



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Lokoregionäres Rezidiv

Lokoregionäres Rezidiv

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Versionen 2002–2018:**
**Audretsch / Bauerfeind / Brunnert / Budach /
Costa / Dall / Fehm / Fersis / Friedrich / Harbeck /
Gerber / Göhring / Hanf / Kühn/ Lisboa / Maass /
Mundhenke / Rezai / Simon / Solomayer /
Souchon / Thomssen / Wenz**
- **Version 2019:**
Dall/Wöckel

Lokoregionäres Rezidiv Inzidenz und Prognose

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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 SNB⁴	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 2019.1D

Untersuchung vor Behandlung

- **Histologische Sicherung**
- **Re-Evaluierung von ER, PgR, HER2**
- **Komplettes Re-Staging**
- **„Liquid biopsy“**

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

Lokoregionäres Rezidiv

Risikofaktoren bei Primärdiagnose

Oxford
LoE

Erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv

- | | |
|--|-----|
| ▪ Junges Alter | 1a |
| ▪ R-1 – Resektion des Primärtumors | 1a |
| ▪ Unterlassene Strahlentherapie (falls adjuvant indiziert) | 1a |
| ▪ Ausgedehnte intraduktale Komponente | 1b |
| ▪ Gefäßinvasion | 1b |
| ▪ HER 2 +++ und tripel-negativ > Luminal B-like > Luminal A-like | 2a |
| ▪ Anzahl befallener axillärer Lymphknoten | 1a |
| ▪ Grading G3 | 1b* |
| ▪ Erhöhte Proliferationsmarker (z.B. Ki67) | 2b |
| ▪ pT > 2 cm | 1b* |
| * nodal negativ | 1a |
| ▪ Inflammatorisches Mamma-Ca | 2b |
| ▪ Medialer Tumorsitz | 4 |
| ▪ Übergewicht (Body-Mass-Index) | 1a |

Metaanalyse: TNBC und lokoregionales Rezidiv

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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

Risikofaktoren für lokoregionales Rezidiv nach Mastektomie

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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; Tumorgroße unbekannt,
0-7 nicht befallene Lymphknoten

Metaanalyse: 7174 BET und 5418 ME

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Lowery AJ, et al. Breast Cancer Res Treat 133(3):831-41, 2012

After BCT:

HR-positive tumors show a lower risk for LRR than...

triple negative tumors (RR 0.38) and....

HER2-expressing tumors (RR 0.34)*

After ME:

HR-positive tumors show a lower risk for LRR than...

HER2-expressing tumors (RR 0.69)* and...

triple negative tumors (RR 0.61)

Result:

HR-positive tumors exhibit the lowest rate of local recurrence.

*** most pts. were treated in the time before routine adjuvant trastuzumab use**

Lokoregionäres Rezidiv: Prognostische / Prädiktive Faktoren

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<u>Risikofaktoren des Rezidivtumors für das Auftreten eines Re-</u>			
<u>Rezidivs</u>			
▪ Tumorgröße	2a	B	
▪ Multifokalität	2a	B	
▪ Lokalisation	2b	B	
▪ Negativer Progesteronrezeptor	3b	B	
<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 and PgR	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 2019.1D

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 2019.1D

- **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	++
3	C	+/-
4	C	-
2a	B	-
5	D	+

* Wenn der Wächterlymphknoten nicht aufgefunden werden kann, sollte keine axilläre Dissektion durchgeführt werden, auch eine chirurgische 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 2019.1D

- **Kurative Situation: R0-Resektion (auch mit tieferen Thoraxwandanteilen in ausgewählten Fällen: HR pos, primär N-)**
- **Palliative Situation: Resektion tieferer Thoraxwandanteile**
- **Palliative Operation bei M1-Situation (z.B. Schmerz, Ulzeration, psychosozial)**
- **SLNE nach früherem SLNE bei cN0***

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

Lokoregionäres Rezidiv und R0-Resektion – Systemische Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Nach patho-histologischer 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

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

■ 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					

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



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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

- Endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren
- Chemotherapie (prä- oder postoperativ)
- Bei HER2-positiven Tumoren:
HER2-zielgerichtete Therapie mit Chemotherapie

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

Ipsilaterales Rezidiv nach primärer BET – Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Nach Re-BEO			
▪ Ganzbrustbestrahlung (falls keine adjuvante RT erfolgt war)	3b	C	++
▪ Erneute Bestrahlung (Mamma) (z.B. Brachytherapie, externe Beam RT)	3b	C	+/-
Nach Mastektomie			
▪ 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 2019.1D

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	+/-

Therapieoptionen bei nicht kurativen Fällen

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **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	+/-