

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

## Adjuvante Strahlentherapie

# Adjuvante Radiotherapie (RT)

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

- **Versionen 2002 – 2024:**

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

- **Version 2025:**

**Budach / Krug / Thomssen**

# Vorbemerkung

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

- **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)



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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ <b>Bestrahlung der operierten Brust</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ <b>Moderat hypofraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ <b>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)</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen)</b>	<b>1a</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Bei Lebenserwartung &lt; 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.</b>	<b>1a</b>	<b>B</b>	<b>+</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 2025.1D

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) <b>ER ≥1% PR ≥20% HER2 neg. Ki67 ≤ 13.25% (central lab)</b>	5 y	2.3% (1.2-4.1%)
IDEA	200	2015-2018	50-69 years, pT1 pN0 R0 (≥2 mm) <b>ER/PR pos. HER2 neg., Oncotype Dx RS ≤ 18</b>	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., <b>preoperative breast MRI</b>	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**

■ 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	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 2025.1D

@20 yrs (95% C.I.)	Boost (n = 2.661)	No boost (n = 2.657)	Hazard Ratio (95% C.I.)
<u>Overall Survival</u> ( $\Delta$ = -1.4%)	59.7% (56.3–63.0)	61.1% (57.6–64.3)	HR 1.05 (0.92–1.19) n.s.
<b><u>Cumulative Risk of Ipsilateral Breast Tumour Recurrence</u></b>			
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 ( $\Delta$ = 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 ( $\Delta$ = 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 ( $\Delta$ = 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 ( $\Delta$ = 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 2025.1D

@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> ( $\Delta$ = - 1.4%)	59.7% (56.3–63.0)		61.1% (57.6–64.3)	HR 1.05 (0.92–1.19) n.s.
<b><u>Cumulative Risk of Any First Recurrence</u></b>				
All patients ( $\Delta \geq 4\%$ )	@15y @20y	28.1% 32,8%	32.1% 38.7%	HR = 0.92 (0.81-1.04), n.s.
$\leq 40$ 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 2025.1D

	RTOG 1005 (ASTRO 2022)	IMPORT-HIGH (Lancet 2023)	HYPOSIB (ASTRO 2024)
Patient number	2262	2617	2179
Schedule Breast	40 Gy in 15 fx	36 Gy in 15 fx 40 Gy in 15 fx	40 Gy in 16 fx
Schedule Boost	48 Gy in 15 fx	48 Gy in 15 fx	48 Gy in 16 fx
Primary endpoint	Ipsilateral in-breast recurrence HR 1.32 (0.8-2.1) → Non-inferiority for SIB	Ipsilateral in-breast recurrence HR 1.04 (0.56-1.92) → Non-inferiority for SIB	Disease-free survival HR 1.10 (0.78-1.54) → Non-inferiority for SIB
Toxicity	Toxicity grade $\geq 3$ (ROTG)  p = 0.79	Any moderate / marked breast AE p = 0.041 for SIB 48 Gy vs. sequential boost (less toxicity with SIB)	No significant difference for grade $\geq 2$ skin toxicity, fibrosis, teleangiectasia, nausea, hot flashes, pain

# Teilbrustbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom\*

Oxford

LoE GR AGO

- Geeignete Patientinnen: Alter  $\geq 50$  Jahre, Tumorgroße  $< 3$  cm, pN0, ER/PgR pos.\*\* , HER2 neg., G1-2\*\* , L0 R0, nicht-lobuläre Histologie, keine BRCA-Mutation bekannt
- 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 (50 kV, IOERT)
  - Als alleinige Radiotherapie-Maßnahme während der ersten Brust-OP 1a A +/-
- Intraoperative Clipmarkierung des Tumorbetts bei Indikation für Teilbrustbestrahlung 2b B +

\*Definition des Zielvolumens und praktische Durchführung siehe DEGRO practical guidelines.

\*\*Abweichung in Einzelfällen möglich, wenn einer der genannten Faktoren nicht erfüllt ist.

# Meta-analyses on partial-breast irradiation

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

## 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)	<b>3.51</b> <b>(1.36-9.11)</b>	+0.02%
Local recurrence (elsewhere)	<b>2.21</b> <b>(1.53-3.20)</b>	<b>2.26</b> <b>(1.12-4.55)</b>	<b>2.07</b> <b>(1.31-3.27)</b>	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

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

# Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT)\* der Thoraxwand – Indikation

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ <b>≥4 positive Lymphknoten</b>	1a	A	++
▪ <b>1-3 positive Lymphknoten (hohes Risiko)</b>	1a	A	+
▪ <b>1-3 positive Lymphknoten (niedriges Risiko*, ALND erfolgt)</b>	1b	B	-
▪ <b>1-3 positive Lymphknoten (niedriges Risiko*, keine ALND erfolgt)</b>	2a	B	+/-
▪ <b>T3/T4</b>	1a	A	++
▪ <b>pT3 pN0 R0 (ohne zusätzliche Risikofaktoren)</b>	1b	B	+/-
▪ <b>R0-Resektion nicht erreichbar (bei invasiven Tumoren)</b>	1a	A	++
<b>Die Indikationen zur PMRT und regionalen RT sind unabhängig von der adjuvanten systemischen Therapie</b>	1a	A	
<b>Inflammatorisches Karzinom: RT der Thoraxwand und der Lymphabflussregionen</b>	2c	B	++

\*Siehe Folie Indikation zur Brustwandbestrahlung (PMRT). Niedriges Risiko: pT1-2, 1-2 LK-Met., ER/PR pos., HER2 neg.

# SUPREMO: Post-mastectomy radiotherapy in intermediate risk breast cancer patients

## Kunkler et al. SABCS 2024

- Prospective randomized controlled trial, n = 1607
- Inclusion criteria:
  - T1-2 N1, T3 N0, T2 N0 if G3 and/or L1
  - Simple mastectomy, reconstruction allowed. If N1, ALND with  $\geq 8$  removed nodes was required. NACT was allowed (26 patients).
- Randomization to Post-Mastectomy Radiotherapy or no RT.
- Primary endpoint: overall survival (powered to demonstrate improvement by 7%, 609 events)
- Patient characteristics:
  - Median 55 years, 24% T2N0, 29% T1N1, 45% T2N1, <1% T3N0, 63% 1-2 LK, 21% HER2 pos., 11% TNBC
  - No data on systemic therapy and type of surgery.
- Results:
  - No improvement in OS (HR 1.04, 95%-CI 0.82-1.30, 295 events)
  - Significant reduction in Chest wall recurrence (HR 0.45, 95%-CI 0.2-0.99; 2.5 vs. 1.1%)
  - Trend towards reduced regional recurrence (HR 0.61, 95%-CI 0.36-1.03, 4.5 vs. 2.7%)
  - No improvement in metastasis-free survival or disease-free survival
- Limitations:
  - No subgroup analyses were presented.
  - Regional nodal irradiation was not prespecified.

# 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 2025.1D

PMRT  
not recommended  
**LoE 1b B AGO +**

pT1-2, 1-2 involved lymph nodes,  
axillary dissection, ER/PR pos.,  
HER2 neg.

According to Kunkler et al. 2024

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**

# Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT) der Thoraxwand\* – Fraktionierung

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

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

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

# RT-CHARM: Moderate hypofractionation in patients with breast reconstruction



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2025.1D

## Poppe et al. RT CHARM-trial (Alliance A221505), ASTRO 2024

- Prospective randomized controlled non-inferiority trial, n = 825
- Inclusion criteria: T1-3 N1-2, T3 N0, planned reconstruction within 18 months of radiotherapy
- Randomization to 25x2 Gy or 16x2.66 Gy.
- Primary endpoint: Reconstruction-associated complications at 2 years - non-inferiority was shown.
- Type of reconstruction was the most important predictor of complications (autologous vs. implant: OR 0.49; expander vs. immediate reconstruction OR 2.06)
- Locoregional recurrence 1.9 vs. 1.5% at 3 years.

Reconstruction-associated complications at 2 years			
	25x2 Gy	16x2.66 Gy	Absolute difference
All patients	12.2%	14.2%	+2.1%
Immediate	11.9%	10.3%	-1.6%
Delayed	12.3%	15.6%	+3.3%
Autologous	8.9%	8.5%	-0.4%
Implant	13.8%	17.1%	+3.3%

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# 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 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<b>BEO oder Mastektomie und SENOMAC-Kriterien** erfüllt</b>			
▪ Radiotherapie der Brust/Thoraxwand und Axilla (Level I-IV)	1b	B	+
▪ Radiotherapie der Brust/Thoraxwand unter Einschluss von Level 1 + 2 bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris (PTV)***	2b	B	+
<b>BEO oder Mastektomie und SENOMAC-Kriterien** <u>nicht</u> erfüllt</b>			
▪ Radiotherapie der Brust/Thoraxwand und Axilla (Level I-IV)	5	D	++
<b>Mastektomie und SENOMAC-Kriterien erfüllt, Radiotherapie der Thoraxwand nicht geplant</b>			
▪ Alleinige Radiotherapie der Axilla	5	D	+/-
<b>≥ 3 pos. SLN</b>			
▪ Radiotherapie der Axilla (Level I-IV analog AMAROS)	1b	B	+

\*Makrometastasen \*\* T1-T3, keine sonographisch suspekten LK (oder FNP/CNB neg.), 1-2 befallene SN, keine NACT

\*\*\*nur wenn ansonsten keine Indikation zur Bestrahlung des Lymphabflusses besteht (siehe Folie „RT der lokoregionären Lymphabflussregionen“)

# Radiotherapy target volumes in the SENOMAC-trial

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

- Collection of radiotherapy target volumes for patients in the ITT population (n = 2624 patients)
- Collection of dosimetric data for patients receiving radiotherapy in Denmark and Sweden (n = 1229, data available for 96% of those patients)

ITT population (N = 2624)	SLNB (n = 1371)	ALND (n = 1253)
No RT	3.8%	5.3%
Breast/CW only	6.2%	5.8%
Breast/CW + RNI	88.8%	87.4%
RNI only	1.1%	0.9%
Missing	0.1%	0.4%

RTQA population (N = 1176)	SLNB (n = 611)	ALND (n = 565)
Breast/CW	100%	100%
Level I (complete)	55%	31%
Level II-IV	97%	97%

## Zusätzliche RT der Axilla nach primärer Operation

(bei Indikation zur Radiotherapie der Mamma/Brustwand<sup>1</sup> +/- supra- /  
infraklavikulärer und parasternaler RT<sup>2</sup>)

Oxford

LoE

GR

AGO

pN-Status				
cN0 / pNx analog SOUND/INSEMA	Keine intentionelle RT der Axilla <sup>1</sup>	1b	B	-
pN0(sn) / pN1mic(sn)	Keine intentionelle RT der Axilla <sup>1</sup>	1b	B	--
pN0/+ nach ALND	Keine intentionelle RT der Axilla <sup>1</sup>	1a	A	--
pN+(sn) analog SENOMAC/AMAROS <sup>3</sup> (keine ALND)	Level I-IV	1b	B	+
pN+(sn) analog SENOMAC/AMAROS <sup>3</sup> (keine ALND)	Level I-II <sup>4</sup>	2b	B	+
pN+(sn) nicht analog SENOMAC/AMAROS <sup>3</sup> (keine ALND)	Level I-IV	5	D	++
Ausgedehnte perinodale Fettgewebsinfiltration in der Axilla	Level I-IV	2b	B	+
Axillärer Resttumor nach ALND	Level I-IV	5	D	++

<sup>1</sup>Eine inzidentelle Dosisbelastung in Teilen von Level I/II ist technisch nicht zu umgehen. <sup>2</sup>Die Indikation für eine RT der SCG/ICG und der IMC ist separat zu prüfen. <sup>3</sup> T1-T3, keine sonographisch suspekten LK (oder FNP/CNB neg.), 1-2 befallene SN, keine NACT <sup>4</sup>Bis 5 mm unterhalb der Vena axillaris. Nur wenn ansonsten keine Indikation zur Bestrahlung des Lymphabflusses besteht, siehe Folie „RT der lokoregionären Lymphabflussregionen“

## Zusätzliche RT der Axilla nach neoadjuvanter Chemotherapie

(bei Indikation zur Radiotherapie der Mamma/Brustwand<sup>1</sup> +/- supra- /  
infraklavikulärer und parasternaler RT<sup>2</sup>)

Erweiterung des PTV (planning target volume) zur Erfassung von Level I-II<sup>3</sup>

Oxford

LoE

GR

AGO

N-Status prä/post NACT	pN-Status			
cN0 / ycN0	ypN0(sn)	5	D	-
cN0 / ycN0	ypN1mi(sn) / ypN+(sn) (keine ALND erfolgt)	5	D	+ <sup>4</sup>
cN+ <sub>CNB</sub> / ycN0	ypN0 / ypN0(i+) (sn/TAD)	5	D	+/- <sup>4</sup>
cN+ <sub>CNB</sub> / ycN0	ypN1mi(sn/TAD) / ypN+(sn/TAD) (keine ALND erfolgt)	5	D	+ <sup>4</sup>
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	++

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



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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

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 2025.1D

**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.

# Radiotherapie (RT) der lokoregionären Lymphabflussregionen

Oxford

LoE GR AGO

## RT der supra- / infraklavikulären und Mammaria interna Lymphabflussregion

▪ $\geq 4$ befallene axilläre Lymphknoten <sup>1</sup>	1a	A	++
▪ 1–3 befallene axilläre Lymphknoten <sup>1</sup> - zentralem oder medialem Sitz oder - 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	-

<sup>1</sup> 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 2025.1D

	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 2025.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Moderat hypofraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 40–43,5 Gy in ca. 15–16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)</b></li> </ul>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Konventionell fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25–28 Fraktionen in ca. 5–6 Wochen)</b></li> </ul>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Ultra-hypofraktionierte RT (Gesamtdosis 26 Gy, d.h. 5 Fraktionen in einer Woche = 1 Fraktion/Tag)</b></li> </ul>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>-</b>

# Hypofractionated regional nodal irradiation

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

	START-P/A/B subgroups	Wang et al.	DBCG Skagen 1 (Abstract)	HypoG-01 (Abstract)
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	5 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

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

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	++	+	+/- <sup>1</sup>	1a/1b/1b	A/B/B
cT1-3 cN1**	ypT0/is ypN0	++	+/- <sup>1</sup>	+/- <sup>1</sup>	1a/1b/1b	A/B/B
cT1-3 cN0 / cN1** (Sonogr. obligat)	ypN+/ypN1mi 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

- <sup>1</sup> 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
  - Bei residuellen isolierten Tumorzellen individuelle Entscheidung, da keine Daten zur RT vorliegen.

# Role of locoregional radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

## 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 2025.1D

- **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 2025.1D

- 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	
		++
		++