

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Lokoregionäres Rezidiv

Lokoregionäres Rezidiv

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Versionen 2002–2020:**
**Audretsch / Bauerfeind / Brunnert / Budach /
Costa / Dall / Fehm / Fersis / Friedrich / Harbeck /
Gerber / Göhring / Hanf / Kühn/ Lisboa / Lux / Maass /
Mundhenke / Rezai / Simon / Solbach/ Solomayer /
Souchon / Thomssen / Wenz / Wöckel/**
- **Version 2021:**
Blohmer / Ditsch

Loco-regional Recurrence Incidence and Prognosis

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Localization	10-y. incidence (%)	5-y. Overall Survival (%)
Ipsilateral recurrence¹ (post BEO + irradiation)	10 (2–20)	65 (45–79)
Chest wall¹ (post mastectomy)	4 (2–20)	50 (24–78)
As above plus supraclavicular fossa² Axilla:	34%	49% (3-y. OS)
After ALND¹	1 (0.1–8)	55 (31–77)
After SLNE⁴	1	93%
Multiple localizations²	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 2021.1D

Untersuchung vor Behandlung

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

Oxford

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

Frühes Mammakarzinom (M0) - eBC

Prognosefaktoren I

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Tumorgröße - pT	1a	A	++
▪ Lymphknotenstatus - pN	1a	A	++
▪ Histologischer Typ (muzinös, tubulär etc.)	2b	B	++
▪ Grading (Elston & Ellis) – G	2a	B	++
▪ Alter	2a	B	++
▪ Histologisch nachgewiesener Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße (L1, V1)	1b	B	++
▪ pCR nach NACT* bei (Lum B-like, HER2+, TN)	1a	A	++
▪ Erhöhtes Rezidivrisiko bei initial invasiv lobulärem Typ, cT3/4, N+	2a	B	+/-
▪ Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²)	1b	B	+
▪ Resektionsstatus – R0 / R1	1a	A	+

* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren II

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ ER / PR	2a	B	++
▪ HER2 (IHC, ISH)	2b	B	++
▪ ER / PR / HER2 / Ki-67 zur Abschätzung des molekularen Typs	2b	B	++
▪ uPA / PAI-1 (Femtelle® ELISA) in N0	1a	A	+
▪ Proliferationsmarker			
▪ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	1a	B	+

Reproducibility – Quality assurance is key for clinical decision making



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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **ER/PR: concordance central vs local is high (97%; Plan B, SABCS 2014)**
- **Grade: concordance central vs local is 68% (PlanB, JCO 2016)**
- **HER2: frequency of false-positive test results 6% (ASCO /CAP JCO 2013)**
- **Impact of routine pathologic review in N0 BC: 20% changes: grade 40%, LVI 26%, N 15%, margin 12% (JCO 2012)**
- **pN0 from MIRROR study: pN0 was upstaged in 22%, in central pathology review (Ann Oncol 2012)**
- **Ki-67:**
 - **Inter- and intraobserver variability in measurement of Ki-67 is high (J Nat. Cancer Institute 2011)**
 - **High reproducibility for low and high Ki67 levels (J Pathol 2002)**
 - **Standardized methodology improves analytical validity (JNCI 2020)**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Metaanalysis: TNBC and Local Recurrence

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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

Risk factors for loco-regional recurrence after mastectomy



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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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

IBCSG-study, 13 randomised studies; n = 8106 pts

Risk factors for 10 years cumulative incidence

- 15% chest wall age < 40; ≥ 4 pos. lymph nodes, 0-7 pos. lymph nodes
- 10% supraclavicular ≥ 4 pos. lymph nodes
- 5% local recurrence axilla age < 40; tumor size unknown,
0-7 neg. lymph nodes

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

metaanalysis, 20 publications, n = 11.244 pts, pT1-2 pN0 post mastectomy

Local recurrence risk

- age 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)
- menopausal status HR 1,36 (p=0,015)
- Resection margins HR 2,56 (p=0,014)

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren III

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Genexpressionsprofile (GEP; Multigene Assays, Gensignaturen) <ul style="list-style-type: none"> ▪ MammaPrint® (N0-1) ▪ Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-) ▪ EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2-) ▪ Prosigna® (N0-1, HR+, HER2-) ▪ Breast Cancer Index® (N0-1, HR+ HER2-)** ▪ PREDICT® Algorithmus (https://breast.predict.nhs.uk/) ▪ Klinisch-pathologischer Score für inv. lobuläres Mammakarzinom (Nodalstatus, Tumorgröße, Lymphgefäßinvasion LVI) ▪ CTS5 Clinical Treatment Score** ▪ CPS-EG Score 	<p>1b</p> <p>1b</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>1b</p> <p>2b</p> <p>2b</p> <p>2b</p>	<p>A</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>B</p>	<p>+*</p> <p>+*</p> <p>+*</p> <p>+*</p> <p>+/-*</p> <p>+</p> <p>+/-</p> <p>+</p> <p>+</p>

* Sollten nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Tumorgröße, Nodalbefall, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden

** Abschätzung des Spätrezidiv-Risikos

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren IV

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Faktor

- Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)
- Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®)§
- CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)
- Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen
- Cell-free DNA (cfDNA, im Blut, für DFS, PFS, OS)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	1a	A	+/-
	1b	A	+/-
	1b	B	+/-
	3a	C	-
	2b ^a	B	+/-

Risikofaktoren für ein nochmaliges Rezidiv

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		AGO
	LoE	GR	
▪ Tumorgröße	2a	B	
▪ Multifokalität	2a	B	
▪ Lokalisation	2b	B	
▪ Negativer Progesteronrezeptor	3b	B	
▪ Hohes Grading	3b	C	
▪ Verzicht auf Radiotherapie beim ersten Rezidiv	3b	C	
▪ Verzicht auf Chemotherapie beim ersten Rezidiv	3b	C	
<u>Risikofaktoren für Metastasen / Überleben</u>			
▪ Frühes (<2–3 J.) vs. spätes Rezidiv	2b	B	
▪ LVSI / Grad / ER-negative /-positive Resektionsränder (falls > 2 Faktoren positiv)	3b	B	
<u>Prädiktive Faktoren für therapeutische Erwägungen</u>			
▪ HER2	2b	B	++
▪ ER und PR	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 2021.1D

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 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Mastektomie (Ziel: R0)	3b	B	++
■ Re-Brusterhaltende Operation mit R0-Resektion + Partialbrustbestrahlung*	2b	B	+
■ Re-Brusterhaltende Operation mit R0-Resektion	2b	B	+/-
■ Axilläre Intervention nach primärer Axilla- dissektion falls cN0	4	C	-
■ SLNE nach prim. SLNE falls cN0**	2a	B	-
■ Palliative Operation in der M1-Situation (z.B. Schmerz, Ulzeration, psychosoziale Indikation)	5	D	+

* Nach Vorstellung im Tumorboard

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

Mastectomy vs. BCS + partial breast irradiation



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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- 1327 pts. from 7 European countries with first local recurrence 01/1995 - 06/2017
- ME vs. BCS + Brachytherapy
- Propensity Score matched control (1:1): clinical and histopathological factors
- Primary endpoint: 5-y OS; secondary endpoints: e.g. 5-y-DFS, complications
- Median follow-up 75.4 months
- No differences in 5-y OS and sec. Endpoints: 5-y -OS: 88 vs. 87%
cumulative incidence 2. recurrence: 2.3 vs. 2.8%
- 5-y incidence of mastectomy after 1. recurrence 3.1%

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie Axilläres Rezidiv – Operative Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	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 2021.1D

- Nach histopathologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PR, HER2)
- Endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren
- Chemotherapie (ggfs. präoperativ)
- Bei HER2-überexprimierenden Tumoren Chemotherapie und HER2-zielgerichtete Therapie

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

Locoregional recurrence Chemotherapy

■ CALOR Trial update

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

5-y DFS: 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

Loco-regional Recurrence Chemotherapy

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ 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					

www.ago-online.de

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

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

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

- | | | | |
|--|-----------|----------|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Endokrin-basierte Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren analog fernmetastasierter Situation | 2b | B | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie und zielgerichtete Therapie (prä- oder postoperativ) analog fernmetastasierter Situation | 2b | B | ++ |

Ipsilaterales Rezidiv nach primärer BEO – Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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

Nach Re-BEO

- Ganzbrustbestrahlung (falls keine adjuvante RT erfolgt war)
- Erneute Bestrahlung mittels Partialbrustbestrahlung/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

Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

Axilläres Rezidiv – Lokale Behandlung

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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	+/-

Lokoregionäres Rezidiv

Therapieoptionen bei nicht kurativen Fällen

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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	+/-

* In Zentren, die auf der DKG-Website gelistet sind