

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Adjuvante Strahlentherapie

Adjuvante Radiotherapie (RT)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Versionen 2002 – 2022:**
**Blohmer / Budach / Friedrich / Friedrichs / Göhring / Huober / Janni /
Krug / Kühn / Möbus / Rody / Scharl / Schmidt / Seegenschmiedt /
Souchon / Thomssen / Untch / Wenz**
- **Version 2023:**
Budach / Krug / Solbach

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 2023.1D

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 2023.1D

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 Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die RT verzichtet werden.	1a	B	+



FAST / FAST-Forward

	FAST	FAST Forward
Timeframe	2004-2007	2011-2014
Sample size	915	4096
Dose / 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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

	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

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

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 2023.1D

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%	5.2

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**

■ Perkutän (Photonen, Elektronen) als sequentieller Boost	1a	A	++
■ Multikatheter-Brachytherapie	1a	A	++
■ Perkutän als simultan integrierter Boost (bei konventionell fraktionierter RT)	1b	B	+
■ Perkutän als simultan integrierter Boost (bei hypofraktionierter RT)	1b ^a	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)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

@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 2023.1D

@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 2023.1D

	RTOG 1005 (ASTRO 2022)	IMPORT-HIGH (ESTRO 2021)
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

Techniken der Teilbrustbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom



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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Intraoperative Radiotherapie (niedriges Risiko)*			
■ Als alleinige Radiotherapie-Maßnahme während der ersten Brust-OP (IORT 50 kV, IOERT)			
■ > 50 Jahre	1b	A	+/-
■ > 70 Jahre	1b	A	+
■ Postoperative Teilbrustbestrahlung (niedriges Risiko)*			
■ Interstitielle Multikatheter-Brachytherapie	1b	A	+
■ Intrakavitäre Ballontechnik	2b	B	-
■ Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) (5 x 6 Gy über 1,5 Wochen)	1b	A	+
■ 3D-konformale Radiotherapie (15 x 2,67 Gy über 3 Wochen)	1b	A	++
■ 3D-konformale Radiotherapie (10 x 3,8-4 Gy über 2 Wochen)	2b	B	+/-
■ 3D-konformale Radiotherapie (10 x 3,85 Gy über 1 Woche)	1b	A	+/-
■ Intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts bei Indikation für Teilbrustbestrahlung	2b	B	+

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

Meta-analyses on partial-breast irradiation

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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



© AGO e. V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2023.1D

	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 2023.1D

	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 2023.1D

	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 2023.1D

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 2023.1D

	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 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 2023.1D

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	++
R2-Situation Axilla	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(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	-
	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.



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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

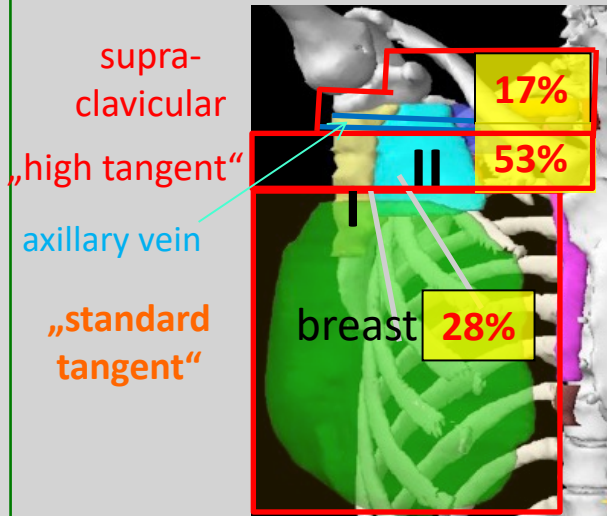
**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

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

ACOSOG Z0011 Trial

45% micrometast. in the exp. arm

RT-volume
% of patients



AMAROS

2% no RT

Data from 228/856 pat.

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)

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 2023.1D

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 HR-negativ - prämenopausale Patientin und G2-3 oder HR-negativ | 2a | B | + |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ pN0 und prämenopausal bei zentralen oder medialen Sitz und G2-3 und HR-negativ | 2a | B | +/- |

¹ gilt nicht für Mikrometastasen

Radiotherapie (RT) anderer Lokoregionärer Lymphabflussregionen (IMC)



Oxford

LoE GR AGO

Mammaria interna Lymphknotenregion (IMC)

<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 - HR-negativ 	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 4 befallene axilläre Lymphknoten 	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ befallene Mammaria interna Lymphknoten 	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei linksseitigem Tumorsitz und erhöhtem kardialem Risiko oder simultaner Gabe von HER2-zielgerichteter Therapie 	2b	A	-

¹ gilt nicht für Mikrometastasen

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Radiotherapy to the internal mammary nodes

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	DBCG-IMN	KROG 15-03	
Patient number	3089	735	
Timeframe	2003-2007	2008-2013	
Median FU	14.8 years	8.3 years	
Design	Prospective cohort study, right-sided treated with IMNI, left-sided without IMNI. All received SCV-RT.	Randomized controlled trial All received SCV-RT, randomization to +/- IMNI.	
Inclusion criteria	N+, no NACT	N+, ALND with ≥8 lymph nodes, no NACT	
Stratification	All patients	Medial/central	lateral
Distant recurrence	HR 0.88 (0.78-0.99)	HR 0.44 (0.23-0.85)	HR 1.07 (0.68-1.68)
Breast-cancer mortality	HR 0.88 (0.78-1.00)	HR 0.41 (0.17-0.99)	0.91 (0.53-1.57)
Overall survival	HR 0.86 (.77-0.96)	HR 0.51 (0.24-1.11)	1.07 (0.64-1.77)
Subgroup analysis	No benefit in 1-3 LN+ with lateral tumor, larger benefit with N2-3	Benefit for ER/PR-negative tumors (p-interaction = 0.03)	

Fraktionierung der Radiotherapie lokoregionärer Lymphabflussregionen

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **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 ^a	B	+
2b	B	-

Hypofractionated regional nodal irradiation



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

 Guidelines Breast
 Version 2023.1D

	START-P/A/B subgroups	Wang et al.	DBCG Skagen 1 (Abstract)	FAST-Forward Nodal substudy (Abstract)
Patient number	864	820	2963	469
Fractionation	39-42.9 Gy in 13-15 fx	43.5 Gy in 15 Fx	40 Gy in 15 Fx	26 Gy / 27 Gy in 5 Fx
Median FU	10 years	58.5 months	3 years	?
Primary endpoint	Late normal tissue effects	Locoregional recurrence	Lymphedema at 3 years	Arm/hand swelling at 5 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)	No increased risk of late normal tissue effects (preliminary data at 2-3 years)

Radiotherapie nach NACT

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT-BET	PMRT	RT-LAW*	Oxford		
					AGO	LoE	GR
Lokal fortgeschritten	pCR / keine pCR	Ja	ja	ja	++/+/+	1a/1a/1a	A/A/A
cT1/2 cN1+**	ypT1+ o. ypN1 + (keine pCR)	ja	ja	ja	++/+/+	1a/2b/2b	A/B/B
cT1/2 cN1+**	ypT0/is ypN0	ja	Risikofälle ¹		+ / + / +	2b/2b/2b	B/B/B
cT1/2 cN0 (Sonogr. obligat)	ypN+ o. ypT3/4	ja	ja	ja	+ / + / +	2b/2b/2b	B/B/B
cT1/2 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT0/is ypN0	ja	nein	nein	+ / - / -	2b/2b/2b	A/B/B
cT1/2 cN0 (Sonogr. obligat)	ypT1-2 ypN0	ja	nein	nein	+ / - / -	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 2023.1D

- **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 2023.1D

- **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

Simultaneous Capecitabine with locoregional radiotherapy

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 2023.1D

- 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	
		++
		++