

Refresherkurs Mammakarzinom

PD Dr. David Krug

Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel

Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten:

Berater- und Gutachtertätigkeiten

Gilead

Honorare

Merck Sharp & Dohme, Pfizer, medupdate, onkowissen, best practice onkologie, ESO, ESMO

Forschungsfinanzierung

Merck KGaA

Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

Keine

Geschäftsanteile, Aktien, Fonds

Keine

Refresherkurs Mammakarzinom

Radiotherapie der Lymphabflusswege

Radiotherapie der Thoraxwand nach Mastektomie

Radiotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Radiotherapie und simultane Systemtherapie

Radiotherapie der Lymphabflusswege

1. Optimale Lokalthherapie der Axilla? - Endpunkt axilläre Rezidivrate
 - ACOSOG Z0011
 - AMAROS
 - OTOASOR
2. Verbessert eine RT der LAW die Gesamtprognose? - Endpunkt DFS/OS
 - MA.20
 - EORTC 22922
 - DBCG IMN
 - KROG 08-06
 - French

Studiendaten Lymphabflusswege

RT Mamma/THW +/- LAW inkl. IMN

RT Mamma/THW/Supra +/- IMN

Table 1 Patients characteristic

	MA.20 [10]	EORTC [12]	French [13]	DBCG-IMN	KROG 08-06
Recruitment years	2000 - 2007	1996 - 2004	1991 - 1997	2003-2007	2008-2020
Number of patients	1832	4004	1334	3089	735
Median age	54	54	57	56	48
Node positive	90 %	56 %	75 %	100 %	100%
Breast surgery	100 % breast conserving	76 % breast conserving	100 % mastectomy	34% BCS	50% BCS
CHX	91 %	55 %	61 %	53%	100%
ER/PR negative	32 %	40 %	7 %	20%	28%
Unknown ER/PR Status	n.a.	n.a.	40 %	n.a.	n.a.
Her-2neu	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	23%
Main inclusion criteria	N+ or high risk* N0 any location	N+ or medial tumor	N+ or medial/central tumor	N+	N+, ALND
Breast/chest wall	Both arms: 50 Gy/25 fx	Both arms: 50 Gy/25 fx	Both arms: according to practice of the center	Both arms: 48 Gy/24 fx	Both arms: 50 Gy/25 fx
Medial supraclavicular nodes	Experimental arm: 45Gy/25 fx	Experimental arm: 50 Gy/25 fx	All patients: dose and fractionation according to practice of the center	48 Gy/24 fx	50 Gy/25 fx
Internal mammary nodes	Experimental arm: 45Gy/25 fx	Experimental arm: 50 Gy/25 fx	Experimental arm: 45 Gy/20 fx	Experiment. arm 48 Gy/24 fx (right-sided)	Experiment. arm 50 Gy/25 fx

* = >= 5 cm tumor, >= 2 cm tumor, and <10 axillary nodes removed with ER-, G3, or lymph vascular invasion; n.a. = not available; fx = fractions; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor

Studiendaten Lymphabflusswege

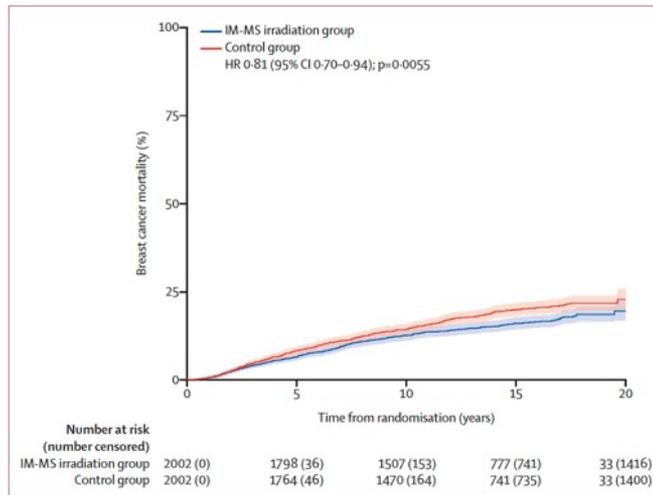
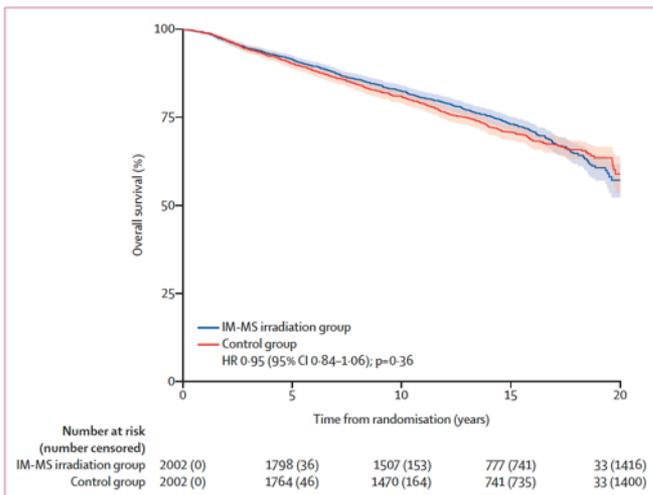
RT Mamma/THW +/- LAW inkl. IMN

RT Mamma/THW/Supra +/- IMN

Table 1 Patients characteristic

	MA.20 [10]	EORTC [12]	French [13]	DBCG-IMN	KROG 08-06
Recruitment years	2000 - 2007	1996 - 2004	1991 - 1997	2003-2007	2008-2020
Number of patients	1832	4004	1334	3089	735 306
Overall survival	+/-	(+)	+/-	+	+/- +/-
Disease-free survival	+	+	+/-	+	+/- +
Lokoregionäre Kontrolle	+	+	+/-	?	? ?
Distante Kontrolle	+	+	+/-	+	+/- +
Subgruppenanalysen	ER/PR-negativ	Endokrine Therapie + Chemotherapie	1-3 LK + medial/zentral	1-3 LK+med./zentr. prämenopausal	Medial/zentral ER/PR neg.
Kardiale Morbidität	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Lymphödeme	↑	+/-	?	?	?
Pneumonitis	↑	↑	?	?	?

15-Jahres-Update EORTC 22922/10925

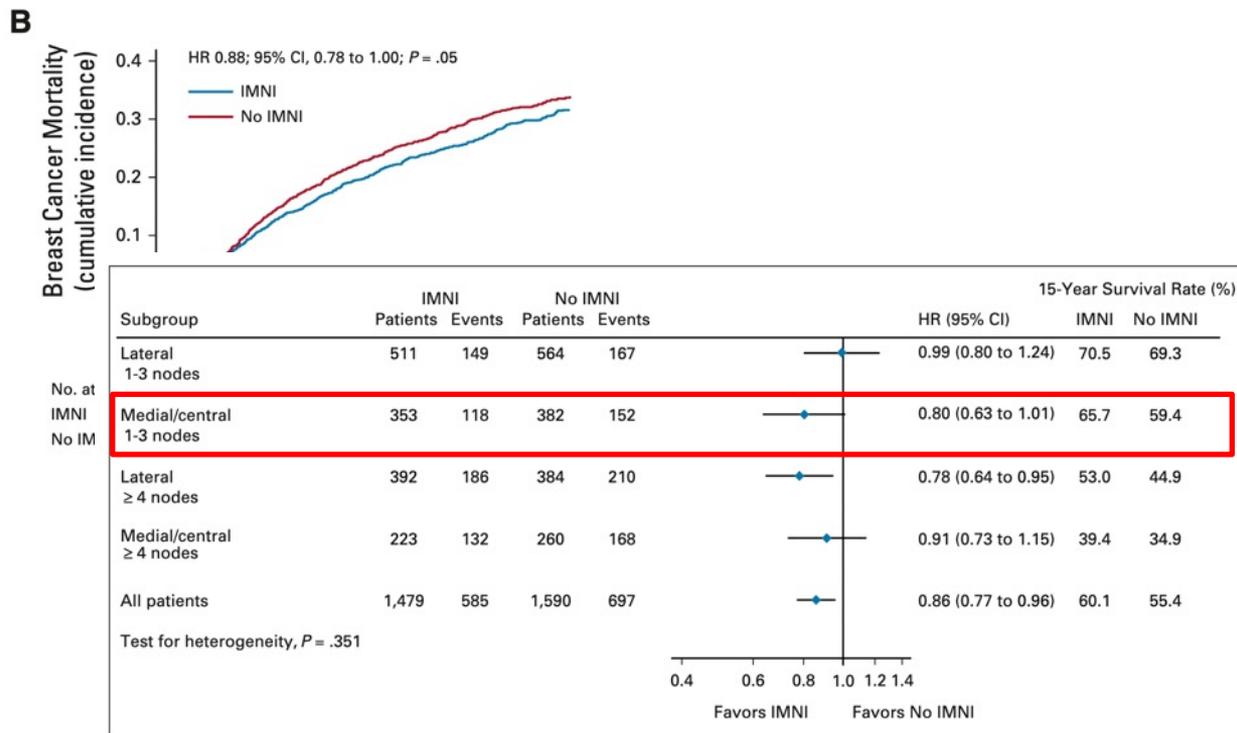
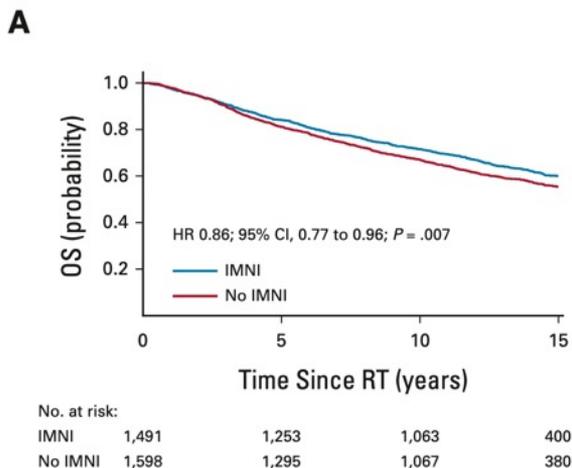


	IM-MS irradiation group (n=2002)	Control group (n=2002)
Follow-up status		
Alive	1236 (61.7%)	1212 (60.5%)
Dead	554 (27.7%)	569 (28.4%)
Lost to follow-up	212 (10.6%)	221 (11.0%)
Survival status		
Alive	1448 (72.3%)	1433 (71.6%)
Dead	554 (27.7%)	569 (28.4%)
Cause of death		
Breast cancer	314 (15.7%)	378 (18.9%)
Breast cancer only	302 (15.1%)	367 (18.3%)
Combination including breast cancer	12 (0.5%)	11 (0.5%)
Other cancer	61 (3.0%)	61 (3.0%)
Toxicity	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Infection	14 (0.7%)	8 (0.4%)
Cardiovascular disease	29 (1.4%)	29 (1.4%)
Other chronic disease	10 (0.5%)	10 (0.5%)
Other cause	56 (2.8%)	41 (2.0%)
Missing or unknown	69 (3.4%)	41 (2.0%)

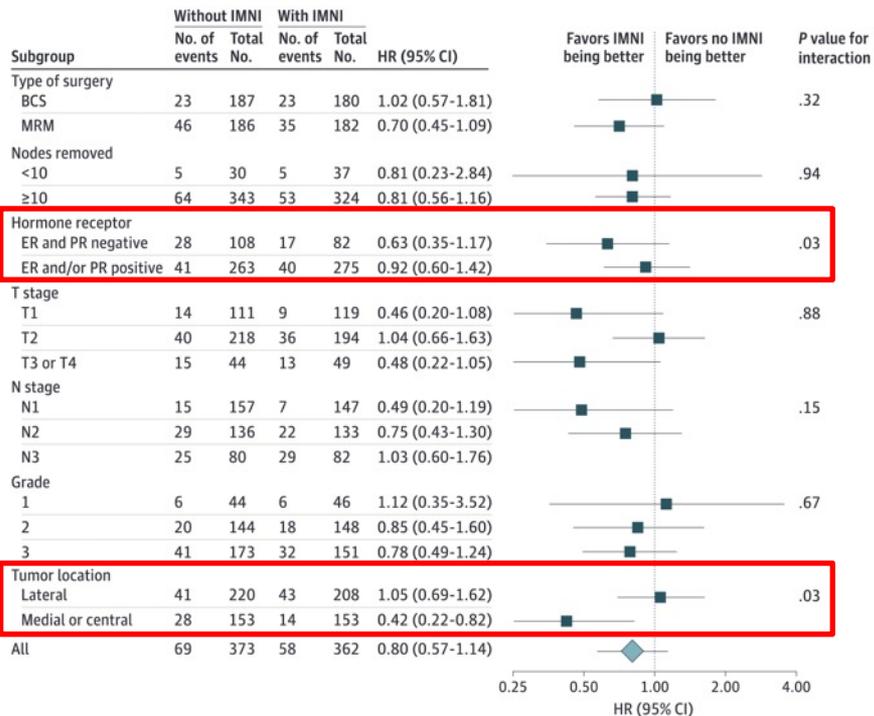
Data are n (%). IM-MS=internal mammary and medial supraclavicular.

Table 2: Follow-up and survival status and cause of death

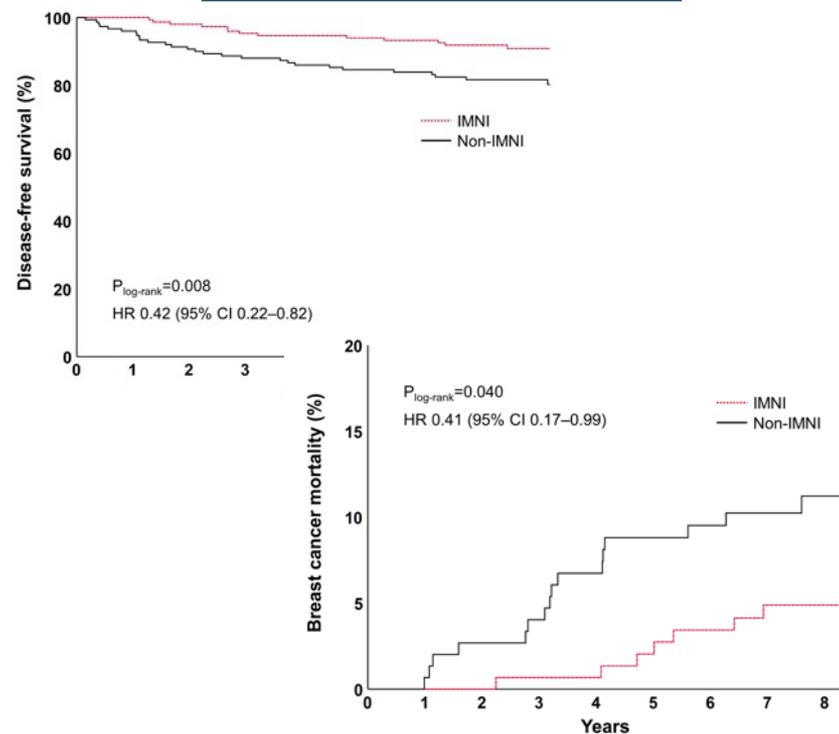
15-Jahres-Update DBCG-IMN



KROG 08-06



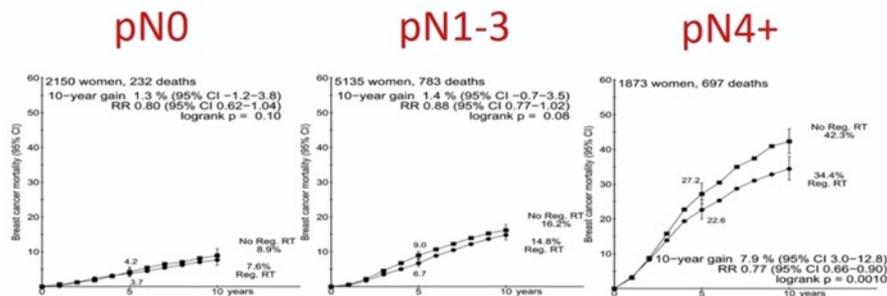
Medialer/zentraler Sitz



EBCTCG-Metaanalyse (SABCS 2018)

San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4-8, 2018

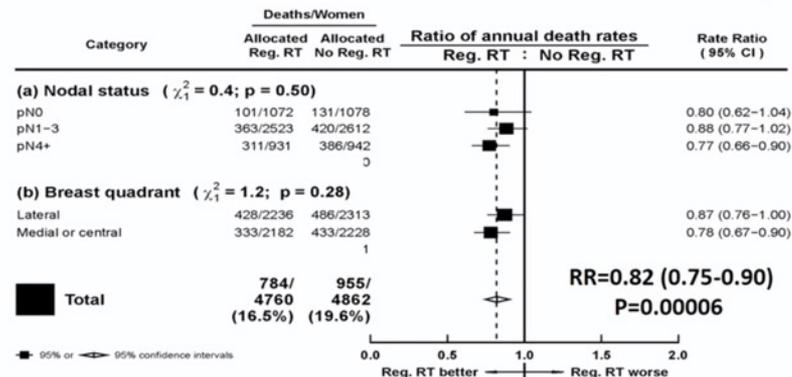
Newer trials: Breast cancer mortality



Intellectual property of EBCTCG trialists contact bc.overview@ndph.ox.ac.uk for permission to reprint and/or distribute

San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4-8, 2018

Newer trials: Breast cancer mortality

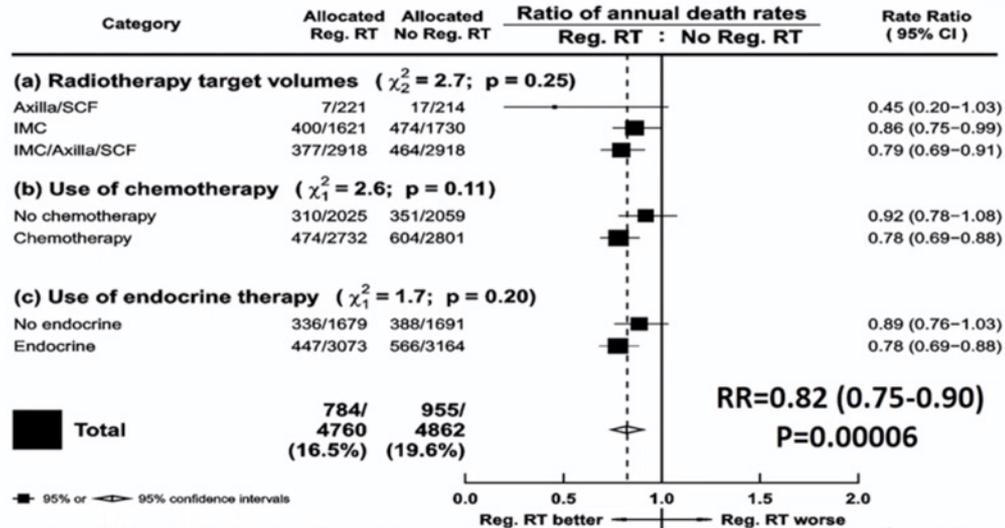


Intellectual property of EBCTCG trialists contact bc.overview@ndph.ox.ac.uk for permission to reprint and/or distribute

EBCTCG-Metaanalyse (SABCS 2018)

San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4-8, 2018

Newer trials: Breast cancer mortality



Intellectual property of EBCTCG trialists contact bc.overview@ndph.ox.ac.uk for permission to reprint and/or distribute

Hypofraktionierung am Lymphabfluss

	Wang et al. Lancet Oncol 2018	DBCG Skagen 1 (Abstract ESTRO 2022)	HypoG-01 (Abstract ESTRO 2023)	FAST-Forward Nodal (Abstract ESTRO 2022)
Patientenzahl	820	2963	1260	469
Fraktionierung	43,5 Gy in 15 Fx	40 Gy in 15 Fx	40 Gy in 15 Fx	26 Gy Gy in 5 Fx
Follow up	58,5 Monate	36 Monate	3,8 Jahre	?
Primärer Endpunkt	Lokoregionäre Rezidivrate	Lymphödem nach 3 Jahren	Lymphödem nach 3 Jahren	Arm/Handschwellung nach 5 Jahren
Ergebnisse	Nicht-Unterlegenheit bzgl. LRR Reduzierte Akuttoxizität	Nicht-Unterlegenheit bzgl. LÖ Keine Unterschiede bzgl. LRR, OS (keine statistische Testung)	Nicht-Unterlegenheit bzgl. LÖ Signifikanter Vorteil für DDFS und OS	Keine erhöhte LÖ-Rate nach 3 Jahren (keine statistische Testung)

Fazit

- RT der LAW (Level III/IV, IMN) ist klar indiziert bei
 - pN2-3
 - klinischem Befall Level III/IV, IMN
- RT der LAW ist in Risikofällen (!) indiziert bei
 - pN1 (pN0???)
 - Kriterien: Anzahl der befallenen LK, G3, ER/PR neg., Alter/Menopausenstatus, Tumorsitz
- Vorsicht bei RT der IMN und linksseitigem Tumorsitz sowie Gabe von Trastuzumab/Pertuzumab und/oder kardialer Komorbidität
 - Herzschonung mit DIBH und ggf. VMAT/IMRT, ggf. auf RT der IMN verzichten

Refresherkurs Mammakarzinom

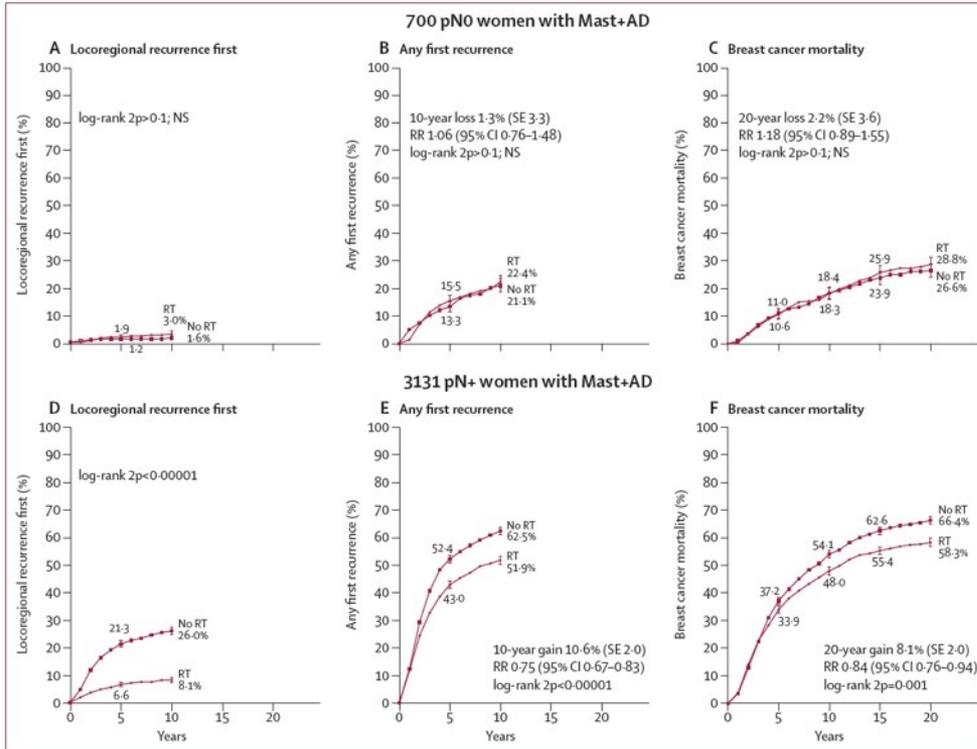
Radiotherapie der Lymphabflusswege

Radiotherapie der Thoraxwand nach Mastektomie

Radiotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Radiotherapie und simultane Systemtherapie

EBCTCG 2014



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 2021.1D

Auf PMRT
kann verzichtet werden
LoE 3b B AGO +

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

Kyndi et al. 2009

PMRT
zu diskutieren
LoE 3b B AGO +/-

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

PMRT
empfohlen
LoE 3b B AGO +

≥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.“**

30-Jahres-Update von DBCG 82b/c

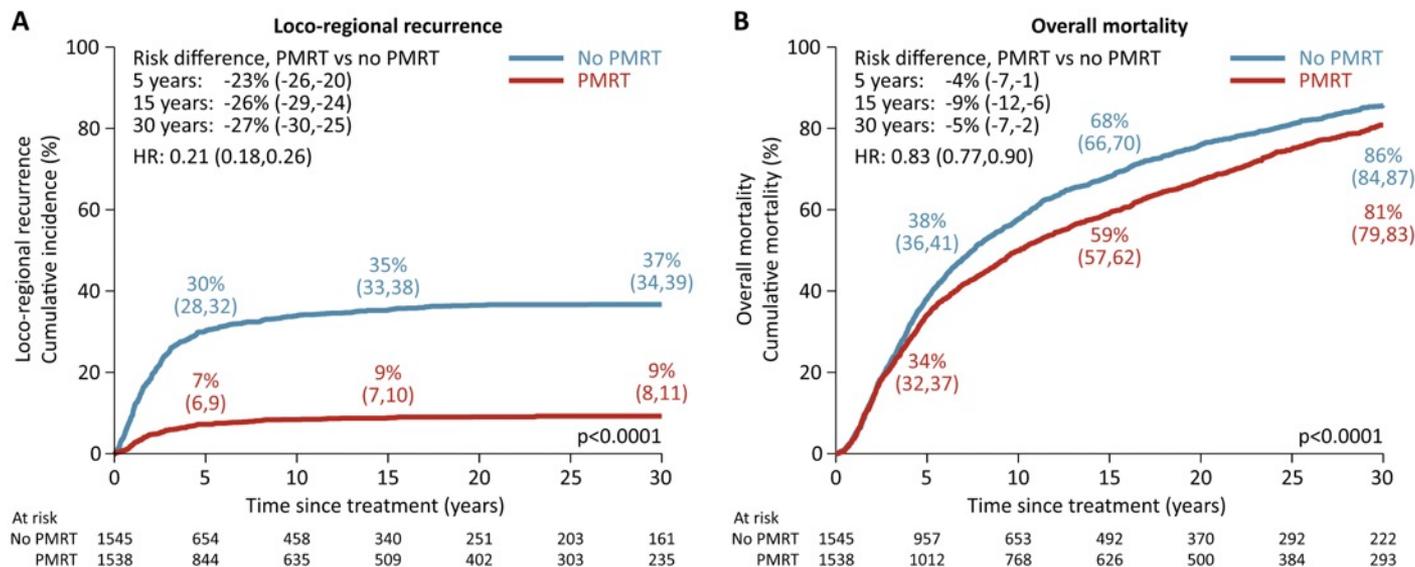


Fig. 1. Effect of radiotherapy on loco-regional recurrence (A) and overall mortality (B).

PMRT bei HER2-pos. (HERA)

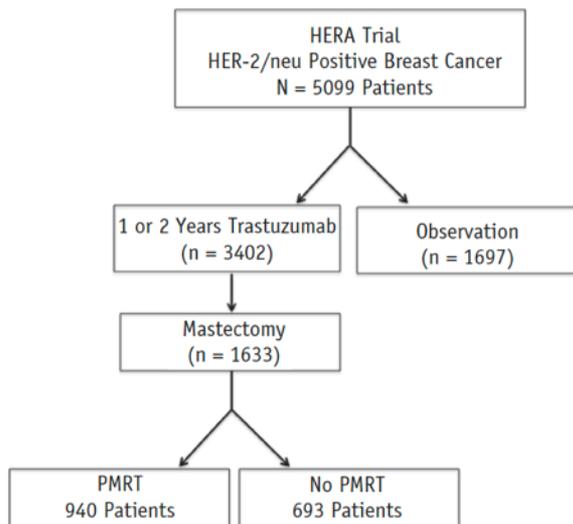
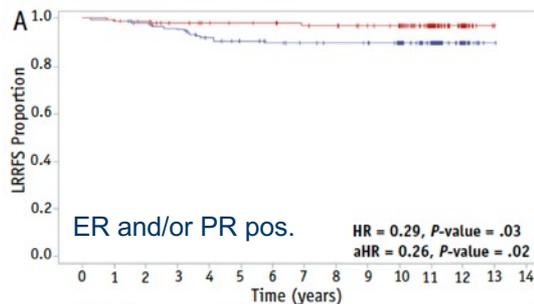


Table 3 Clinical outcomes of patients with 1 to 3 positive lymph nodes

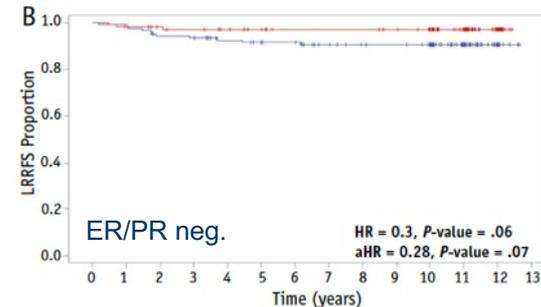
	(event-free proportion at 10 years with 95% CI)			
	PMRT	No PMRT	HR	P value
LRRFS	0.97 (0.95-0.99)	0.90 (0.86-0.94)	0.28 (0.12-0.67)	.004
DMFS	0.83 (0.79-0.88)	0.80 (0.75-0.85)	0.75 (0.49-1.16)	.19
DFS	0.77 (0.72-0.83)	0.70 (0.64-0.75)	0.64 (0.45-0.92)	.01
OS	0.87 (0.83-0.91)	0.82 (0.78-0.87)	0.63 (0.39-1.02)	.06

Abbreviations: CI = confidence interval; DFS = disease free survival; DMFS = distant metastasis free survival; HR = hazard ratio; LRRFS = loco-regional recurrence-free survival; OS = overall survival.

HRs were adjusted for patient's age, tumor size, tumor grade, and anthracycline or taxane administration. Bold and italic P values indicate statistical significance.



No PMRT 145 143 139 134 126 119 116 113 111 110 102 68 20 1
PMRT 133 132 129 123 120 118 116 113 112 107 102 63 18 0



No PMRT 119 118 111 110 104 100 98 90 86 85 79 49 14 0
PMRT 110 107 103 101 98 95 91 91 91 89 86 57 13 0

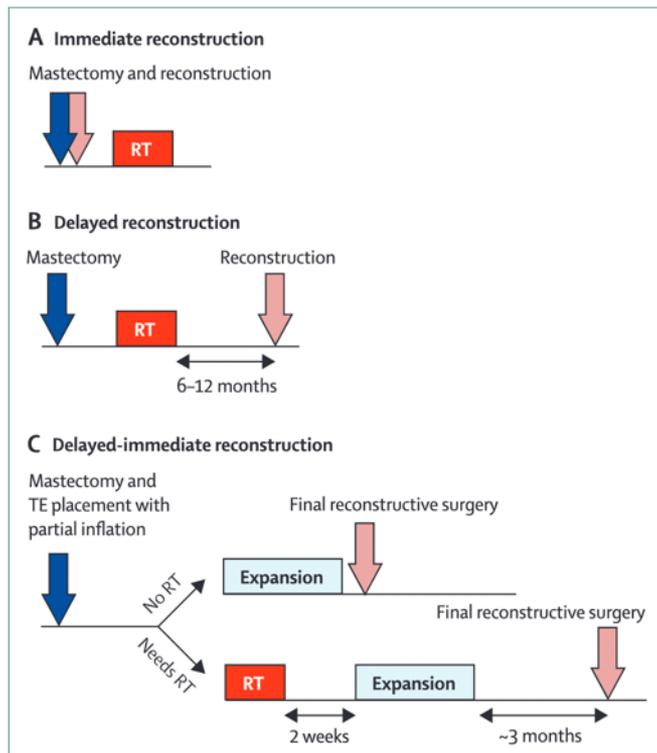
Radiotherapie und Brustrekonstruktion

Autolog → Lappentransplantat

- TRAM
- DIEP
- Latissimus dorsi

Implantatrekonstruktion

- Präpektoral
- Retropektoral
- Mit/ohne Netz



Komplikationsraten nach Brustrekonstruktion + RT

Group	No. of patients	Any complication, No. (%)	Major* complication, No. (%)	Reconstructive failure, No. (%)	Median time to the first complication (IQR), mo
1 y postop (n = 2247)					
Irradiated	622	180 (28.9)	134 (21.5)	48 (7.7)	1.0 (2.8)
Implant	386	123 (31.9)	99 (25.7)	47 (12.2)	1.1 (3.1)
Autologous	236	57 (24.2)	35 (14.8)	1 (0.4)	0.8 (1.1)
Unirradiated	1625	374 (23.0)	280 (17.2)	53 (3.3)	0.7 (1.6)
Implant	1218	254 (20.9)	182 (14.9)	43 (3.5)	0.7 (1.6)
Autologous	407	120 (29.5)	98 (24.1)	10 (2.5)	0.6 (1.7)
2 y postop (n = 1778)†					
Irradiated	482	161 (33.4)	129 (26.8)	55 (11.4)	1.3 (6.7)
Implant	283	110 (38.9)	94 (33.2)	53 (18.7)	1.8 (8.9)
Autologous	199	51 (25.6)	35 (17.6)	2 (1.0)	0.8 (1.1)
Unirradiated	1296	304 (23.5)	226 (17.4)	44 (3.4)	0.8 (3.2)
Implant	964	210 (21.8)	150 (15.6)	36 (3.7)	1.0 (3.6)
Autologous	332	94 (28.3)	76 (22.9)	8 (2.4)	0.6 (2.6)

Fazit

- PMRT ist klar indiziert bei
 - pT4
 - pN2-3
- PMRT ist in Risikofällen (!) indiziert bei
 - pT3 pN0
 - pT1-2 pN1
 - Kriterien: Anzahl der befallenen LK, G3, L1, ER/PR neg., HER2-pos., Alter/Menopausenstatus
- Vorsicht bei RT und Implantatrekonstruktion (wenn möglich zweizeitige Rekonstruktion mit Eigengewebe bevorzugen)

Refresherkurs Mammakarzinom

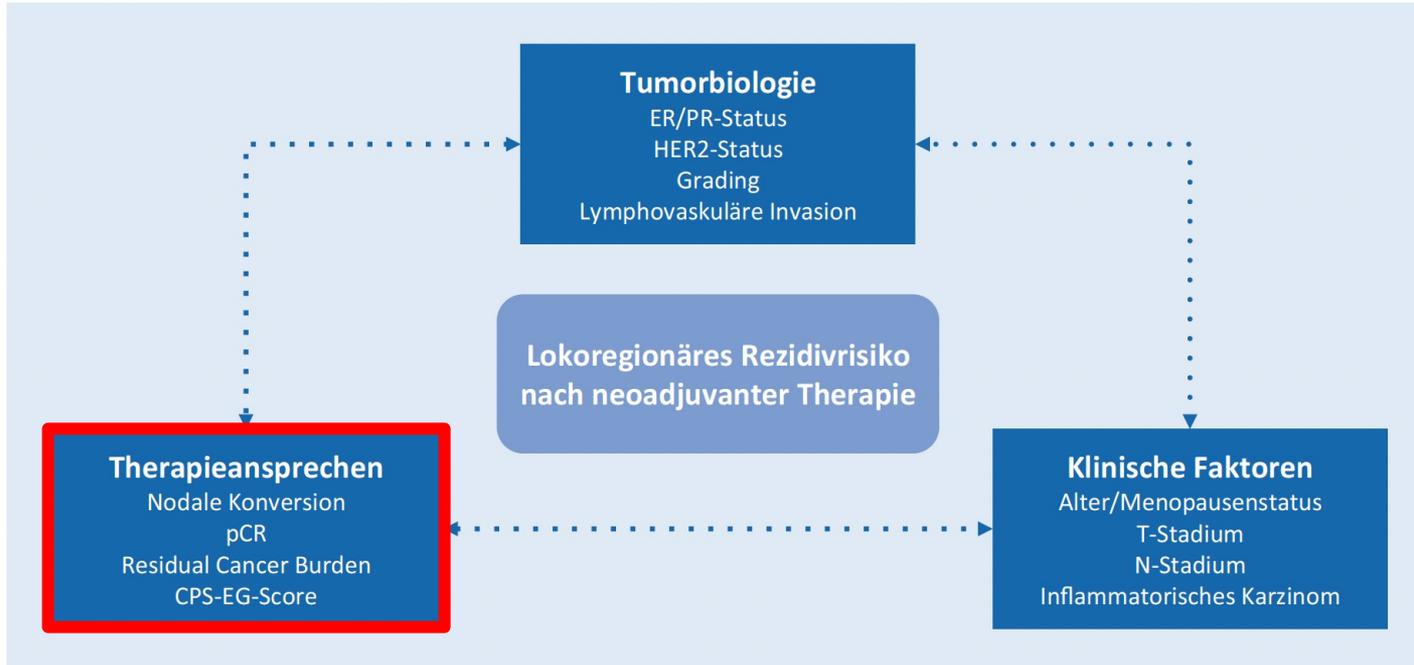
Radiotherapie der Lymphabflusswege

Radiotherapie der Thoraxwand nach Mastektomie

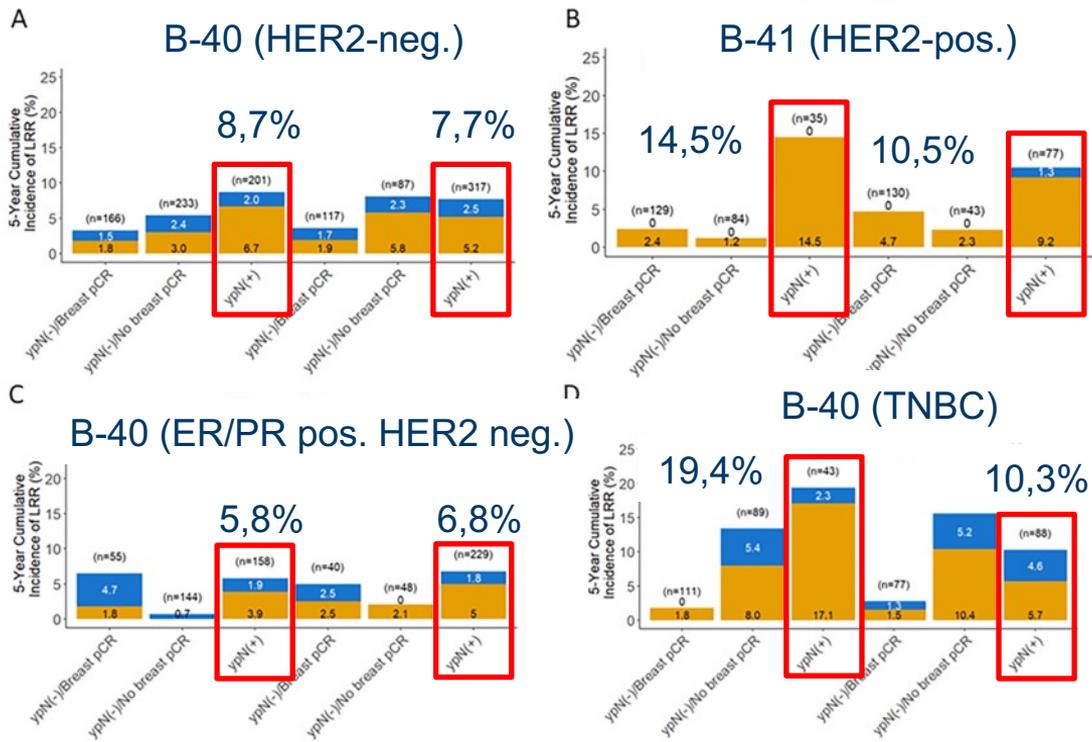
Radiotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Radiotherapie und simultane Systemtherapie

Lokoregionäres Rezidivrisiko nach neoadj. Therapie



Lokoregionäres Rezidivrisiko (NSABP-B40/B-41)

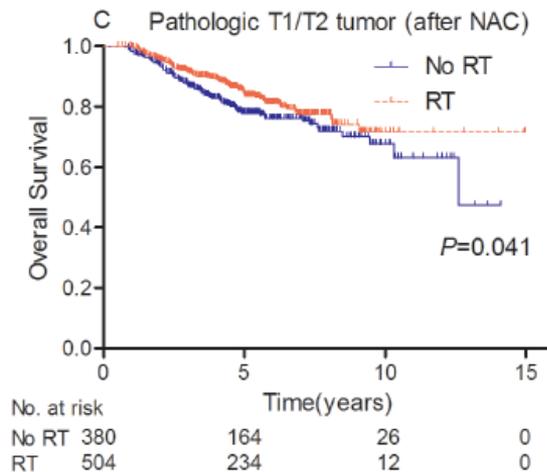
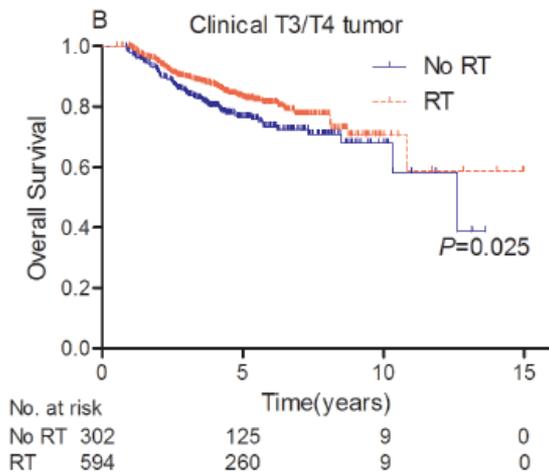
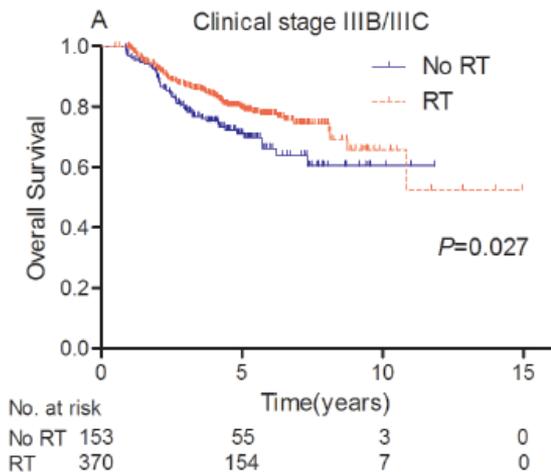


- Ca. 50% Mastektomie
- Bei ypN+ ALND
- Ca. 50% RT der LAW

→ ypN+ ist der wichtigste Risikofaktor für LRR, größter Einfluss bei HER2-pos. und TNBC

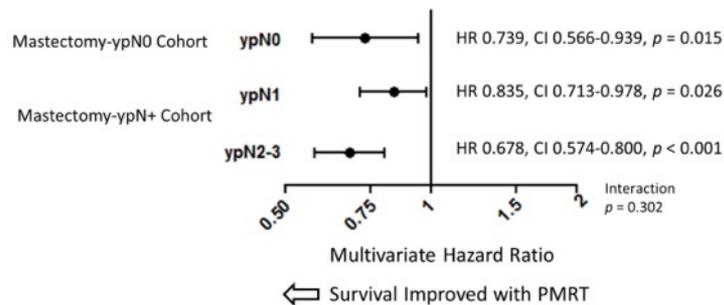
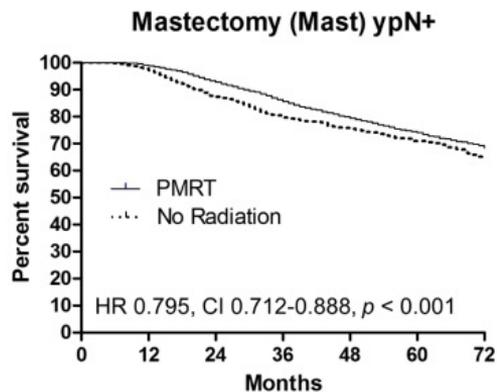
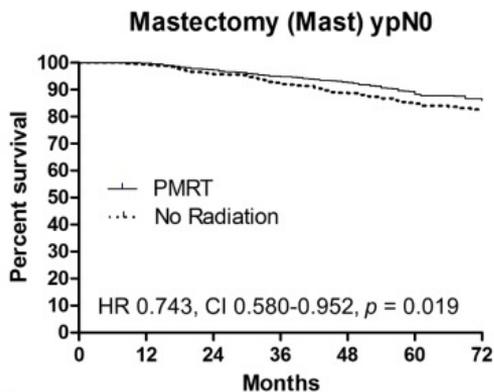
Datenlage zur Individualisierung der RT nach NACT - PMRT

- Retrospektive Analyse der NCDB (1998-2009), klin. Stadium II-III und NACT → ypN0
- n = 1560
- Primärer Endpunkt Gesamtüberleben, propensity score-matching



Datenlage zur Individualisierung der RT nach NACT - PMRT

- Retrospektive Analyse der NCDB (2003-2011), cT1-3 cN1 und NACT
- n = 3040 (ypN0) bzw. 7243 (ypN+)
- Primärer Endpunkt Gesamtüberleben, propensity score-matching



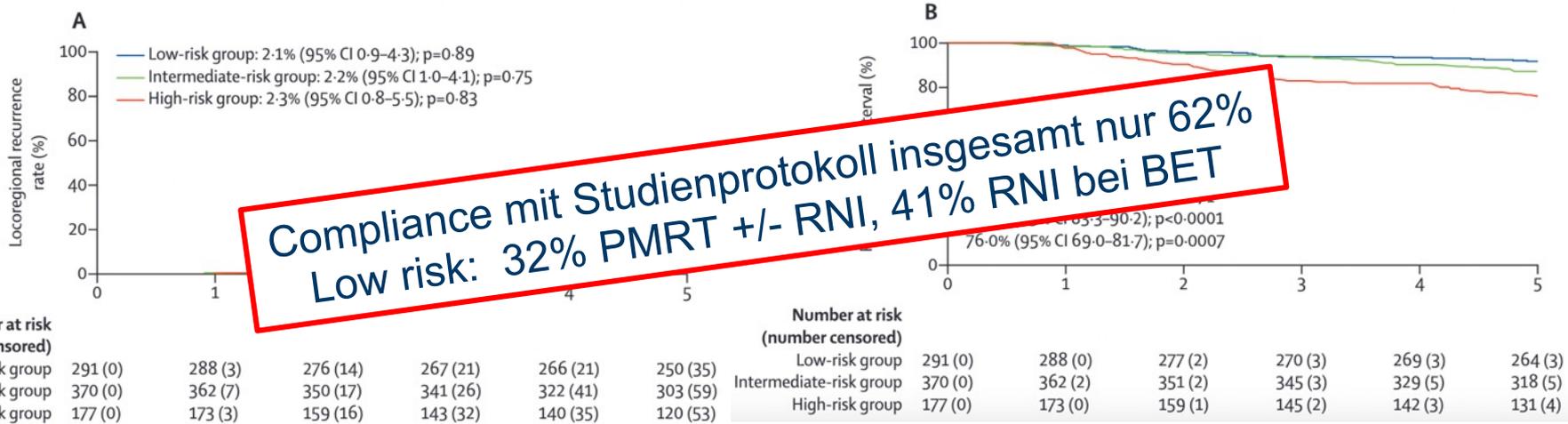
PMRT	1078	1034	841	557	376	241	146
No RT	1962	1911	1590	1080	723	451	266

PMRT	1819	1727	1375	948	665	434	250
No RT	5424	5294	4382	3034	2058	1360	807

Individualisierung der RT nach NACT - RAPCHEM

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*	Brust + Level I/II	Thoraxwand + Level I/II
	pN1 (SLNE ≤ pos. LK) ohne RF*		
	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)	Brust + Level I-IV	Thoraxwand + Level I-IV
	ypN1mi (SLNE) mit RF*		
	ypN1 (SLNE)		

Individualisierung der RT nach NACT - RAPCHEM



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

Refresherkurs Mammakarzinom

Radiotherapie der Lymphabflusswege

Radiotherapie der Thoraxwand nach Mastektomie

Radiotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Radiotherapie und simultane Systemtherapie

Übersicht zur adjuvanten Situation

Substanzklasse	Substanz	Timing	Studie	Erhöhte Toxizität mit RT
Endokrine Therapie	Tamoxifen AI	Simultan Simultan	Multiple CO-HO-RT	Nein Nein
HER2-zielgerichtete Therapie	Trastuzumab* Pertuzumab* T-DM1	Simultan Simultan Simultan	HERA, N9831 APHINITY KATHERINE	Nein Nein Nein
CDK4/6i	Palbociclib Abemaciclib Ribociclib	Sequentiell Sequentiell Sequentiell	PENELOPE-B monarchE NATALEE	? ? ?
PARPi	Olaparib Veliparib	Sequentiell Simultan Simultan	OlympiA RADIOPARP TBCRC 024	? Nein (Phase I, 20 Pat.) JA!!!
Immuntherapie	Pembrolizumab	Simultan/ sequentiell	KN-522	Nein
Chemotherapie	Capecitabine	Sequentiell	CREATE-X	?

*Unklare Datenlage zu linksseitigem Tumorsitz + Mammaria interna-RT

Daten zu PARP-Inhibitoren mit simultaner RT

Olaparib - RADIOPARP (Loap et al. JAMA Oncol 2022, Loap et al. Int J Cancer 2021)

- Phase I-Studie (n = 24, 2017-2019)
- Beginn 1 Woche vor RT, konventionell fraktionierte RT, Dosisescalation 50 mg bid bis 200 mg bid
- Keine Grad ≥ 3 Spättoxizität, 4,2% Grad 2 Tox.

Veliparib - TBCRC 024 (Jagsi et al. J Clin Oncol 2018)

- Phase I-Studie (n = 33, 2012-2014)
- konventionell fraktionierte RT, Dosisescalation 50 mg bid bis 200 mg bid, 100% PMRT mit 0,5 cm Bolus jeden zweiten Tag
- 5 DLT's (4x feuchte Epitheliolysen $\geq 100 \text{ cm}^2$)
- 46,7% Grad 3 Spättoxizität nach 3 Jahren (v.a. Fibrose/Induration)

Pembrolizumab in der Adjuvanz (KN-522)

- Randomisiert-kontrollierte Phase III-Studie (n = 1174, 2017-2018)
- TNBC mit neoadjuvanter Chemotherapie
- Initial sequentielle Gabe von Pembro zur RT vorgegeben, nach Amendment auch simultan erlaubt

Figure 5. EFS by adjuvant RT

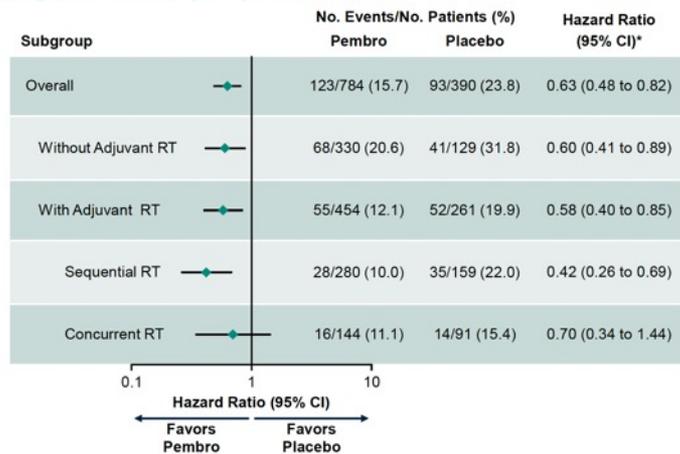
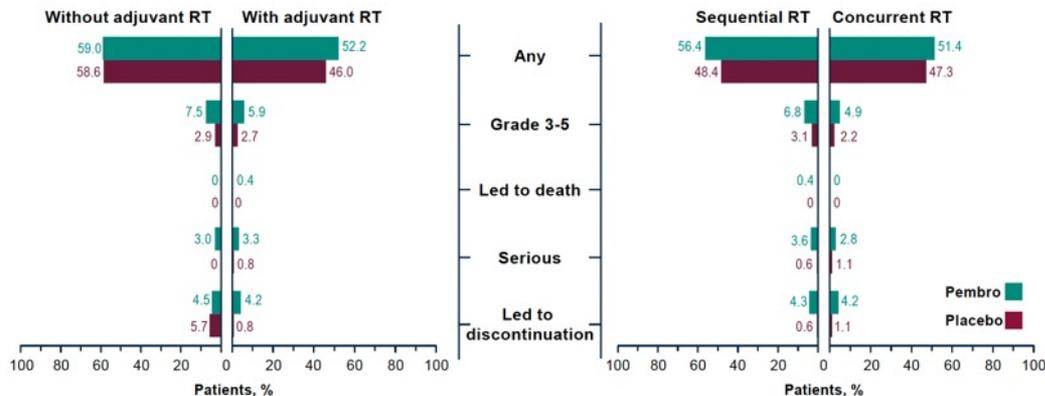


Figure 6. Summary of treatment-related adverse events in the adjuvant phase



Fazit – Systemtherapie und RT

- Verantwortung für die Kombinationstherapie liegt bei uns Radioonkologen (!)
- In der adjuvanten Situation im Zweifelsfall Sicherheit vor Risiko, insbesondere bei hohem Interaktionspotential (CDK4/6i, PARPi).
- In der Palliativsituation für CDK4/6i, PARPi, T-DM1 und neue Substanzen individuelle Abwägung in Abhängigkeit von
 - Zielvolumen
 - Dosis
 - Technik
 - Normalgewebsexposition
 - Interaktionspotenzial der Substanz
 - Risiko eines Erkrankungsprogresses bei Pausieren der Substanz (Behandlungsdauer?)