



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Lokoregionäres Rezidiv

Lokoregionäres Rezidiv

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

- **Versionen 2002–2019:**
**Audretsch / Bauerfeind / Brunnert / Budach /
Costa / Dall / Fehm / Fersis / Friedrich / Harbeck /
Gerber / Göhring / Hanf / Kühn/ Lisboa / Maass /
Mundhenke / Rezai / Simon / Solomayer /
Souchon / Thomssen / Wenz / Wöckel**
- **Version 2020:**
Lux / Solbach

Lokoregionäres Rezidiv Inzidenz und Prognose

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Lokalisation	Häufigkeit (%)	5-Jahres-Überleben (%)
Ipsilateral Rezidiv¹ (post BOT + Bestrahlung)	10 (2–20)	65 (45–79)
Thoraxwand¹ (nach Mastektomie)	4 (2–20)	50 (24–78)
Supraclavicular Region²		
Axilla:	34%	49% (3-y. OS)
nach ALND¹	1 (0.1–8)	55 (31–77)
nach SLNE⁴	1	93%
Multiple Lokalisationen²	16 (8–19)	21 (18–23)

¹ Haffty et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21(2):293-298, 1991;

² Reddy JP. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(5):1453-7, 2011;

³ Karabali-Dalamaga S et al. Br Med J 2(6139):730-733,1978;

⁴ Andersson Y, et al. Br J Surg 99(2):226-31,2012

Lokoregionäres Rezidiv Staging

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Untersuchung vor Behandlung

- **Histologische Sicherung**
- **Re-Evaluierung von ER, PgR, HER2**
- **Komplettes Re-Staging**
- **„Liquid biopsy“**
- **¹⁸F-FDG PET-CT**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	5	D	++
	3b	B	++
	5	D	++
	5	D	-
	2b	B	-

Lokoregionäres Rezidiv

Risikofaktoren bei Primärdiagnose

Oxford LoE

Erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv

Klinische und anamnestische Faktoren:

- | | |
|---|----|
| ▪ Junges Alter | 1a |
| ▪ Symptomatische Ersterkrankung | 2b |
| ▪ Übergewicht (Body-Mass-Index) | 1a |
| ▪ Nicht-alkoholische Fettleber | 2b |
| ▪ Persistierende Lymphopenie nach Therapieabschluss | 4 |

Tumorelevante Faktoren:

- | | |
|--|-----|
| ▪ Inflammatorisches Mamma-Ca | 2b |
| ▪ Multizentrität | 3b |
| ▪ Medialer Tumorsitz | 4 |
| ▪ Axillärer Befall und Anzahl befallener axillärer Lymphknoten | 1a |
| ▪ pT > 2 cm | 1a |
| * nodal negativ | 1b* |
| ▪ HER 2 +++ und tripel-negativ > Luminal B-like > Luminal A-like | 1a |
| ▪ Grading G3 | 1b* |
| ▪ Erhöhte Proliferationsmarker (z.B. Ki67) | 2b |
| ▪ Fehlende Komplettremission nach NACT | 2b |
| ▪ Nippelerhaltende Mastektomie und Abstand Tumor zum MAK ≤ 1 cm | 2b |

Andere Faktoren (Nomogramme/Risk-Scores):

- | | |
|--|----|
| ▪ Erhöhtes Risiko entsprechend Nomogramm (z.B. INFLUENCE) | 1a |
| ▪ CPS+EG Score | 2c |
| ▪ Adjuvant Radiotherapy Intensification Classifier (ARTIC) | 2b |

Metaanalyse: TNBC und lokoregionales Rezidiv

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Wang et al, Surg Oncol. 2013 Dec;22(4):247-55.

n = 15312 BC-patients, 22 studies, Hazard-ratios

BCT vs. ME

ILRR 0.75 (0.65–0.87)

DM 0.68 (0.60–0.76)

TNBC-subtype vs. other subtype

ILRR 1.88 (1.58–2.22)

DM 2.12 (1.72–2.62)

TNBC-subtype vs. HER2-subtype

ILRR 0.69 (0.53–0.91)

DM n.s.

ILRR: ipsilateral locoregional recurrence

DM: distant metastasis

TNBC: triple negative breast cancer

BCT: breast conserving therapy

ME: mastectomy

Risikofaktoren für lokoregionales Rezidiv nach Mastektomie

Karlsson et al. Ann Oncol 23:2852-8, 2012

IBCSG-Studie, 13 randomisierte Studien n = 8106 Patienten

Risikofaktoren für 10 J. kumulative Inzidenz ...:

→ 15% Thoraxwand	Alter < 40; ≥ 4 pos. Lymphknoten, 0-7 befallene LK
→ 10% supraclaviculär:	≥ 4 pos. LK
→ 5% axillares Rezidiv:	Alter < 40; Tumorgröße unbekannt, 0-7 nicht befallene Lymphknoten

Peng G et al. Biosci Reports 39 (9), 2019

Metaanalyse, 20 Publikation, n = 11.244 Patientinnen, pT1-2 pN0 nach Mastektomie

Risiko für Lokalrezidiv

→ Alter	HR 1,77 (p=0,001)
→ L1/V1	HR 2,23 (p<0,001)
→ Grading	HR 1,66 (p<0,001)
→ Her2-Status	HR 1,65 (p<0,027)
→ Menopausenstatus	HR 1,36 (p=0,015)
→ Resektionsränder	HR 2,56 (p=0,014)

Lokoregionäres Rezidiv: Prognostische / Prädiktive Faktoren

Oxford

Risikofaktoren des Rezidivtumors für ein Re-Rezidiv

- Tumorgröße
- Multifokalität
- Lokalisation
- Negativer Progesteronrezeptor
- Hohes Grading
- Verzicht auf Radiotherapie beim ersten Rezidiv
- Verzicht auf Chemotherapie beim ersten Rezidiv

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

2a	B	
----	---	--

2a	B	
----	---	--

2b	B	
----	---	--

3b	B	
----	---	--

3b	C	
----	---	--

3b	C	
----	---	--

3b	C	
----	---	--

Risikofaktoren für Metastasen / Überleben

- Frühes (<2–3 J.) vs. spätes Rezidiv
- LVSI / Grad / ER-negative /-positive Resektionsränder (falls > 2 Faktoren positiv)

2b	B	
----	---	--

3b	B	
----	---	--

Prädiktive Faktoren für therapeutische Erwägungen

- HER2
- ER and PgR

2b	B	++
----	---	----

2b	B	++
----	---	----

Clinicopathological Factors of the Recurrent Tumor to Predict Outcome in Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Panet-Raymond V et al. Cancer 117:2035, 2011

n = 6020 pts., retrospective cohort-study

pT1/2, N0 tumors, breast conserving treatment

269 ipsilateral breast tumor recurrences (IBTR)

Multivariate analysis:

TTR < 48 months

LVSI (of the LRR)

ER negative LR-tumor

high grade

close margins of recurrent tumor

→ if ≥ 2 factors positive \Rightarrow worse OS

Ipsilaterales Rezidiv nach BET – Operative Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

- **Mastektomie (Ziel: R0)**
- **Re-BEO mit R0-Resektion**
- **Axilläre Intervention nach primärer Axilla-
dissektion falls cN0**
- **SLNE nach prim. SLNE falls cN0***
- **Palliative Operation in der M1-Situation
(z.B. Schmerz, Ulzeration, psychosoziale Indikation)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	B	++
2b	B	+/-
4	C	-
2a	B	-
5	D	+

* Wenn der Wächterlymphknoten nicht aufgefunden werden kann, sollte keine axilläre Dissektion durchgeführt werden, auch eine operative Intervention außerhalb der ipsilateralen Axilla wird nicht empfohlen.

Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

Axilläres Rezidiv – Operative Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Kurative Situation: R0-Resektion (auch mit tieferen Thoraxwandanteilen in ausgewählten Fällen: HR-pos., primär N-) 	2b	A	++
<ul style="list-style-type: none"> Palliative Situation: Resektion tieferer Thoraxwandanteile 	5	D	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Palliative Operation bei M1-Situation (z.B. Schmerz, Ulzeration, psychosozial) 	5	D	+
<ul style="list-style-type: none"> SLNE nach früherem SLNE bei cN0* 	3b	B	-

* Wenn der Wächterlymphknoten nicht aufgefunden werden kann, sollte keine axilläre Dissektion durchgeführt werden, auch eine operative Intervention außerhalb der ipsilateralen Axilla wird nicht empfohlen.

Lokoregionäres Rezidiv und R0-Resektion – Systemische Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Nach histopathologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PgR, HER2)

- Endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren
- Chemotherapie (ggfs. präoperativ)
- Bei HER2-überexprimierenden Tumoren Chemotherapie und HER2-zielgerichtete Therapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren	2b	B	++
Chemotherapie (ggfs. präoperativ)	2b	B	+
Bei HER2-überexprimierenden Tumoren Chemotherapie und HER2-zielgerichtete Therapie	5	D	+

Chemotherapie bei lokoregionärem Rezidiv

■ CALOR Trial update

n = 163 (2003–2010), median follow-up of 4.9 years, all R0 resection

5-year disease-free survival: 69% (95% CI 56–79) with chemotherapy vs. 57% (44–67) without chemotherapy (hazard ratio 0.59 [95% CI 0.35–0.99]; p = 0.046): 24 (28%) patients vs. 34 (44%).

Adjuvant chemotherapy was significantly more effective in ER negative disease ($p_{\text{interaction}} = 0.046$).

Multivariate analysis: predictors of survival

chemotherapy for primary cancer (HR 3.55, p = 0.03)

interval from primary surgery (HR 0.87, p = 0.05)

Wapnir IL et al. Annals of Surgical Oncology, February 2017, Volume 24, Issue 2, pp 398–406 | Cite as

Chemotherapie bei lokoregionärem Rezidiv

■ CALOR Trial update

Endpoint	ER-positive			ER-negative		
	CT	No-CT	HR (95%CI)	CT	No-CT	HR (95%CI)
10-yr DFS	50%	59%	1.07 (0.57 – 2.00)	70%	34%	0.29 (0.13 – 0.67)
	Interaction P-Value =0.013					
10-yr OS	76%	66%	0.70 (0.32 – 1.55)	73%	53%	0.48 (0.19 – 1.20)
	Interaction P-value =0.53					
10-yr BCFI	58%	62%	0.94 (0.47 – 1.85)	70%	34%	0.29 (0.13 – 0.67)
	Interaction P-value = 0.034					

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Wapnir IL et al. Annals of Surgical Oncology, February 2017, Volume 24, Issue 2, pp 398–406 | Cite as

Lokoregionäres Rezidiv (R1-Resektion/Inoperabilität) – Systemische Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Nach histopathologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PgR, HER2)

- Endokrin-basierte Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren analog fernmetastasierter Situation
- Chemotherapie und zielgerichtete Therapie (prä- oder postoperativ) analog fernmetastasierter Situation

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Endokrin-basierte Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren analog fernmetastasierter Situation	2b	B	++
■ Chemotherapie und zielgerichtete Therapie (prä- oder postoperativ) analog fernmetastasierter Situation	2b	B	++

Ipsilaterales Rezidiv nach primärer BET – Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Nach Re-BEO

- Ganzbrustbestrahlung (falls keine adjuvante RT erfolgt war)
- Erneute Bestrahlung mittels Brachytherapie/perkutane RT (falls adjuvante RT erfolgt ist)

Nach Mastektomie

- Thoraxwandbestrahlung +/- regionäre Lymphknoten (14% befallene supraklavikuläre LK)
- Dosisescalation der Bestrahlung
- Erneute Bestrahlung (ggf. als Brachytherapie) mit Hyperthermie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Ganzbrustbestrahlung (falls keine adjuvante RT erfolgt war)	3b	C	++
Erneute Bestrahlung mittels Brachytherapie/perkutane RT (falls adjuvante RT erfolgt ist)	2b	B	+
Thoraxwandbestrahlung +/- regionäre Lymphknoten (14% befallene supraklavikuläre LK)	2b	B	+/-
Dosisescalation der Bestrahlung	3b	C	-
Erneute Bestrahlung (ggf. als Brachytherapie) mit Hyperthermie	3a	C	+

Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

Axilläres Rezidiv – Lokale Behandlung

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

Oxford		
LoE	GR	AGO

Thoraxwandrezidiv (R0-Resektion) nach Mastektomie

- Falls keine Postmastektomie-Bestrahlung erfolgte
 - Kurative Situation:
Bestrahlung der Brustwand +/- regionären LK
- Zweit-Bestrahlung (Thoraxwand + Hyperthermie)

2b	B	+
1b	B	+/-

Axilläres Rezidiv

- Bestrahlung der Axilla nach R0-Resektion
 - Keine adjuvante Axillabestrahlung erfolgt
 - Adjuvante Axillabestrahlung erfolgt

3b	C	+
5	D	+/-

Therapieoptionen bei nicht kurativen Fällen

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

Guidelines Breast
Version 2020.01

- **Begleitende Radio-Chemotherapie**
- **Hyperthermie***
 - In Kombination mit Radiotherapie
 - In Kombination mit Chemotherapie
- **Intra-arterielle Chemotherapie**
- **Photodynamische Therapie**
- **Elektrochemotherapie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	C	+
1b	B	+
4	C	+/-
4	C	+/-
4	C	+/-
3b	C	+/-