

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2015.1D

## Loko-regionäres Rezidiv

# Loko-regionäres Rezidiv

- **Version 2002:**  
**Brunnert / Simon**
- **Versions 2003–2014:**  
**Audretsch / Bauerfeind / Costa /  
Dall / Fehm / Fersis / Friedrich / Gerber /  
Göhring / Hanf / Lisboa / Maass /  
Mundhenke / Rezai / Solomayer / Souchon  
/ Thomssen**
- **Version 2015:**  
**Fersis / Harbeck**

# Loko-regionäres Rezidiv Inzidenz und Prognose

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

Guidelines Breast  
Version 2015.1D

Lokalisation	Häufigkeit (%)	5-Jahres- Überleben (%)
<b>Ipsilateral Rezidiv<sup>1</sup></b> (post BOT + Bestrahlung)	<b>10 (2–20)</b>	<b>65 (45–79)</b>
<b>Thoraxwand<sup>1</sup></b> (nach Mastektomie)	<b>4 (2–20)</b>	<b>50 (24–78)</b>
<b>supraclavicular Region<sup>2</sup></b>	<b>34%</b>	<b>49% (3-y. OS)</b>
<b>Axilla:</b>		
nach <b>ALND<sup>1</sup></b>	<b>1 (0.1–8)</b>	<b>55 (31–77)</b>
nach <b>SNB<sup>4</sup></b>	<b>1</b>	<b>93%</b>
<b>Multiple Lokalisationen<sup>2</sup></b>	<b>16 (8–19)</b>	<b>21 (18–23)</b>

www.ago-online.de

<sup>1</sup> Haffty et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21(2):293-298, 1991; <sup>2</sup>Reddy JP. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(5):1453-7, 2011; <sup>3</sup>Karabali-Dalamaga S et al. Br Med J 2(6139):730-733,1978; <sup>4</sup>Andersson Y, et al. Br J Surg 99(2):226-31,2012

# Loko-regionales Rezidiv Staging

Oxford AGO  
LoE / GR

---

## Untersuchungen vor Behandlung:

- |  |             |           |
|--|-------------|-----------|
| ➤ <b>Histologische Sicherung</b><br><b>++</b>        | <b>5 D</b>  |           |
| ➤ <b>Reevaluierung von ER, PR, HER2</b><br><b>++</b> | <b>3b B</b> |           |
| ➤ <b>Komplettes Re-Staging</b>                       | <b>5 D</b>  | <b>++</b> |

# Loko-regionäres Rezidiv Risikofaktoren bei Primärdiagnose

**Oxford  
LoE**

---

## Erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv

- |   |            |
|---|------------|
| ➤ <b>Junges Alter</b>   | <b>1a</b>  |
| ➤ <b>Positive mikroskopische Ränder</b>                           | <b>1a</b>  |
| ➤ <b>Unterlassene Strahlentherapie (falls adjuvant indiziert)</b> | <b>1a</b>  |
| ➤ <b>Ausgedehnte intraduktale Komponente</b>                      | <b>1b</b>  |
| ➤ <b>Gefäßinvasion</b>  | <b>1b</b>  |
| ➤ <b>Triple-negativ und HER2+/HR neg. vs. HR pos.</b>             | <b>2a</b>  |
| ➤ <b>Grading (G3 vs. G1)</b>                                      | <b>1b*</b> |
| ➤ <b>Erhöhte Proliferationsmarker (z.B. Ki67)</b>                 | <b>2b</b>  |
| ➤ <b>pT (&gt; 2 vs. ≤ 2 cm)</b>                                   | <b>1b*</b> |
| * nodal negativ   | <b>1a</b>  |
| ➤ <b>pN (N1 vs. N0)</b>   | <b>1a</b>  |
| ➤ <b>Anzahl befallener LK</b>                                     | <b>1a</b>  |
| ➤ <b>Inflammatorisches Mamma-Ca</b>                               | <b>2b</b>  |
| ➤ <b>Medialer Tumorsitz (vs. zentral/lateral)</b>                 | <b>4</b>   |
| ➤ <b>Übergewicht (Body mass index)</b>                            | <b>1a</b>  |

# Metaanalysis: TNBC and Local Recurrence

Wang et al., Surg Oncol 2013 (Epub)

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 Locoregional Recurrences after ME



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

Guidelines Breast  
Version 2015.1D

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

IBCSG-Studie, 13 rRandomisierte Studien n = 8106 Patienten

## Risikofaktoren für 10 J. kumulative Inzidense ....:

...>15% Thoraxwand LK      Alter < 40;  $\geq 4$  pos. Lymphknoten, 0-7 befallene LK

...>10% supraclaviculär:  $\geq 4$  pos. LK

...>5% axillares Rezidiv: Alter < 40; unknown tumor size, 0-7 nicht befallene Lymphknoten

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Metaanalysis: 7174 BCT and 5418 ME

Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after Breast Cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. 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.



# Loko-regionäres Rezidiv

## Prognostische / Prädiktive Faktoren

Oxford AGO  
LoE / GR

### Risikofaktoren beim Lokalrezidiv für das Auftreten eines Re-Rezidivs

- |                  |    |   |
|------------------|----|---|
| ➤ Tumorgröße     | 2a | B |
| ➤ Multifokalität | 2a | B |
| ➤ Lokalisation   | 2b | B |

### Risikofaktoren beim Lokalrezidiv für Metastasen/Überleben

- |   |    |   |
|---|----|---|
| ➤ Frühes (<2-3J.) vs. spätes Rezidiv                                  | 2b | B |
| ➤ LVSI/Grad/ERneg/knappe Res.ränder<br>(falls $\geq 2$ Faktoren pos.) | 3b | B |

### Prädiktive Faktoren für therapeutische Erwägungen

- |              |    |   |    |
|--------------|----|---|----|
| ➤ HER2       | 2b | B | ++ |
| ➤ ER and PgR | 2b | B | ++ |

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

Panet-Raymond V et al., Clinicopathological factors of the recurrent tumor to predict outcome in patients with ipsilateral breast tumor recurrence. Cancer 117:2035, 2011

n = 6020 pat., 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  $\geq 2$  factors positive ⇒ worse OS



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

Guidelines Breast  
Version 2015.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Ipsilaterales Rezidiv nach BET

## Operative Therapie

Oxford AGO  
LoE/GR

➤ <b>Mastektomie (Ziel: R0)</b>	<b>3b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
➤ <b>Re-BEO mit tumorfreien Rändern</b> <b>± Lappen-Rekonstruktion</b>	<b>3</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>
➤ Überlebensnachteil kann nicht ausgeschlossen werden			
➤ Schlechtes kosmetisches Resultat			
➤ Verschlechterte lokale Tumorkontrolle			
➤ <b>Axilläre Intervention nach primärer AxDiss, falls cN0</b>	<b>4</b>	<b>C</b>	<b>-</b>
➤ <b>SNL nach prim. SNL falls cN0*</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Palliative Operation in der M1-Situation</b> <b>(z.B. Schmerz, Ulzeration, psychosoziale Indikation)</b>	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+</b>

\* Falls kein Sentinel identifiziert wird, sollte keine Axilladisektion erfolgen; keine Operation außerhalb der ipsilateralen Axilla wird empfohlen.

# Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

## Axilläres Rezidiv – Operative Therapie

Oxford AGO  
LoE / GR

---

- |   |           |          |            |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Kurative Situation: R0-Resektion</b>   | <b>2b</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Palliative Situation: Resektion tieferer Thoraxwandanteile</b>                     | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Palliative Operation bei M1-Situation (z.B. Schmerz, Ulzeration, psychosozial)</b> | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>+</b>   |

# Lokoregionäres Rezidiv nach R0-Resektion – Systemische Therapie

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

Oxford AGO  
LoE / GR

- |  |    |   |    |
|--|----|---|----|
| ➤ Endokrine Therapie bei endokrin responsiblen Tumoren | 2b | B | ++ |
| ➤ Chemotherapie (ggfs. neoadjuvant)                    | 2b | B | +  |
| ➤ Bei HER2- überexprimierenden Tumoren                 |    |   |    |
| Chemotherapie und HER2-zielgerichtete Therapie         | 5  | D | +  |

# Chemotherapie bei lokoregionärem Rezidiv

## ➤ CALOR Trial

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 ( $p_{\text{interaction}}=0.046$ ).

# Loko-regionäres Rezidiv (R0-Resektion unwahrscheinlich) - Systemische Therapie

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

**Oxford** **AGO**  
**LoE / GR**

---

- **Endokrine Therapie bei endokrin responsiblen Tumoren** **2b** **B** **++**
- **Chemotherapie (prä-oder postoperativ)** **2b** **B** **++**
- **Bei HER2-überexprimierenden Tumoren**  
**HER2-zielgerichtete Therapie mit Chemotherapie** **5** **D** **++**

# Ipsilaterales Rezidiv nach BET Strahlentherapie

Oxford AGO  
LoE/GR

---

## Nach Re-BEO

- **Ganzbrustbestrahlung**  
(falls keine adjuvante RT erfolgt) **3b C ++**
  
- **Erneute Bestrahlung (Mamma)**  
(z.B. Brachytherapie, externe Beam RT) **3b C +/-**

## Nach Mastektomie

- **Thoraxwandbestrahlung +/- regionäre Lymphknoten**  
(14% befallene supraklavikuläre LK) **2b B +/-**
  
- **Dosiseskalation der Bestrahlung** **3b C -**



# Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

## Axilläres Rezidiv – Lokale Behandlung

**Oxford AGO**  
**LoE / GR**

---

### Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie

- Falls keine Postmastektomie-Bestrahlung erfolgte
  - Kurative Situation: Bestrahlung der Brustwand +/- regionalen 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 +/-**

# Loko-regionäres Rezidiv Behandlungsoptionen bei nicht kurativen Fällen

Oxford AGO  
LoE / GR

---

➤ <b>Topische Chemotherapie (Miltefosin)</b>	<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
➤ <b>Begleitende Radio-Chemotherapie</b>	<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
➤ <b>Hyperthermie*</b>			
➤ <b>In Kombination mit Radiotherapie</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
➤ <b>In Kombination mit Chemotherapie</b>	<b>4</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Intra-arterielle Chemotherapie</b>	<b>4</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Photodynamische Therapie</b>	<b>4</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>
➤ <b>Elektrochemotherapie</b>	<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>

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

Guidelines Breast  
Version 2015.1D