



Besonderheiten der Radiotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Webinar AG Mammakarzinom der DEGRO
Prof. Dr. Juliane Hörner-Rieber
Direktorin der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie



Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Interessenskonflikte

- Forschungsförderung durch IntraOP Medical (COSMOPOLITAN trial) und Varian Medical Systems (AIM-C1 trial)
- Vortragshonorare von ViewRay Inc., Pfizer Inc., Astra Zeneca und Sanofi
- Reisekostenunterstützung durch VARIAN Medical Systems

Neoadjuvante Chemotherapie ist der Standard



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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

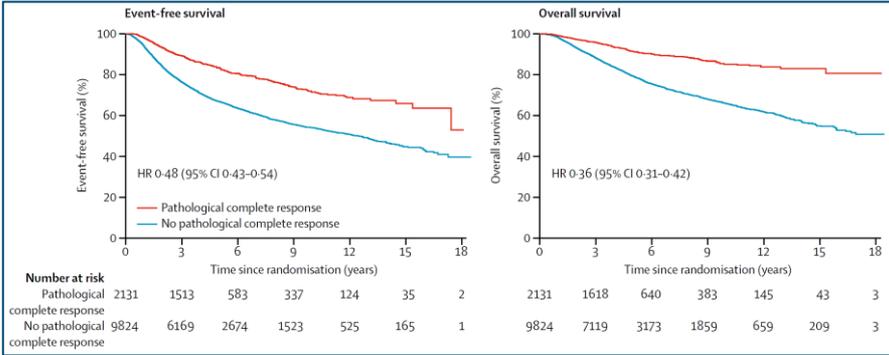
www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Klinischer Benefit

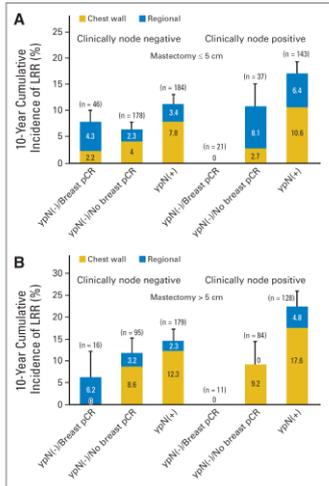
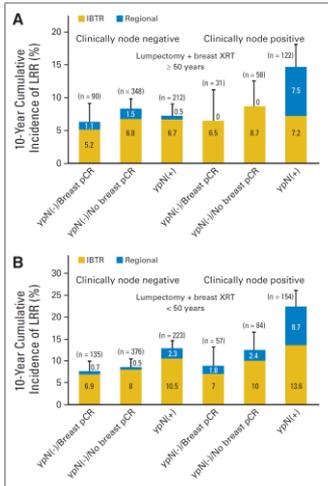
	Oxford	
	LoE	GR
▪ Ermöglicht eine Prognoseverbesserung durch Individualisierung der neoadjuvanten und post-neoadjuvanten Behandlung	1b	A
▪ Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie (bei gleichem Regime und gleicher Zyklenzahl, wenn die postneoadjuvante Therapie nicht anhand des pathologischen Ansprechens stratifiziert wird)	1a	A
▪ Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert	1b	A
▪ Der RCB Score und die RCB Klasse sind subtypen-unabhängige Prognosefaktoren	2a	B
▪ Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen	1b	A
▪ Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation	1b	A
▪ Senkt die Rate an axillären Lymphonodektomien	2b	B
▪ Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen	1b	B

Prognosefaktoren



CTNeoBC gepoolte Analyse:
12 Studien mit 11955 Pat.
pCR als wichtigster Prognosefaktor

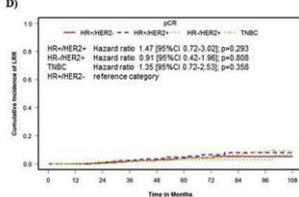
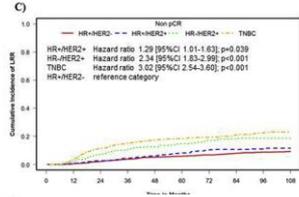
Parameter	Category	Multivariate analysis for LRR (N = 9552)		
		Hazard ratio	95% CI	p-value
Age, years	>50 ^a	1.00	—	<0.001
	≤50	1.35	1.16–1.57	<0.001
Clinical tumour size	cT1-3 ^a	1.00	—	0.077
	cT4-d	1.23	0.98–1.55	<0.001
Clinical nodal status	negative ^b	1.00	—	<0.001
	positive	1.47	1.26–1.71	<0.001
Tumour grade	G1-2 ^a	1.00	—	0.001
	G3	1.33	1.12–1.57	0.001
	Histological type	Ductal invasive ^b	1.00	—
	Lobular invasive	0.789	0.58–1.08	0.135
	Other	0.92	0.68–1.25	0.613
BC subtypes	HR+/HER2- ^a	1.00	—	<0.001
	HR+/HER2+	1.32	1.04–1.67	0.022
	HR-/HER2+	1.97	1.50–2.59	<0.001
	TNBC	2.72	2.23–3.31	<0.001
Surgery type	BCS ^a	1.00	—	0.514
	Mastectomy	1.06	0.89–1.25	0.514
	pCR (ypT0 ypN0)	yes ^b	1.00	—
	no	3.33	2.60–4.28	<0.001



Daten aus NSABP B-18 und B-27:
3,088 Pat. mit 335 lokoreg. Rezidiven nach 10 Jahren

Lokoregionäres Rezidivrisiko abhängig von:

- Alter
- klinischen
- Tumorcharakteristika
- pCR



Gepoolte Analyse:
10,075 Pat. aus neun neoadjuvanten Studien

Erhöhtes Lokoregionäres Rezidivrisiko:

- Junges Alter
- positiver Nodalstatus
- G3
- TNBC
- non-pCR

Reducing Local Therapy in Patients Responding to Preoperative Systemic Therapy: Are We Outsmarting Ourselves?

Lawrence B. Marks, *University of North Carolina, Chapel Hill, NC*
Leonard R. Prosnitz, *Duke University Medical Center, Durham, NC*

Locoregional Radiotherapy in Patients With Breast Cancer Responding to Neoadjuvant Chemotherapy: A Paradigm for Treatment Individualization

Julia White, *The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH*
Eleftherios Mamounas, *MD Anderson Cancer Center Orlando, Orlando, FL*

Zwei relevante klinische Szenarien:

- **Radiotherapie der Thoraxwand/LAW nach Mastektomie bei cN+ -> ypN0 oder pCR?**
- **Radiotherapie der Lymphabflusswege nach BET bei cN+ -> ypN0 oder pCR?**

Herausforderung:

Ansprechen auf Systemtherapie = Prädiktor für Effektivität der Radiotherapie?

2022: niederländische Registerstudie

Prospektive Registerstudie (RAPCHEM, BOOG 2010–03)

Mamma-CA cT1-2cN1 (histolog. Sicherung), neoadjuvante CHT gefolgt von OP und Axilladissektion (Amendment 2013 SLNE (19%))

Studienhypothese: 5-Jahres-Lokoregionäre Rezidivrate <4% (oberes Limit 95% CI 7,8%)

RT mit EQD2 50 Gy in 25 Fraktionen mit und ohne Boost

	Whole group* (n=838)	Low-risk group (n=291)	Intermediate-risk group (n=370)	High-risk group (n=177)	χ ² p value
Age, years	--	--	--	--	0.0053
<40	101 (12%)	45 (15%)	45 (12%)	11 (6%)	--
40-59	58 (7%)	206 (71%)	256 (69%)	123 (69%)	--
≥60	152 (18%)	40 (14%)	69 (19%)	43 (24%)	--
Molecular subtype	--	--	--	--	<0.0001
HR+, HER2-	534 (64%)	128 (44%)	276 (75%)	139 (80%)	--
HR+, HER2+	108 (13%)	58 (20%)	38 (10%)	12 (7%)	--
HR-, HER2+	57 (7%)	35 (12%)	18 (5%)	4 (2%)	--
Triple negative	123 (15%)	69 (24%)	35 (9%)	19 (11%)	--
Hormone receptor missing†	7	1	3	3	--
Grade	--	--	--	--	0.0035
1	123 (15%)	36 (12%)	57 (15%)	30 (17%)	--
2	348 (41%)	92 (31%)	174 (47%)	82 (47%)	--
3	185 (22%)	79 (27%)	68 (18%)	38 (21%)	--
Unknown†	182	84	71	27	--
Lymphovascular invasion	--	--	--	--	0.0013
No	441 (53%)	145 (50%)	208 (56%)	88 (50%)	--
Yes	106 (13%)	23 (8%)	45 (12%)	38 (21%)	--
Unknown†	291	123	117	51	--
Initial tumour size, cm	--	--	--	--	0.064
≤2.0	165 (20%)	46 (16%)	84 (23%)	35 (20%)	--
2.1-5.0	657 (80%)	242 (84%)	275 (77%)	140 (80%)	--
Exact size unknown (≤5.0)†	16	3	11	2	--
Type of breast surgery	--	--	--	--	0.042
Lumpectomy	475 (57%)	175 (60%)	214 (58%)	86 (49%)	--
Mastectomy	363 (43%)	116 (40%)	156 (42%)	91 (51%)	--

(Table 2 continues on next page)

	Whole group* (n=838)	Low-risk group (n=291)	Intermediate-risk group (n=370)	High-risk group (n=177)	χ ² p value
(Continued from previous page)					
Tumour size after primary chemotherapy, cm	--	--	--	--	<0.0001
≤2.0	580 (72%)	229 (81%)	252 (70%)	99 (59%)	--
2.1-5.0	208 (26%)	47 (17%)	100 (28%)	61 (36%)	--
>5.0	20 (2%)	5 (2%)	6 (2%)	9 (5%)	--
Unknown†	30	10	12	8	--
Response of primary tumour	--	--	--	--	<0.0001
No pathological complete response	542 (74%)	142 (54%)	259 (82%)	141 (91%)	--
Pathological complete response	191 (26%)	122 (46%)	55 (18%)	14 (9%)	--
Unknown†	105	27	56	22	--
Axillary surgery	--	--	--	--	<0.0001
ALND	681 (81%)	234 (80%)	319 (86%)	128 (72%)	--
SLNB before primary chemotherapy, no ALND	90 (11%)	16 (5%)	49 (13%)	25 (14%)	--
SLNB or MARI after primary chemotherapy, no ALND	67 (8%)	41 (14%)	2 (1%)	24 (14%)	--
Radiotherapy	--	--	--	--	<0.0001†
According to study guideline	533 (64%)	181 (62%)	200 (54%)	152 (86%)	--
Less than study guideline	90 (11%)	2 (1%)	61 (17%)	25 (14%)	--
More than study guideline	214 (26%)	108 (38%)	106 (29%)	0	--
Less or more than study guideline	1 (0%)	0	1 (0%)	0	--

Data are n (%). ALND=axillary lymph node dissection; MARI=marking an axillary metastasis with radioactive iodine. SLNB=sentinel lymph node biopsy. *All patients were women. †Missing and unknown values were excluded from the χ² test. †Fisher's exact test was conducted if the expected frequency count was less than 5 for more than 20% of cells.

Table 2: Baseline characteristics

Amendment 2013:

Risikogruppe	Stadium nach neoadjuvanter Therapie	RT nach Brusterhalt	RT nach Mastektomie
Niedriges Risiko	ypN0 (SLNE oder ALND)	Brust	Keine PMRT
	pN1mi (SLNE) ohne RF*		
Mittleres Risiko	ypN1 (ALND)	Brust	Thoraxwand
	pN1mi (SLNE) mit RF*		
	pN1 (SLNE ≤ 2 pos. LK) ohne RF*	Brust + Level I/II	Thoraxwand + Level I/II
	ypN1mi (SLNE) ohne RF*		
Hohes Risiko	ypN2-3 (ALND)	Brust + Level III/IV	Thoraxwand + Level III/IV
	pN1 (SLNE ≤ 2 pos. LK mit RF* oder ≥3 pos. LK)		
	ypN1mi (SLNE) mit RF*	Brust + Level I-IV	Thoraxwand + Level I-IV
	ypN1 (SLNE)		

*Risikofaktoren: G3, L1, T > 3 cm

64% der Patientinnen nach Studienvorgaben behandelt, 11% erhielten weniger als die empfohlene RT, 25% erhielten eine ausgedehntere RT

2022: niederländische Registerstudie

Prospektive Registerstudie (RAPCHEM, BOOG 2010–03)

Mamma-CA cT1-2cN1 (histolog. Sicherung), neoadjuvante CHT gefolgt von OP und

Axilladisektion (Amendment 2013 SLNE (19%))

Studienhypothese: 5-Jahres-Lokoregionäre Rezidivrate <4% (oberes Limit 95% CI 7,8%)

5-Jahre-lokoregionäre Rezidivrate 2,2% (95% CI 1,4–3,4)

- *Niedrigrisiko*: 2,1 % (0,9–4,3)
- *Intermediäres Risiko*: 2,2% (1,0–4,1)
- *Hochrisiko*: 2,3% (0,8–5,5)

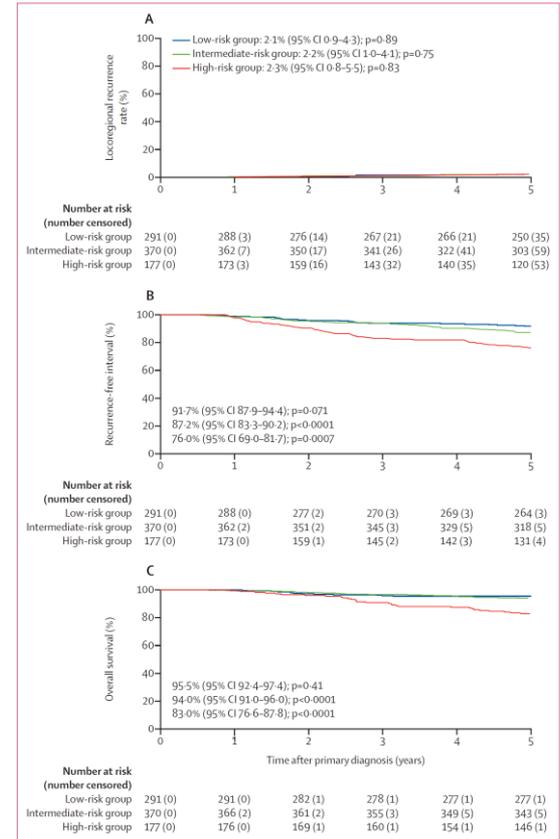
Allerdings in der multivariaten Analysen für ein Lokoregionäres Rezidiv RF neben der

Hochrisikogruppe:

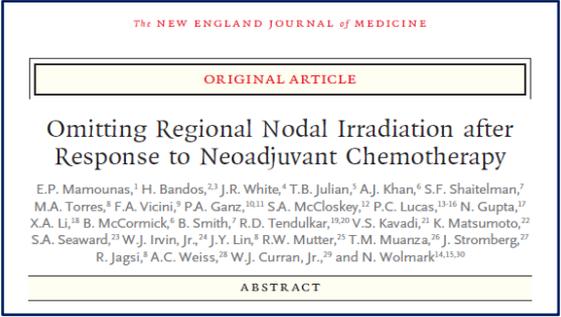
- **G3**
- **triple negativ**
- **keine pCR**

Aber:

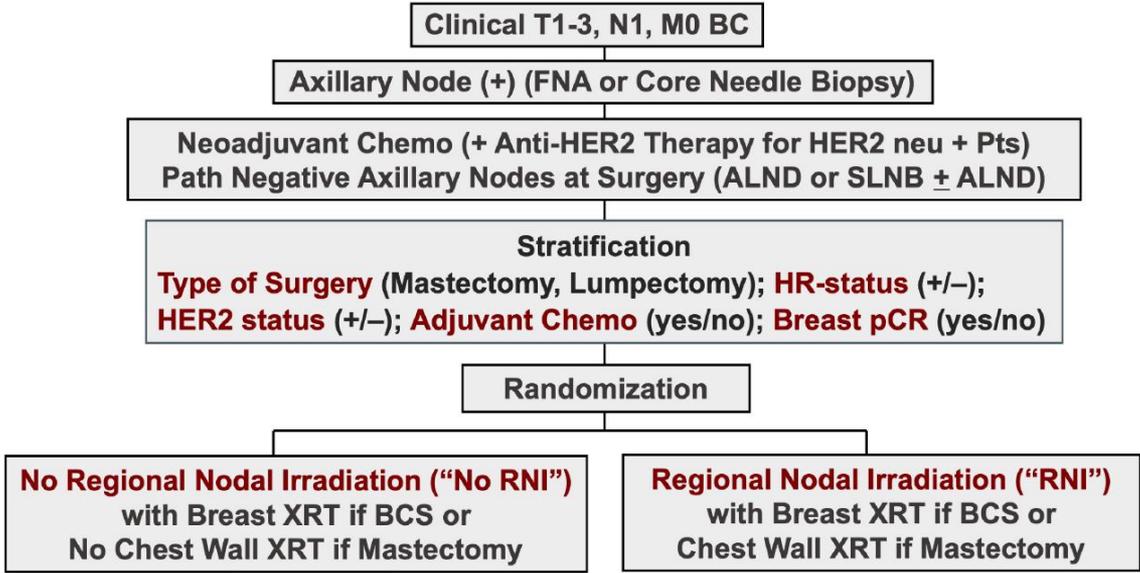
- **Nur ca. 60% Compliance mit den RT-Zielvolumina, oft erfolgte mehr RT als vorgesehen**
- **Ca. 80% hatten eine Axilladisektion, Übertragbarkeit auf SLNB/TAD fraglich**



NSABP B-51 / RTOG 1304



- 1556 Pat. mit cT1-3 cN+ invasivem Mamma-CA
- ypN0 nach NACT
- BET und Mastektomie
- medianes FU 59,5 Mo



FNA: Fine Needle Aspiration; ALND: Axillary Lymph Node Dissection; SLNB: Sentinel Lymph Node Biopsy; XRT: Radiation

- **Primärer Endpunkt: Invasive Breast Cancer Recurrence-free Interval (IBCRFI)**
- Design: 80% Power, um eine 35%-Reduktion der jährlichen IBCRFI-Rate zu detektieren (4,6% absolute Red. in 5 Jahren)
- Überlegenheit des RT-Arms sollte gezeigt werden
- Studie sehr ambitioniert (HR 0,65), geplante Events für den primären Endpunkt nicht erreicht, Auswertung nach 10 Jahren

NSABP B-51 / RTOG 1304

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy

E.P. Mamounas,¹ H. Bandos,^{2,3} J.R. White,⁴ T.B. Julian,⁵ A.J. Khan,⁶ S.F. Shaitelman,⁷ M.A. Torres,⁸ F.A. Vicini,⁹ P.A. Ganz,^{10,11} S.A. McCloskey,¹² P.C. Lucas,¹³⁻¹⁶ N. Gupta,¹⁷ X.A. Li,¹⁸ B. McCormick,⁶ B. Smith,⁷ R.D. Tendulkar,^{19,20} V.S. Kavadi,²¹ K. Matsumoto,²² S.A. Seaward,²³ W.J. Irvin, Jr.,²⁴ J.Y. Lin,⁸ R.W. Mutter,²⁵ T.M. Muanza,²⁶ J. Stromberg,²⁷ R. Jagsi,⁸ A.C. Weiss,²⁸ W.J. Curran, Jr.,²⁹ and N. Wolmark^{14,15,30}

ABSTRACT

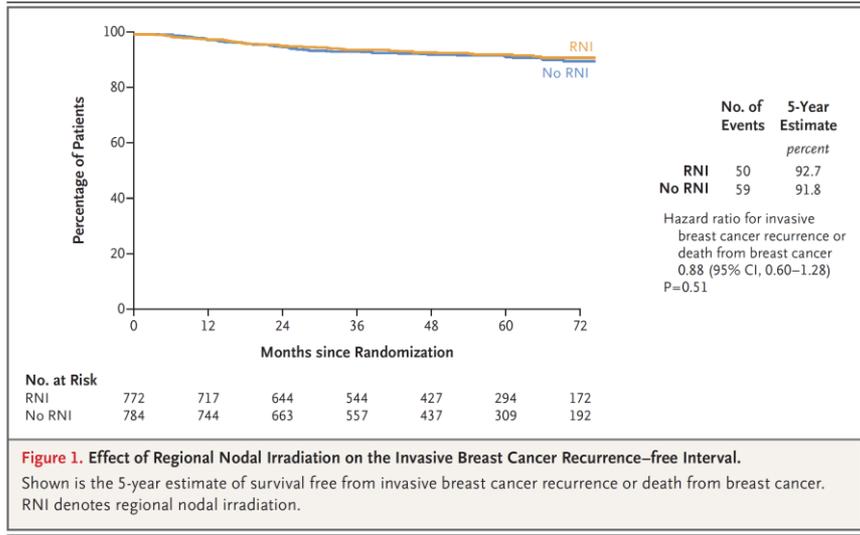
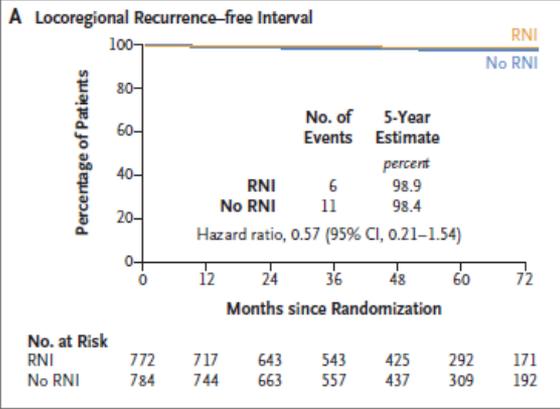


Figure 1. Effect of Regional Nodal Irradiation on the Invasive Breast Cancer Recurrence-free Interval. Shown is the 5-year estimate of survival free from invasive breast cancer recurrence or death from breast cancer. RNI denotes regional nodal irradiation.

- Events:
- Lokoregionäres Rezidiv
 - distantes Rezidiv
 - Mammakarzinom-bedingte Mortalität

- Kein Unterschied im Invasive Breast Cancer Recurrence-free Interval (IBCRFI)
- Tendenz zu mehr loko-regionären Rezidiven im Arm ohne RT (HR 0,37)

NSABP B-51 / RTOG 1304

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

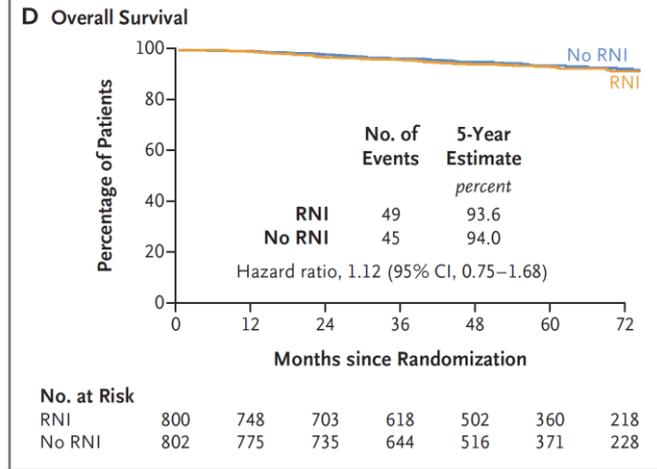
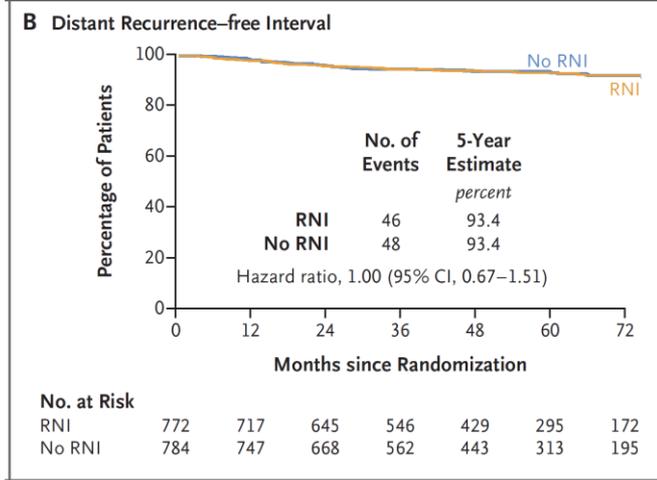
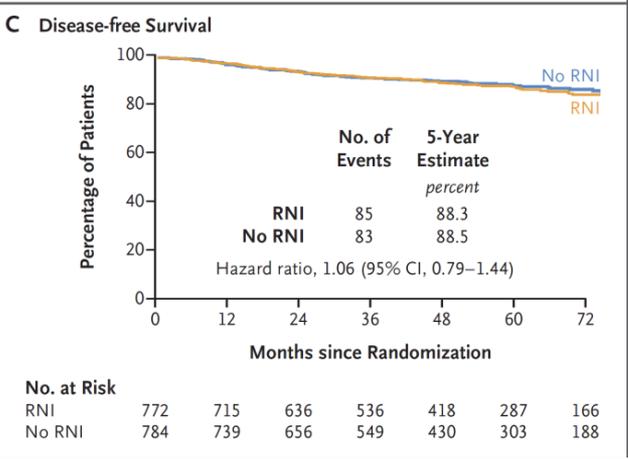
ORIGINAL ARTICLE

Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy

E.P. Mamounas,¹ H. Bandos,^{2,3} J.R. White,⁴ T.B. Julian,⁵ A.J. Khan,⁶ S.F. Shaitelman,⁷ M.A. Torres,⁸ F.A. Vicini,⁹ P.A. Ganz,^{10,11} S.A. McCloskey,¹² P.C. Lucas,¹³⁻¹⁶ N. Gupta,¹⁷ X.A. Li,¹⁸ B. McCormick,⁴ B. Smith,⁷ R.D. Tendulkar,^{19,20} V.S. Kavadi,²¹ K. Matsumoto,²² S.A. Seaward,²³ W.J. Irvin, Jr.,²⁴ J.Y. Lin,⁸ R.W. Mutter,²⁵ T.M. Muanza,²⁶ J. Stromberg,²⁷ R. Jagsi,⁸ A.C. Weiss,²⁸ W.J. Curran, Jr.,²⁹ and N. Wolmark^{14,15,30}

ABSTRACT

- Kein Unterschied:
- Distant Recurrence-free Survival
 - Disease-free Survival
 - Overall Survival



NSABP B-51 / RTOG 1304

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy

E.P. Mamounas,¹ H. Bandos,^{2,3} J.R. White,⁴ T.B. Julian,⁵ A.J. Khan,⁶ S.F. Shaitelman,⁷ M.A. Torres,⁸ F.A. Vicini,⁹ P.A. Ganz,^{10,11} S.A. McCloskey,¹² P.C. Lucas,¹³⁻¹⁶ N. Gupta,¹⁷ X.A. Li,¹⁸ B. McCormick,⁴ B. Smith,⁷ R.D. Tendulkar,^{19,20} V.S. Kavadi,²¹ K. Matsumoto,²² S.A. Seaward,²³ W.J. Irvin, Jr.,²⁴ J.Y. Lin,⁸ R.W. Mutter,²⁵ T.M. Muanza,²⁶ J. Stromberg,²⁷ R. Jagsi,⁸ A.C. Weiss,²⁸ W.J. Curran, Jr.,²⁹ and N. Wolmark^{14,15,30}

ABSTRACT

- Statistische Aussage eingeschränkt, da Power zu gering für die primäre Analyse (109/172 geplante Ereignisse)
- Die Studie hätte als Deesklationsstudie als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert werden sollen → Fallzahl wäre noch höher gewesen

- Kurze Nachbeobachtungszeit (Nutzen von RNI in der EBCTCG-Metaanalyse erst nach 10-15 Jahren)
- Unterrepräsentierte Untergruppen: cT3, ypT+
- Sehr heterogenes Studienkollektiv
- Nicht anwendbar auf: cT4 cN2-3

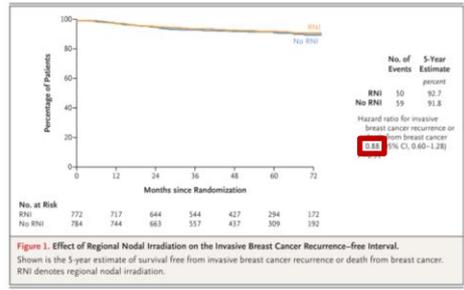
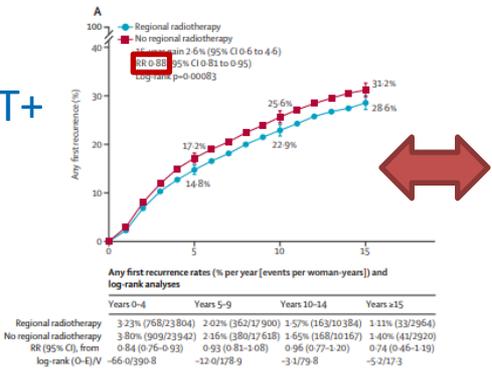


Figure 1. Effect of Regional Nodal Irradiation on the Invasive Breast Cancer Recurrence-free Interval. Shown is the 5-year estimate of survival free from invasive breast cancer recurrence or death from breast cancer. RNI denotes regional nodal irradiation.

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	++	+	+/- ¹	1a/1b/1b	A/B/B
cT1-3 cN1**	ypT0/is ypN0	++	+/- ¹	+/- ¹	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

- 1 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.

4.6.4 Postmastektomie-Radiotherapie nach primär systemischer Therapie

4.111	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Postmastektomie-Radiotherapie am prätherapeutischen klinischen Stadium orientieren; bei pCR (ypT0 und ypN0) soll die Indikation im interdisziplinären Tumorboard abhängig vom Risikoprofil festgelegt werden.	
Level of Evidence 1	[836] , [837] , [838] , [839] , [840] , [841] , [842] , [843]	
	Starker Konsens	

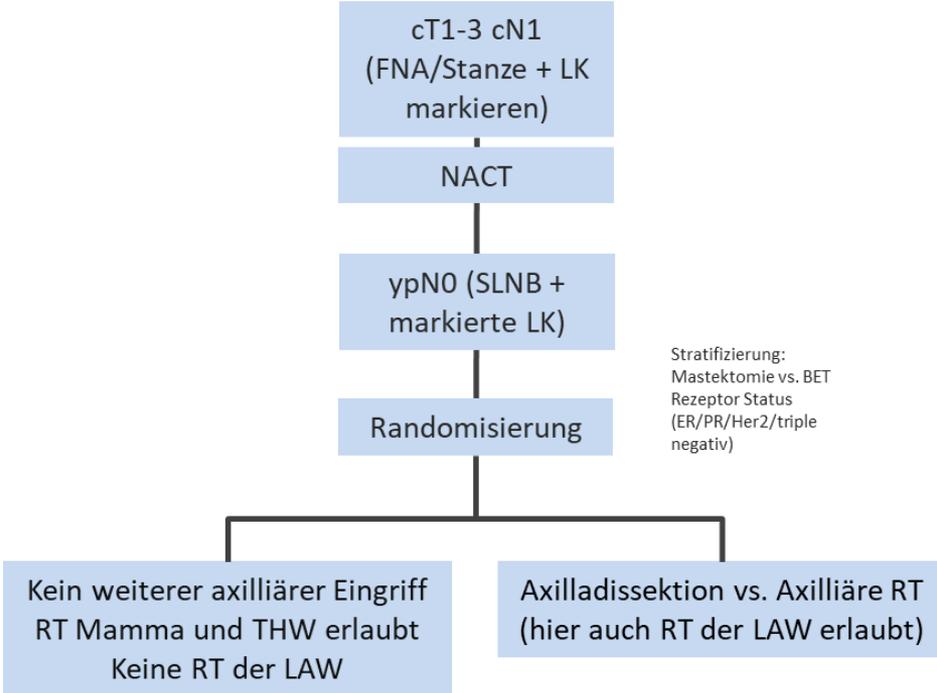
Tabelle 8: Algorithmus für die Indikation der Strahlentherapie nach neoadjuvanter Therapie

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch	RT-BET	PMRT	RT-LAW
cT4 und/oder cN2-3	Unabhängig vom Ansprechen	ja	ja	ja
cT1-3 cN1	ypT0/is ypN0	ja	Risikofälle*	Risikofälle*
	ypT1-2 ypN0	ja	Ja	Risikofälle*
	ypT3-4 oderypN+	ja	ja	ja
cT1-3 cN0	ypT0/is ypN0	ja	nein	nein
	ypT1-2 ypN0	ja	nein	nein
	ypT3-4 oderypN+	ja	ja	ja

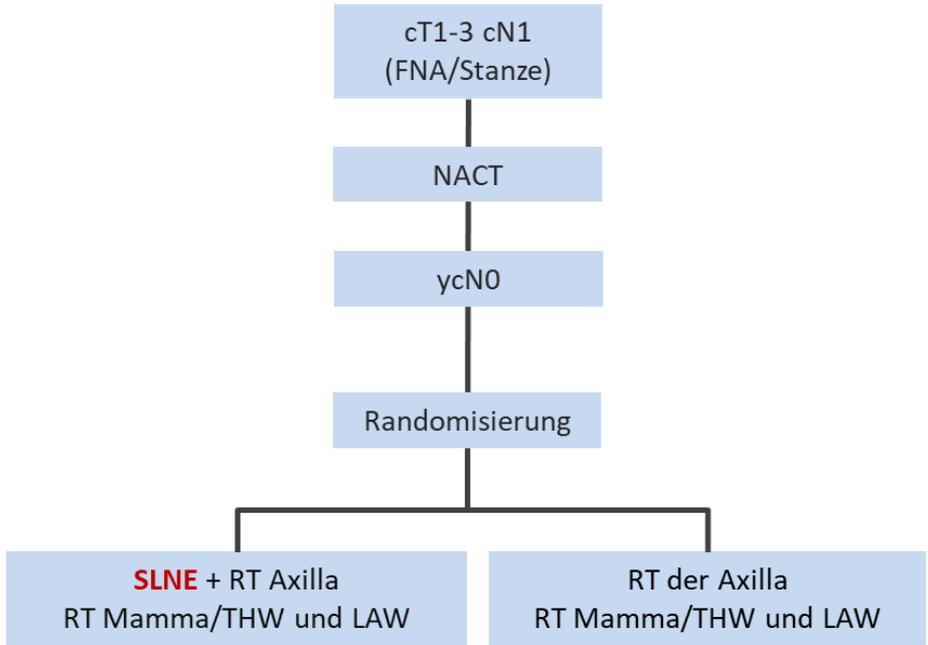
* Kriterien für hohes Rezidivrisiko bzw. großen Benefit der adjuvanten Radiotherapie: zentraler/medialer Tumorsitz, HR-negativ, prämenopausal, non-pCR in der Brust, residuelle Mikrometastasierung in den axillären Lymphknoten, cT3-Stadium

Laufende Studien bei ypN0

ATNEC (NCT04109079)



OBSERB (NCT04116125): Omitting Biopsy of Sentinel



Zusammenfassung

- **Posttherapeutisches Stadium** ist wichtiger **Prognosefaktor**
- Bei Patientinnen **mit cT1-3cN1-Mammakarzinom** und **ypT+/ypT0 ypN0** soll entsprechend den Daten der NSABP B-51 / RTOG 1304 eine **Deeskalation der adjuvanten Strahlentherapie diskutiert** werden
- In **Risikofällen** kann weiterhin **individuell eine Radiotherapie** diskutiert werden (* Kriterien für hohes Rezidivrisiko bzw. großen Benefit der adjuvanten Radiotherapie: zentraler/medialer Tumorsitz, HR-negativ, prämenopausal, non-pCR in der Brust, residuelle Mikrometastasierung in den axillären Lymphknoten, cT3-Stadium)
- **Deeskalation** gilt **nicht** für **lokal fortgeschrittene Tumore cT4 oder cN2-3** (waren nicht in NSABP-B51/RTOG 1304)
- CAVE: **Benefit** der **adjuvanten Radiotherapie** der Lymphabflusswege zeigte sich in der **EBCTCG Metaanalyse** primär nach **10-15 Jahren** (bisher nur 5-Jahres-Daten NSABP-B51/RTOG 1304)

