

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Adjuvante Strahlentherapie

Adjuvante Radiotherapie (RT)

Versionen 2002 – 2014:

**Blohmer / Budach / Friedrichs / Göhring /
Janni / Kühn / Möbus / Scharl /
Seegenschmiedt / Souchon / Thomssen /
Untch / Wenz**

➤ Version 2015 - 2016:

Thomssen / Budach / Wenz

➤ Version 2017:

Blohmer / Budach / Scharl / 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**
- **Für einzelne Statements konnte kein Konsens erreicht werden, die Einschätzung der DEGRO wurde jeweils in blauer Farbe wiedergegeben**

Guidelines and Opinions

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 1/2).**

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 2017.1D

	Oxford / AGO LoE /GR		
➤ Bestrahlung der operierten Brust	1a	A	++
➤ Hypofraktionierung RT (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen)	1a	A	++
➤ Konventionelle fraktionierte RT (Gesamtdosis ca. 50Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen)	1a	B	+
➤ 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.	1a	B	+

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

➤ 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 metastasenfremen 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 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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

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 2017.1D

- **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 / AGO
LoE / GR**

1b	B	++
2b	B	+
2a	B	+
1a	A	+/-*
1a	A	+
1b	B	+/-*
1b	B	+
2b	B	-*
2b	B	-*

*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

@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.
<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)

@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	28.1%	32.1%	HR=0.92 (0.81-1.04), n.s.	
	@20y	32,8%	38.7%		
≤ 40 years ($\Delta > 6\%$)	@15y	41.5%	48.1%	HR=0.80 (0.56-1.15), n.s.	
	@20y	49.5%	56.8%		
41–50 years	@15y	34.0%	35.6%	HR=0.91 (0.71-1.16), n.s.	
	@20y	38.6%	44.2%		
51–60 years	@15y	28.5%	28.7%	HR=0.96 (0.76-1.21), n.s.	
	@20y	34.7%	36.2%		
>60 years	@15y	27.4%	29.1%	HR=0.94 (0.74-1.19), n.s.	
	@20y	32.1%	32.8%		

(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 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ >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	++
➤ Nach primärer systemischer Therapie (NACT):			
➤ RT basierend auf dem prätherapeutischen Stadium vor NACT: cN+ (CNB/FNA), cT3/4a-d	2a	B	+
➤ Verzicht auf RT bei ypT0 ypN0 nach PST (NACT)**	2b	B	+/-
Die Indikationen zur PMRT und regionalen RT sind unabhängig von der adjuvanten systemischen Therapie	1a	A	

* Zur Definition „niedriges Risiko“ siehe Further Information engl. Version **Studienteilnahme empfohlen

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 2017.1D

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 2017.1D

Oxford / AGO LoE / GR

➤ Tumorresiduen nach axillärer Dissektion	5	D	++
➤ Sentinel-Lymphknoten negativ	1b	B	--
➤ Axilladissektion nicht indiziert (z.B. cN0 mit pos. SLN; s. operat. Therapie)	2a	B	-
➤ Extrakapsuläres Tumorwachstum (ECS)	2b	B	-
➤ Axilläre Mikrometastasen oder isolierte Tumorzellen in regionalen Lymphknoten	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 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
<u>Axilläre Dissektion oder RT der Axilla bei 1-2 pos. SLN:</u>			
➤ 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 2017.1D

<u>RT der supra-/infraklavikulären Lymphregion</u>	<u>Oxford /AGO LoE / GR</u>		
➤ ≥pN2a oder Level III befallen	1b	A	++
➤ pN1a hohes Risiko*	2a	B	+
*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**	2a	B	+/-
**zentraler oder medialer Sitz, und G2-3 und ER/PgR-negativ			
➤ Nach NACT/NAT (Indikationen wie für eine PMRT)			
	AGO¹	2b B	+/-
➤ Nach NACT/NAT bei cN+ (CNB/FNA) (Indikationen gemäß PMRT)			
	DEGRO¹	2b A	+

¹ Unterschiedliche Bewertung der publizierten Daten durch AGO und DEGRO

Radiotherapie (RT) anderer Lokoregionärer Lymphabflussregionen (IMC)

<u>Mammaria interna Lymphknotenregion (IMC)</u>	Oxford /AGO	LoE / GR
➤ pN0 prämenopausal, hohes Risiko*** ***zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ	1b B	+/-
➤ pN1a hohes Risiko* *zentraler oder medialer Sitz, und (G2-3 oder ER/PgR-negativ) *lateraler Sitz, prämenopausal und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)	2a B	+
➤ pN2a hohes Risiko** **G2-3 oder ER/PgR-negativ	2a B	+
➤ pN1b-c, pN2c, pN3b	2a B	+
➤ IMC-RT, bei kardialem Risiko oder bei Gabe von Trastuzumab	2b A	--
Nach NACT/NAT (Indikation wie für PMRT) AGO¹	2b B	+/-
➤ Nach NACT/NAT bei cN+ (CNB/FNA) (Ind. wie PMRT) DEGRO¹	2b A	+

¹ Unterschiedliche Bewertung der publizierten Daten durch AGO und DEGRO

Fraktionierung der Radiotherapie lokoregionärer Lymphabflussregionen

Oxford / AGO
LoE /GR

➤ **Konventionelle fraktionierte RT
(Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28
Fraktionen in ca. 5-6 Wochen)**

1a A ++

➤ **Hypofraktionierung RT (Gesamtdosis ca.
40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis
5 Wochen)**

2b B +/-

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

(median follow-up 10.9 yrs)

<u>Adjuvant treatment</u>	<u>n*</u>	<u>Hazard ratio (95%CI)</u>
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

Kombination systemischer Therapien mit simultaner Radiotherapie



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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

**Oxford / AGO
LoE / GR**

- | | | | |
|---|-----------|----------|----------|
| ➤ Trastuzumab* simultan zur
Radiotherapie | 2b | B | + |
| ➤ Tamoxifen simultan zur
Radiotherapie | 2b | B | + |
| ➤ AI (Letrozol) simultan zur
Radiotherapie | 2b | B | + |

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

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



Interaktion zwischen Strahlentherapie und Rauchen

Oxford / AGO
LoE / GR

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

1a A

++

++

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**