

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Adjuvante Strahlentherapie

Adjuvante Radiotherapie (RT)

- **Versionen 2002 – 2017:**
**Blohmer / Budach / Friedrichs / Göhring / Janni / Kühn /
Möbus / Scharl / Seegenschmiedt / Souchon / Thomssen /
Untch / Wenz**
- **Version 2018:**
Budach / Huober / Kühn / Wenz

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 2014**

Guidelines and Opinions

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

St. Gallen 2015: Coates A, AnnOncol 2015;26:1533:

Two trials on hypofractionated radiotherapy to the conserved breast examined essentially similar regimens. **Hypofractionated regimens involving 15 or 16 fractions are now widely accepted as standard of care.**

St. Gallen 2015: Gnant M, Breast Care 2015;10:124:

With respect to **hypofractionated** breast irradiation after breast conserving surgery, the panel felt that this is **appropriate for patients aged 50+** without chemotherapy or axillary involvement (89% Yes, 2% No, 9% Abstain), but **also for patients younger than 50 years** (71% Yes, 2% No, 27% Abstain), with uncertainty about patients with prior chemotherapy or axillary lymph node involvement (51% Yes, 18% No, 31% Abstain).

Statement J Harris, Dana Farber, Boston, SABCS 2015, PL1-01:

With regard to **hypofractionated whole breast irradiation**, cosmetic results are clearly better, patient satisfaction is improved, uncertainty about use in nodal RT. **We are using it just in about all (266 cGy x 15 with boost in about ½).**

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 2018.1D

- **Bestrahlung der operierten Brust**
- **Hypofraktionierung RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)**
- **Konventionelle fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen)**
- **Bei Lebenserwartung <10 Jahre und pT1, pN0, R0, HR/PR positiv, HER2-negativ, endokriner adjuvanter Therapie (alle Faktoren) kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die RT verzichtet werden.**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
1a	B	+
1a	B	+

Zusätzliche Informationen hinsichtlich der Effekte der Radiotherapie der Brust (BET)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Hypofraktionierung:**
 - **Einige Effekte auf das normale Gewebe** waren in einem Teil der Studien zur hypofraktionierten Strahlentherapie (15-16 Fraktionen) geringer ausgeprägt als nach einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie (Brustschrumpfung, Teleangiektasien und Brustödem).
 - Die lokoregionäre Rückfallrate war in keiner der 5 randomisierten Studien statistisch signifikant unterschiedlich. In einer von 5 Studien wurde im hypofraktionierten Arm eine geringere Rate von Fernmetastasen (HR_{DFS} 0,74; 95% CI 0,59–0,94) verbunden mit einem besserem Überleben (HR_{OS}=0,8; p=0,042) beobachtet. (START B: Haviland JS et al. Lancet Oncol 2013; 14: 108)
- **Ältere Patientinnen sollten über Folgendes beraten werden:**
 - Die lokale Rückfallrate wird durch eine Brustbestrahlung bei älteren Pat. mit pT1-2 (bis zu 3 cm) pN0, HR-positiven Mammakarzinomen nach brusterhaltender Operation und mit adjuvanter endokriner Therapie um absolut ca. 8% nach 10 Jahren gesenkt. Es findet sich kein Vorteil hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens.

BCS $\geq 70y$ $< 4cm$ 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.)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

www.ago-online.de

Boost und Teilbrustbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Boost-RT des Tumorbettes (verbesserte lokale Kontrolle, kein Überlebensvorteil)**
 - Prämenopausal
 - Postmenopausal, sofern >T1°, G3, HER2-positiv, triple-negativ, EIC (mindestens 1 Faktor)
- **Intraoperative Radiotherapie (intraop. APBI)**
 - Als Boost-Bestrahlung vor Ganzbrust-RT
 - Als alleinige Radiotherapie-Maßnahme (IORT 50 kV, IOERT)**
 - >50 Jahre **
 - >70 Jahre**
- **Postoperative Teilbrustbestrahlung als alleinige Radiotherapie-Maßnahme bei ausgewählten Pat. (APBI)**
 - Interstitielle Brachytherapie
 - >70 Jahre**
 - Intrakavitäre Ballontechnik
 - IMRT***

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

° kontinuierliche Variable bzgl Rezidiv, *Studienteilnahme empfohlen; **nur bei pT1 pN0 R0 G1-2, HR+, nicht-lobulär, >50 J., kein extensives DCIS, IORT während des ersten Eingriffs; ***keine Langzeitdaten;

Boost vs no Boost: EORTC 22881-10882 Trial

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

@20 yrs (95% C.I.)	Boost (n=2.661)	No boost (n=2.657)	Hazard Ratio (95% C.I.)
Overall Survival (Δ=-1.4%)	59.7% (56.3–63.0)	61.1% (57.6–64.3)	HR 1.05 (0.92–1.19) n.s.
Cumulative Risk of Ipsilateral Breast Tumour Recurrence			
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)

@15 yrs/20 yrs (95% C.I.)	Boost (n=2.661)		No boost (n=2.657)	Hazard Ratio (95% C.I.)
Overall Survival ($\Delta = -1.4\%$)	59.7% (56.3–63.0)		61.1% (57.6–64.3)	HR 1.05 (0.92–1.19) n.s.
Cumulative Risk of Any First Recurrence				
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.

Postmastektomie-Bestrahlung (PMRT)* der Thoraxwand

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **>3 positive Lymphknoten**
 - **1-3 positive Lymphknoten (hohes Risiko)**
 - **1-3 positive Lymphknoten (niedriges Risiko*)**
 - **T3 / T4**
 - **pT3 pN0 R0 (ohne zusätzliche Risikofaktoren)**
 - **R0-Resektion nicht erreichbar (bei invasiven Tumoren)**
 - **Bei jungen Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko**
- Die Indikationen zur PMRT und regionalen RT sind unabhängig von der adjuvanten systemischen Therapie**

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

* 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 2018.1D

Auf PMRT
kann verzichtet werden
LoE 3b B AGO +

PMRT
zu diskutieren
LoE 3b B AGO +/-

PMRT
empfohlen
LoE 3b B AGO +

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

Kyndi et al. 2013

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

≥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.“

Radiotherapie der Axilla

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- Tumorresiduen nach axillärer Dissektion
- Sentinel-Lymphknoten negativ
- Axilladissektion nicht indiziert
(z.B. cN0 mit pos. SLN; s. operat. Therapie)
- Extrakapsuläres Tumorwachstum (ECS)
- Axilläre Mikrometastasen oder isolierte Tumorzellen
in regionalen Lymphknoten

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
1b	B	--
2a	B	-
2b	B	-
1b	B	--

Axilläre Interventionen bei Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten



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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Axilläre Dissektion oder RT der Axilla bei 1-2 pos. SLN:

- **BET und ACOSOG Z0011-Kriterien erfüllt**
 - Keine weitere axilläre Intervention
- **Mastektomie (ME), RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z0011-Kriterien erfüllt**
 - Keine weitere axilläre Intervention
- **BET und ACOSOG Z0011-Kriterien nicht erfüllt**
- **Nach ME, RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z0011-Kriterien nicht erfüllt *oder* ME und RT der Thoraxwand nicht geplant**

>=3 pos. SLN

- **Axilläre Dissektion**
- **Radiotherapie der Axilla**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ BET und ACOSOG Z0011-Kriterien erfüllt	1b	B	+/-*
■ Keine weitere axilläre Intervention	1b	B	+/-
■ Mastektomie (ME), RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z0011-Kriterien erfüllt	5	D	+/-*
■ Keine weitere axilläre Intervention	5	D	+/-
■ BET und ACOSOG Z0011-Kriterien nicht erfüllt	1b	B	++*
■ Nach ME, RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z0011-Kriterien <u>nicht</u> erfüllt <i>oder</i> ME und RT der Thoraxwand <u>nicht</u> geplant	1b	B	++
<u>>=3 pos. SLN</u>			
■ Axilläre Dissektion	1b	B	++
■ Radiotherapie der Axilla	1b	B	+

* Study participation recommended

Radiotherapie (RT) anderer locoregionärer Lymphabflussregionen (SCG/ICG)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

RT der supra-/infraklavikulären Lymphregion

- **≥ pN2a oder Level III befallen**
- **pN1a hohes Risiko***
 - *zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)
 - *prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)
- **pN0 prämenopausal, hohes Risiko****
 - **zentraler oder medialer Sitz, und G2-3 und ER/PgR-negativ

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

Radiotherapie (RT) anderer lokoregionärer Lymphabflussregionen (IMC)



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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Mammaria interna Lymphknotenregion (IMC)

- **pN0 prämenopausal, hohes Risiko*****
***zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ
- **pN1a hohes Risiko***
* zentraler oder medialer Sitz, und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)
* lateraler Sitz, prämenopausal und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)
- **pN2a hohes Risiko****
**G2-3 oder ER/PgR-negativ
- **pN1b-c, pN2c, pN3b**
- **IMC-RT, bei kardialem Risiko oder bei Gabe von Trastuzumab**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
pN0 prämenopausal, hohes Risiko***	1b	B	+/-
pN1a hohes Risiko*	2a	B	+
pN2a hohes Risiko**	2a	B	+
pN1b-c, pN2c, pN3b	2a	B	+
IMC-RT, bei kardialem Risiko oder bei Gabe von Trastuzumab	2b	A	--

Fraktionierung der Radiotherapie lokoregionärer Lymphabflussregionen

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- Konventionelle fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25–28 Fraktionen in ca. 5–6 Wochen)
- Hypofraktionierung RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15–16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)

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

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 2018.1D

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT-BET	PMRT	RT-LAW	Oxford		
					LoE	GR	AGO
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)	ypT0/is 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/PgR-negativ)
- prätherapeutisch pN1a/ cN+* hohes Risiko: zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) oder prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)

* = durch Stanzbiopsie gesichert

Kombination systemischer Therapien mit simultaner Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Trastuzumab* simultan zur Radiotherapie**
- **Tamoxifen simultan zur Radiotherapie**
- **AI (Letrozol) simultan zur Radiotherapie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	+
2b	B	+
2b	B	+

* Bei HER2-positiven Tumoren sollte eine parasternale RT generell vermieden werden;
keine simultane Trastuzumabtherapie bei parasternaler RT.

Interaktion zwischen Strahlentherapie und Rauchen

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- Nach einer Strahlentherapie wegen Brustkrebs ist das Risiko für ein Lungenkarzinom für Raucher erhöht
- Patientinnen sollten über dieses Risiko informiert werden
- Das Rauchen sollte beendet werden.

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	
		++
		++