet. 2019 Dec 14;394(10215):2155-2164.)

- Randomised phase III equivalence trial, 4216 pat., 2005-2013, DCIS or invasive carcinoma ≤ 3 cm, 0-3 involved lymph nodes, age > 18 y
- 50 Gy / 25 fr. +/- boost vs. APBI with
 - 38.5 Gy / 10 fr. in one week (external beam irradiation)
 - 34 Gy / 10 fr. in one week (Multicatheter- or Single lumen-Brachytherapy)
- **“We observed an HR of 1.22 with a 90% CI of 0.94–1.58, which did not meet the equivalence criteria and favoured whole-breast irradiation. The 10-year cumulative incidence of IBTR was 3.9% (95% CI 3.1–5.0) in the whole-breast irradiation group and 4.6% (3.7–5.7) in the APBI group for an absolute difference of 0.7%.”**
- **“Significantly more evaluable patients in the APBI group had recurrence-free interval events than patients in the whole-breast irradiation group (figure 3). The 10-year point estimate of recurrence-free interval for the whole breast irradiation group was 93.4% (95% CI 92.1–94.6), and in the APBI group it was 91.8% (90.4–93.0; figure 3)”.**
- **“Our findings support whole-breast irradiation but the absolute outcome difference compared with APBI is small, so partial breast irradiation might also be an acceptable treatment for some patients. “**

Daten zur Teilbrustbestrahlung

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

RAPID (Whelan TJ et al. Lancet. 2019 Dec 14;394(10215):2165-2172.)

- Randomised phase III non-inferiority trial, 2135 pat., 2006-2011, DCIS or invasive carcinoma ≤ 3 cm, pN0, age ≥ 40 y., no ILC
- 42.56 / 16 fr. or 50 Gy / 25 fr. +/- Boost vs. APBI 38.5 Gy / 10 fr. in one week (external beam irradiation)
- “In patients treated with **APBI**, the **5 year cumulative rate of IBTR was 2.3%** (95% CI 1.4–3.2) and the **8 year cumulative rate was 3.0%** (1.9–4.0). In patients treated with **whole breast irradiation**, the **5 year cumulative rate of IBTR was 1.7%** (0.9–2.5) and the **8 year cumulative rate was 2.8%** (1.8–3.9; figure 2). The HR for APBI versus whole breast irradiation was 1.27 (90% CI 0.84–1.91). Thus, **the upper bound of the estimated 90% CI did not exceed the non-inferiority margin of 2.02.**”
- “**Late radiation toxicity (grade ≥ 2 [...]) was more common in patients treated with APBI** (346 [32%] of 1070 patients) than whole breast irradiation (142 [13%] of 1065 patients; $p < 0.0001$). **Adverse cosmesis [...]** was more common in patients treated with APBI than in those treated by whole breast irradiation at 3 years (absolute difference, 11.3%, 95% CI 7.5–15.0), 5 years (16.5%, 12.5–20.4), and 7 years (17.7%, 12.9–22.3).”

Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT)* der Thoraxwand

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

	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)

Indikation zur Brustwandbestrahlung (PMRT) bei 1–3 axillären Lymphknotenmetastasen

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Auf PMRT
kann verzichtet werden
LoE 3b B AGO +

**ER pos, G1, HER2 neg, pT1 (wenn
mind. 3 der 4 Kriterien zutreffen)**

Kyndi et al. 2009

PMRT
zu diskutieren
LoE 3b B AGO +/-

Patientinnen,
für die die
genannten
Risikokriterien
(high-risk / low-
risk) nicht
zutreffen

PMRT
empfohlen
LoE 3b B AGO +

≥ 45 J. UND > 25% pos. ax. Lnn bei axillärer
Dissektion ODER
< 45 J. UND (ER neg. ODER >25% pos. ax. Lnn bei
axillärer Dissektion ODER medialer Tumorsitz)

Truong et al. 2005

< 40 J. ODER
HER2 pos. ODER
Lymphovaskuläre Invasion

Shen H et al. 2015

G3 ODER
Lymphovaskuläre Invasion oder
triple-negativ

Verschiedene Publikationen

**Anmerkung: „Besteht eine Indikation zur Bestrahlung der Lymphabflusswege
sollte auch eine Bestrahlung der Brustwand erfolgen.“**

Boost bei PMRT

Oxford

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

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

- Eine Boost-Bestrahlung der Thoraxwand hat keinen Einfluss auf das brustkrebspezifische 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 2022.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
BET und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ erfüllt	2b	B	+*
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiotherapie der Brust unter Einschluss von Level 1 + 2 bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris (PTV) 			
BET und ACOSOG Z0011-Kriterien⁺ <u>nicht</u> erfüllt	1b	B	++*
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS) 			
Nach ME, RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z011-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	++
≥ 3 pos. SLN			
<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, kein extrakapsuläres Wachstum, 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 2022.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
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	++
R2-Situation Axilla	5	D	++

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 ≤ cT3, cN0, keine NACT, 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



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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
pN ⁺ _{CNB} / ycN0	ypN0(sn/TAD)	5	D	+/- ⁴
pN ⁺ _{CNB} / ycN0	ypN1mic(sn/TAD) / ypN+(sn/TAD) (keine ALND erfolgt)	5	D	+ ⁴
cN0/cN+	ypN0/+ nach ALND	2b	B	-
	R2-Situation Axilla	5	D	++

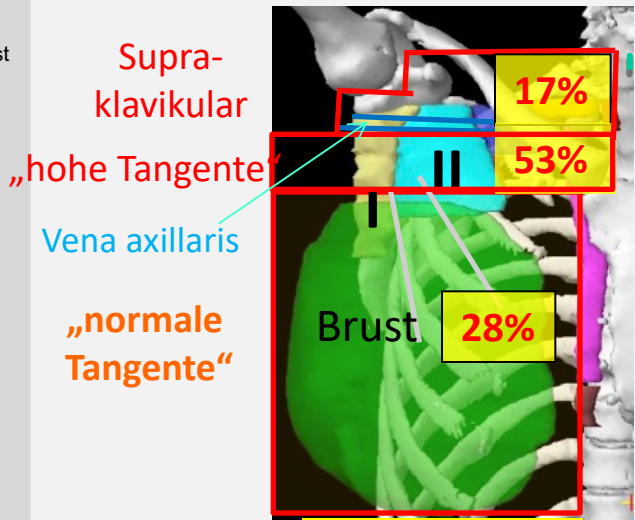
¹ Eine inzidentelle Dosisbelastung in Teilen von Level I/II ist technisch nicht zu umgehen. ²Die Indikation für eine RT der SCG/ICG und der IMC ist separat zu prüfen. ³Bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris. ⁴Studienteilnahme empfohlen.

Dosis in den axillären LK-Leveln I + II bei verschiedenen RT-Techniken

ACOSOG Z0011 Studie
45 % Mikrometastasen im exp. Arm

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D



2% keine RT

RT-Volumen
% der
Patientinnen

AMAROS

	mittlere LK Level 1 Dosis*	erfasstes Volumen**
AMAROS	> 95 %	> 95 %
hohe Tangente	86 %	79 %
normale Tangente	66 %	51 %
IMRT ⁺	29 %	1 %
LK-Level 2		
AMAROS	> 95 %	> 95 %
hohe Tangente	71 %	51 %
normale Tangente	44 %	26 %
IMRT ⁺	7 %	0 %

* bezogen auf die in der Brust verschriebenen Dosis
 ** mit der verschriebenen Dosis erfasstes Volumen
 + Lee et al. Medicine 2016 (3)

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) anderer Lokoregionärer Lymphabflussregionen (SCG / ICG)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Oxford

LoE GR AGO

RT der supra- / infraklavikulären Lymphregion

- | | | | |
|---|-----------|----------|------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 4 befallene axilläre Lymphknoten oder Befall im Level III oder der supra- / infraklavikulären Lymphknoten | 1b | A | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1–3 befallene axilläre Lymphknoten¹ bei <ul style="list-style-type: none"> - zentralem oder medialem Sitz und G2-3 oder ER / PR-negativ - prämenopausale Patientin und G2-3 oder ER / PR-negativ | 2a | B | + |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ pN0 und prämenopausal bei zentralen oder medialen Sitz und G2-3 und ER / PR-negativ | 2a | B | +/- |

¹ = gilt nicht für Mikrometastasen

Radiotherapie (RT) anderer Lokoregionärer Lymphabflussregionen (IMC)



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ pN0 und prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER / PR-negativ 	1b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1–3 befallene axilläre Lymphknoten¹ bei <ul style="list-style-type: none"> - zentralem oder medialem Sitz und G2-3 oder ER / PR-negativ - prämenopausale Patientin und G2-3 oder ER / PR-negativ 	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 4 befallene axilläre Lymphknoten bei 	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ befallene Mammaria interna Lymphknoten 	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ bei kardialem Risiko oder bei Gabe von Trastuzumab 	2b	A	--

Mammaria interna Lymphknotenregion (IMC)

- **pN0 und prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER / PR-negativ**
- **1–3 befallene axilläre Lymphknoten¹ bei**
 - zentralem oder medialem Sitz und G2-3 oder ER / PR-negativ
 - prämenopausale Patientin und G2-3 oder ER / PR-negativ
- **≥ 4 befallene axilläre Lymphknoten bei**
- **befallene Mammaria interna Lymphknoten**
- **bei kardialem Risiko oder bei Gabe von Trastuzumab**

¹ gilt nicht für Mikrometastasen

Fraktionierung der Radiotherapie lokoregionärer Lymphabflussregionen

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **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)**

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

Hypofraktionierte Radiotherapie der Thoraxwand und Lymphabflusswege

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Wang et al. Lancet Oncol. 2019 Mar;20(3):352-360.

- Randomised phase III non-inferiority trial, 820 pat., 2008-2016, T3/4 and / or ≥ 4 involved lymph nodes, 50 Gy / 25 fr. vs. 43.5 Gy / 15 fr.
- 98% 2D-planned radiotherapy, no treatment of the internal mammary lymph nodes
- “The 5-year cumulative incidence of locoregional recurrence was 8.3% (90% CI 5.8–10.7) in the hypo- fractionated radiotherapy group compared with 8.1% (90% CI 5.4–10.6) in the conventional fractionated radiotherapy group (absolute difference 0.2%, 90% CI –3.0 to 2.6; HR 1.10, 90% CI 0.72 to 1.69; figure 2).
- “In conclusion, this study provides high-level evidence for the clinical use of hypofractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer. It can be recommended in clinical practice to patients who do not plan breast reconstruction and will not receive internal mammary node irradiation.”

Multivariate Analysis of Overall Survival: Effect of Radiotherapy of the Internal Mammaria Lymph Nodes

(median follow-up 10.9 yrs)

Adjuvant treatment	n*	Hazard ratio (95% CI)
No adjuvant reported	625	0.91 (0.59 - 1.39)
Chemotherapy	954	1.05 (0.84 - 1.32)
Endocrine therapy	1185	0.82 (0.63 - 1.06)
Both (endocrine th. and chemotherapy)	1200	0.72 (0.55 - 0.94)
Total	4004	0.88 (0.76 - 1.01)

* missing data on 40 patients

Poortmans et al. ECCO Amsterdam 2013

Radiotherapie nach NACT

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT-BET	PMRT	RT-LAW*
Lokal fortgeschritten	pCR / keine pCR	Ja	ja	ja
cT1/2 cN1+**	ypT1+ o. ypN1+ (keine pCR)	ja	ja	ja
cT1/2 cN1+**	ypT0/is ypN0	ja	Risikofälle ¹	
cT1/2 cN0 (Sonogr. obligat)	ypN+ o. ypT3/4	ja	ja	ja
cT1/2 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT0/is ypN0	ja	nein	nein

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

Lokal fortgeschritten: T3-4 oder cN2-N3

¹ Kriterien für hohes Rezidivrisiko:

- pN0 prämenopausal hohes Risiko: zentraler oder medialer Sitz, und (G2-3 und ER / PR-negativ)
- prätherapeutisch pN1a/ cN+* hohes Risiko: zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER / PR-negativ) oder prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PR-negativ)

* 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



Molekulare Prädiktion für die Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Ergebnisse von Genexpressionsprofilen sollen nicht für die Indikationsstellung der Radiotherapie herangezogen werden**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++

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 2022.1D

- **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 sollte eine simultane parasternale RT generell vermieden werden; keine simultane Trastuzumab- / Pertuzumabtherapie bei parasternaler RT.

** 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

Simultane Gabe von Capecitabin zur Lokoregionären Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Woodward et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 15;99(4):777-783

- Prospective phase trial, 32 pat. with LABC, sim. def. / neoadj. chemoradiotherapy, median total dose 66 Gy
- “The first 9 patients analyzed [...] received CAP 825 mg/m² twice daily continuously beginning on the first day of RT. **Because of observed excess grade 3 toxicity the protocol was amended,** and subsequent patients received CAP only on RT days (5 days per week).”
- “Noncontinuous CAP dosing was much better tolerated than continuous dosing. **Thirteen of 26 patients (50%) had grade ≥ 3 and higher treatment-related dermatologic toxicity.** “

Alhanafy et al. Menoufia Medical Journal 2015, 28:325-332

- Randomised phase II-trial, 100 pat., adj. radiotherapy 40 Gy / 15 fr. +/- CAP 825 mg/m² Mo-Fr, LABC
- “ [...] **concurrent capecitabine was feasible with a high percent of patients (96%),** [...] only two out of 50 (4%) patients had capecitabine dose modification ...”.
- “**All early toxicities were GI/GII.** Radiation dermatitis had a peak incidence in the last few fractions of the radiation therapy and the week after radiotherapy; no treatment interruption was needed and the incidence was close in both groups”.
- Radiation dermatitis grade I 14% vs. 18%; grade 2 4% vs. 4%

Interaktion zwischen Strahlentherapie und Rauchen

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- 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	
		++
		++