

Therapie des ipsilateralen in-Brust-Rezidivs (IBR) nach brusterhaltender Therapie (BET)

Treatment of Ipsilateral Breast Cancer Recurrence (IBCR) after Breast Conservation Therapy (BCT)



Autoren

Bernd Gerber, Steffi Hartmann, Angrit Stachs

Institut

Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie,
Klinikum Südstadt Hansestadt Rostock

Schlüsselwörter

Brustkrebs, In-Brust-Rezidiv, Zweitkarzinom, erneute Brusterhaltung, Salvagemastektomie

Key words

breast cancer, ipsilateral breast recurrence, second primary breast cancer, repeat lumpectomy, salvage mastectomy

online publiziert 18.03.2021

Bibliografie

Senologie 2021; 18: 126–135

DOI 10.1055/a-1196-2951

ISSN 1611-6453

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Bernd Gerber
Universitäts-Frauenklinik Rostock, Abteilung für Geburtshilfe
und Gynäkologie, Südring 81, 18059 Rostock, Deutschland
bernd.gerber@med.uni-rostock.de

ZUSAMMENFASSUNG

Bei einem durch bildgebende Verfahren oder Tastbefund vermuteten In-Brust-Rezidiv (IBR) sollte vor der Brustoperation

durch Stanzbiopsie ein Zweitkarzinom und das Vorliegen von Fernmetastasen ausgeschlossen werden. Den operativen Standard in der Behandlung eines IBR stellt die Salvagemastektomie dar. Immer häufiger wird jedoch der berechtigte Wunsch nach Brusterhaltung geäußert. Bei entsprechendem Wunsch, günstiger Rezidivtumorgroße zur Brustgröße, langem zeitlichem Intervall zur Primärerkrankung, günstiger Tumorbiologie und Ausschluss von Fernmetastasen kann auch eine Re-BET erfolgen. Da in der Regel bereits eine adjuvante Strahlentherapie erfolgt ist, sollte die erneute Bestrahlung (Brachytherapie/perkutane RT) geprüft werden. Die Systemtherapie muss sich an der Tumorbiologie und den Vortherapien orientieren. Nach einer Re-BET ist das erneute lokale Rezidivrisiko zwar erhöht, das Gesamtüberleben wird aber nicht verschlechtert.

ABSTRACT

In-breast recurrence or ipsilateral breast cancer recurrence (IBCR) suspected by imaging or palpation, second primary carcinoma and any distant metastases should be ruled out by core biopsy prior to breast surgery. The surgical standard in IBCR management is salvage mastectomy. Increasingly, however, patients express a justified desire for breast conservation in IBCR. In favourable relations of tumour and breast size, long interval between primary disease and IBCR recurrence, favourable tumour biology and ruled out distant metastases, re-BCT may be an option. As patients usually have undergone adjuvant radiotherapy already, re-radiotherapy (brachytherapy/percutaneous RT) should be explored. Systemic management must be based on tumour biology and prior treatment. While the risk of local recurrence increases following re-BCT, overall survival is not compromised.

Einleitung

Mit dem zunehmenden Verständnis um die Tumorbiologie des Mammakarzinoms hat sich auch die operative Therapie gewandelt. So wurden 2017 Patientinnen mit einem pT1 Mammakarzi-

nom in 86 % und mit pT2 Tumor noch in 71 % brusterhaltend operiert (<https://www.onkozert.de/2019/03/21/jahresberichte-der-zertifizierungssysteme-2019/>).

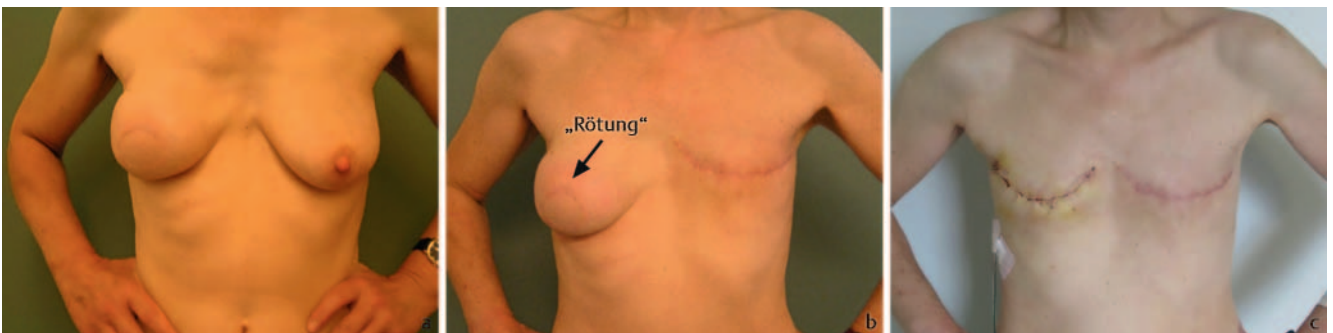
Als Lokoregionäres Rezidiv wird das Wiederauftreten eines invasiven oder nicht invasiven Mammakarzinoms [1, 2]:



► **Abb. 1** 58-jährige Patientin mit Z. n. NAST und BET wegen invasiv duktalem Ma-Ca ypT1c (10 mm) ypN0 (0/2 sn) cM0 R0; G3, L0 V0, TNBC, Ki-67 40%; Z. n. Radiatio **a** nach 4,5 Jahren Hautrezidiv („In-Brust-Rezidiv“), Bildgebend kein IBR, cN0 cM0; **b–c** Nach Re-BET.



► **Abb. 2** 70-jährige Patientin mit Z. n. BET wegen invasiv duktalem Ma-Ca rechts pT2 (30 mm) pN0 (0/2 sn) cM0; G2, L0 V0, ER-ICA 12/12, PgR-ICA 10/12, Ki-67 20%; Z. n. Radiatio **a** 2 Jahre später Hautmetastase „In-Brust-Rezidiv“ cN0 cM0, gestrichelte Linie alte Narbe, durchgezogene Linie Hautrezidiv; **b–c** Nach Re-BET, (besser Hautmetastasenexzision).



► **Abb. 3** 45-jährige Patientin mit **a** Z. n. SSM mit Lado-flap und Prothesenrekonstruktion wegen invasiv duktalem Ma-Ca rechts pT1c(m: 20, 13, 6 mm) pN0 (0/1 sn) cM0; G1, L0 V0, ER-ICA 10/12, PgR-ICA 10/12, HER2 negativ, Ki-67 20%; 4 Jahre Tamoxifen **b** nach 6 Jahren kontralaterales multifokales DCIS, Mastektomie; **c** nach 6,5 Jahren lymphangische Karzinose rechts (Rötung Pfeil), **d** nach Salvagemastektomie rechts.

- in der ipsilateralen Brust (in Brust Rezidiv, IBR),
- der Haut bzw. Unterhautweichteile der ipsilateralen Thoraxwand (Thoraxwandrezidiv Chest wall recurrence; CWR) oder
- den ipsilateralen Lymphknoten der Axilla und um die Clavicula herum bezeichnet (regionäres Rezidiv).

Dennoch lassen sich nicht alle Rezidive, z. B. in der Haut der Brust nach BET oder nach Brustrekonstruktion, eindeutig einer dieser Gruppierungen zuordnen (► **Abb. 1–4**).

Die frühe Erkennung eines lokoregionären Rezidivs gilt als wesentliche Voraussetzung für einen kurativen Therapieansatz. Des-

halb ist ein essenzieller Bestandteil der Nachsorge die Früherkennung von lokoregionären Rezidiven durch klinische Untersuchung, Mammografie, Mammasonografie und ggf. Mamma-MR.

Die Diagnostik (Mammografie, Sonografie ggf. MRT), histologische Sicherung durch Stanzbiopsie mit erneuten Rezeptorbestimmungen (ER, PgR, HER2) bei einem IBR erfolgen analog zur Primärsituation [3]. Der Stellenwert des Gradings bzw. einer Ki-67 Bestimmung am Rezidiv ist unklar, kann aber indirekt auf die Aggressivität des Rezidivs schließen lassen.

Bei einem lokoregionären Rezidiv sollte auf jeden Fall ein präoperatives Staging zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.



► **Abb. 4** 57-jährige Patn. 8 Jahre nach BET (invasiv duktales Ma-Ca rechts pT2 (25 mm) pN1 (1/1 sn) cM0; G1, L0 V0, ER-ICA 12/12, PgR-ICA 16/12, HER2 negativ, Ki-67 10 %; 6 Jahre Tamoxifen/Aromatasehemmer). **a** Morbus Paget auf dem Boden eines zentralen IBR mit kaudaler Hautinfiltration. **b** Staging: ossäre Metastasen.

Diese sind in der Regel – je nach Lokalisation und Ausmaß – für die weitere Therapie und den Krankheitsverlauf entscheidender als das Lokalrezidiv. So fanden Neuman et al. in einem Kollektiv von 11 046 Patientinnen mit brusterhaltender Operation innerhalb von 5 Jahren 454 IBR [4]. Bei 27 % dieser Patientinnen fanden sich simultan asymptomatische Fernmetastasen. Von diesen Patientinnen waren in der primären Situation allein 35 % nodal positiv (► **Abb. 4**). Die lokale Therapie des lokoregionären Rezidivs sollte an der Prognose der Fernmetastasen ausgerichtet werden.

Häufigkeit und Prognose

Valide Angaben zur Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven sind sehr begrenzt. Die meisten Angaben (► **Tab. 1**) beziehen auf Publikationen, die sich auf Therapien von vor über 20 Jahre beziehen und daher nicht mehr aktuell sind. So hat seit Erscheinen dieser Publikationen das flächendeckende Mammografie-Screening zur Detektion kleinerer Tumoren mit weniger häufigerem Nodalbefall geführt und die neoadjuvante Systemtherapie ist etablierter Therapiestandard. Zudem haben sich die operativen Therapien, insbesondere der Resektionsrand, die Systemtherapie und auch die

► **Tab. 1** Häufigkeit und Prognose von lokoregionären Rezidiven [2, 5–7].

Lokalisation	Häufigkeit (%)	5-Jahres-Überleben (%)
In-Brust-Rezidiv (IBR) ▪ nach BEO & Bestrahlung	10 (2–20)	65 (45–79)
Thoraxwand (CWR) ▪ nach Mastektomie	4 (2–20)	50 (24–78)
Supraclavicularregion/ Axilla	34	49 (3-Jahres-Überleben)
▪ nach ALND	1 (0,1–8)	55 (31–77)
▪ nach SLNE	1	93
Multiple Lokalisationen	16 (8–9)	21 (18–23)

Bestrahlungskonzepte (Teilbrustbestrahlung, Hypofraktionierung) geändert.

In einer Metaanalyse von 20 qualitativ „sauberen“ Studien aus rund 7000 Studien/Berichten wurde die Inzidenz von IBR und kontralateralen Zweitkarzinomen (CBC) mit insgesamt 25 % angege-

ben [8]. Entscheidend war die Dauer des follow-up's, da auch noch nach vielen Jahren IBR und vor allem CBC auftreten können. Nach einer „Stadiengerechten“ adjuvanten Therapie eines frühen Mammakarzinoms (pT1–2 N0 M0) betrug die jährliche Inzidenz für IBR 0,6 % (range 0,4–1,1) und für CBC 0,5 % (range 0,2–0,7). Aber auch in dieser Metaanalyse waren die Tumorbiologie und die tatsächlich durchgeführte adjuvante Therapie nicht bei allen Patientinnen bekannt. Andere Untersuchungen konnten bei Patientinnen mit einem IBR in 5 % der Fälle simultane CBC finden [9].

Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv

Das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs hängt – unabhängig von der Lokalisation – maßgeblich von der Tumorbiologie ab. So weisen triple negative Karzinome ein um das 6–8-fach höhere Lokalrezidivrisiko gegenüber luminal-A-like Mammakarzinomen auf [10, 11]. Die Tumorbiologie des Rezidivs selbst ist für die weitere Prognose nach dem lokoregionären Rezidiv bestimmend [12, 13]. Insofern sollte auch die Tumorbiologie mit in die Beratung zu einer möglichen Re-BET eingehen.

Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv sind [10, 11, 14–16]:

- Tumorbiologie,
- Tumorgroße
- Nodalstatus,
- junges Alter,
- R1/2-Resektion,
- In-situ-Komponenten und
- inadäquate adjuvante Therapie.

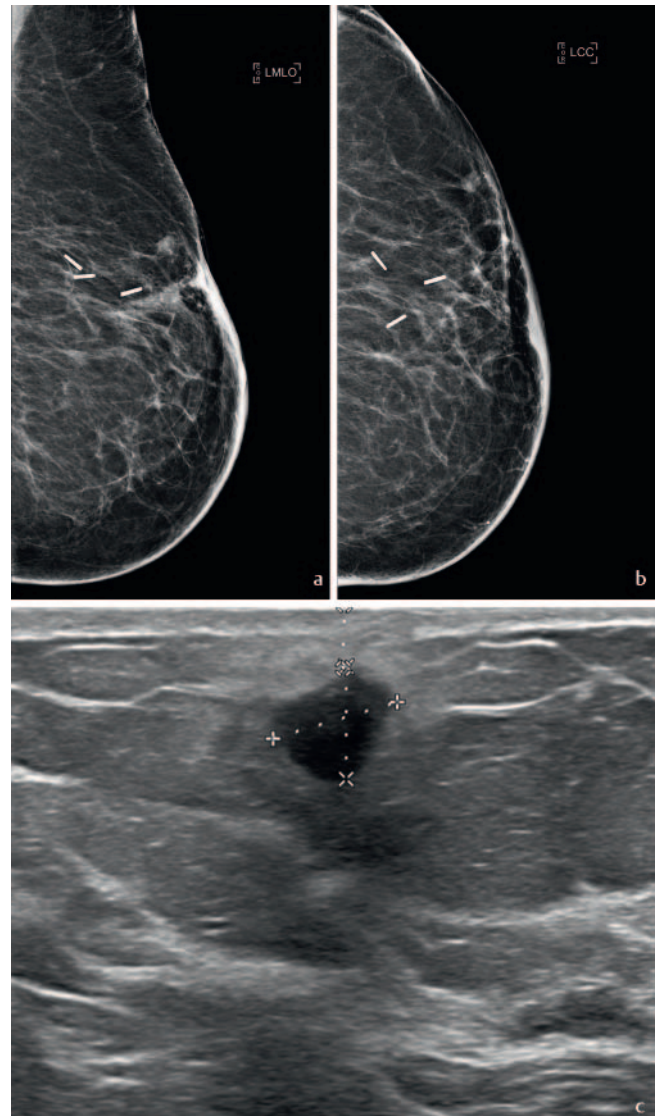
In einer EBCTCG-Metaanalyse zum Vergleich von adjuvanter versus neoadjuvanter Systemtherapie mit 10 Studien aus den Jahre 1983–2002 wurde für neoadjuvant gegenüber adjuvant behandelten Patientinnen eine signifikant erhöhte Lokalrezidivrate (RR 1,37, 95 %CI 1,17–1,61; $p = 0,0001$) gefunden, die aber keine Auswirkungen auf das fernmetastasenfreie Überleben und Gesamtüberleben hatte [17]. Eine aktuelle GBG-Metaanalyse mit über 10 000 neoadjuvant behandelten Patientinnen zeigte für Patientinnen mit einer pathologischen Komplettremission (pCR) gegenüber Frauen ohne pCR ein signifikant geringeres Lokalrezidivrisiko (RR 0,50, 95 %CI 0,39–0,62; $p = 0,001$), welches unabhängig von der Art der Operation war [18].

Risikofaktoren nach einem lokoregionären Rezidiv

Für das weitere krankheitsfreie Überleben und auch Gesamtüberleben nach einem lokoregionären Rezidiv waren neben den bereits genannten Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs vor allem das zeitliche Intervall von der Erstoperation und die Lokalisation entscheidend [19]. Weitere wesentliche Faktoren stellen die adäquate Radiotherapie und Systemtherapie nach Re-BET eines IBR dar.

► **Tab. 2** Kriterien für die Differenzierung von IBR und Zweitkarzinom nach BET.

In-Brust-Rezidiv:	Ipsilaterales Zweitkarzinom:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 80–90 % aller in-Brust-Rezidive ▪ Nahe der Erstlokalisierung ▪ Tumorbiologie ähnlich ▪ Inadäquate adjuvante Therapie ▪ Frühzeitiges Auftreten ▪ Therapie wie bei Rezidiv 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10–20 % aller „Rezidive“ ▪ Entfernt von der Erstlokalisierung ▪ Tumorbiologie unterschiedlich ▪ Adäquate adjuvante Therapie ▪ Langes zeitliches Intervall ▪ Therapie wie bei Neuerkrankung



► **Abb. 5 a–c** 79-jährige Patn mit Z. n. BET li. (inv. solid-duktales Ma-Ca li kraniolateral pT2(23 mm) pN0(sn0/2; n 0/6) cM0 V0 L0 R0 G2, ER IRS 12, PR IRS 12 HER2 negativ Ki-67 18 %. Im Rahmen der Nachsorge 18 Monate später: Lokalrezidiv links rcT1b (8 mm) mit gleicher Tumorbiologie wie Primärkarzinom.

Differentialdiagnose IBR vs. Zweitkarzinom

Die Unterscheidung eines IBR von einem echten Zweitkarzinom ist von erheblicher klinischer Relevanz, kann im Einzelfall allerdings schwierig sein (► **Tab. 2**; ► **Abb. 5, 6**)

„Echte“ Zweitkarzinome können erneut brusterhaltend operiert und wie ein primäres Karzinom adjuvant entsprechend der Tumorbiologie behandelt werden. Hierbei müssen die Vortherapien (Systemtherapien, Strahlentherapie) beachtet werden. Inwieweit eine neoadjuvante Therapie z. B. bei einem neu aufgetretenen triple negativen oder/und HER2 positivem Karzinom vorteilhaft sind, ist unklar. Diese stellt aber im Einzelfall eine Option zur Verbesserung der operativen Möglichkeiten, z. B. bei Diskrepanz von „Tumgröße zu Brustvolumen“ dar.

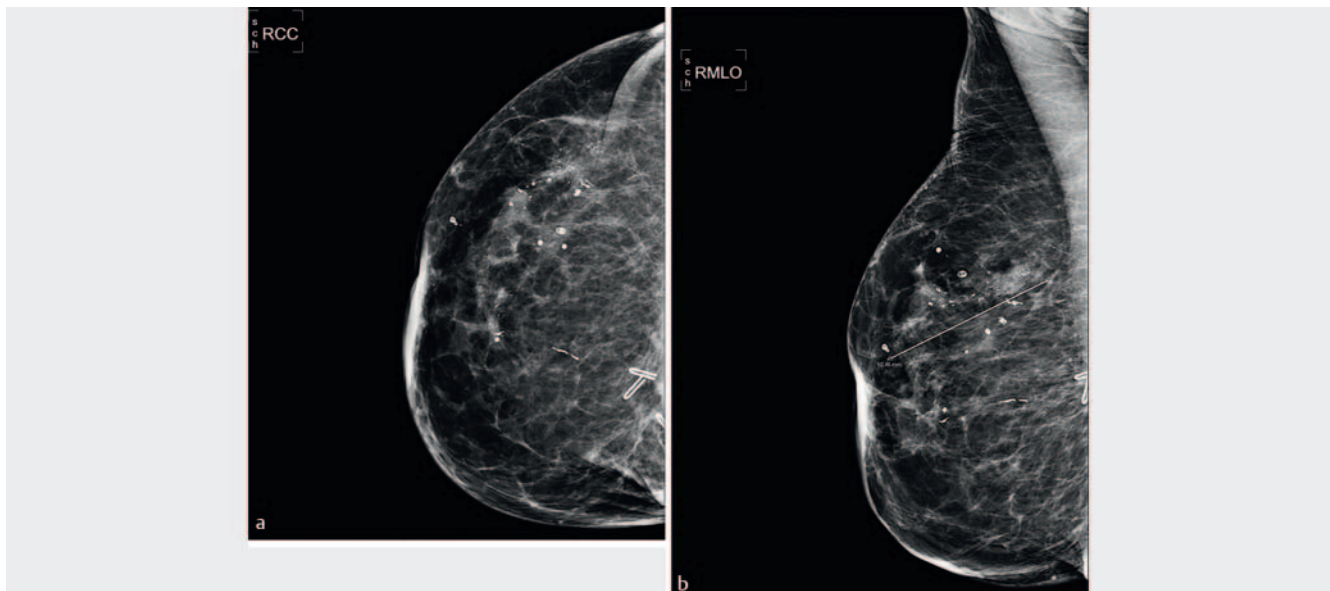
Operative Therapie eines IBR

Zunehmend wünschen Frauen nach brusterhaltender Therapie wegen eines Mammakarzinoms und einem in-Brust-Rezidiv (IBR)

eine erneute brusterhaltende Operation (Re-BET). Die Datenlage zur onkologischen Sicherheit hierzu ist aufgrund fehlender prospektiv randomisierter Studien allerdings unzureichend [20].

Aus ethischen Gründen wird es auch nicht möglich sein, Betroffene mit einem IBR, unterschiedlichen Rezidiv- und Brustgrößen, zeitlichen Intervallen, Tumorbiologien, operativen Möglichkeiten und insbesondere dem persönlichen Wunsch der Patientinnen, in prospektive Studien zu randomisieren. Das meiste Wissen basiert daher auf Erfahrungen, Beobachtungen und retrospektive Analysen, wobei hierbei erhebliche Bias bestehen. Passend hierzu heißt es in einem Statement der American College of Radiology: „...wo die Evidenz fehlend oder nicht schlüssig ist, sollte eine Expertenmeinung als Empfehlung abgegeben werden...“ [21].

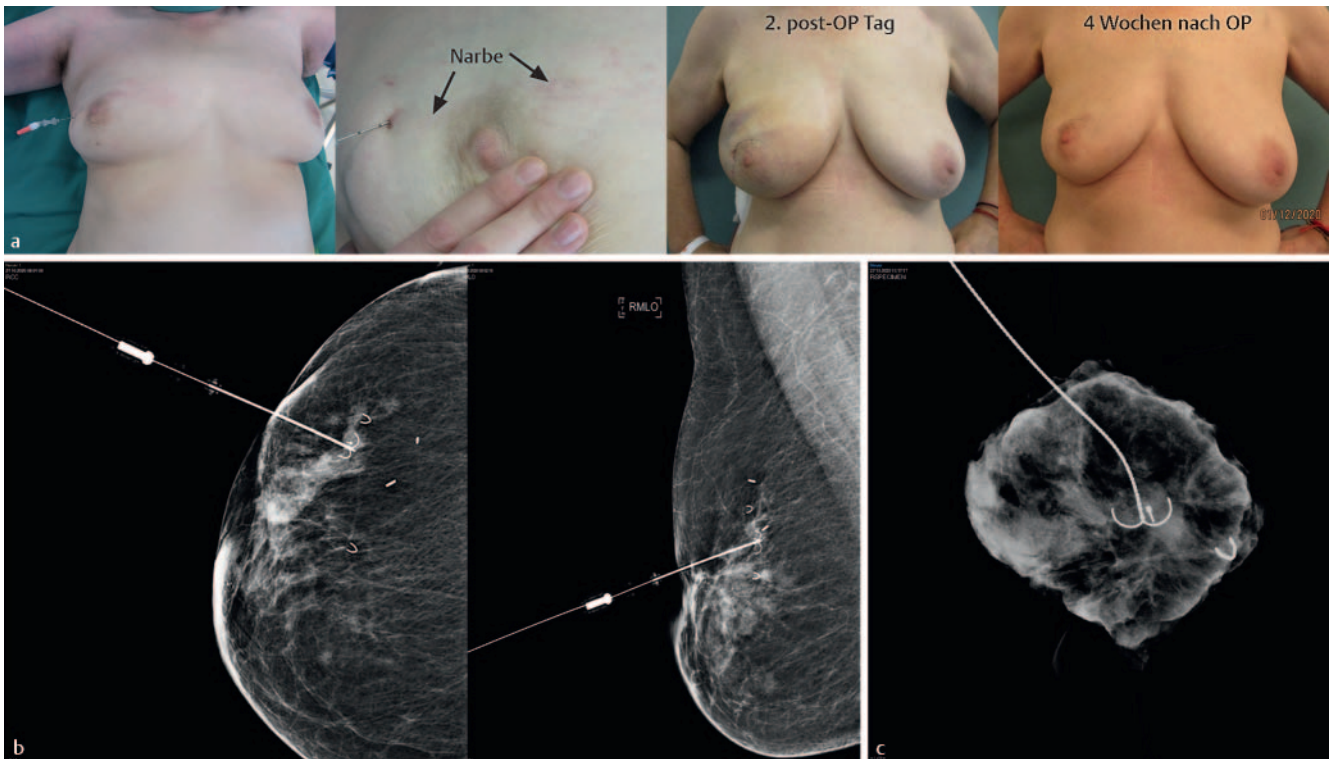
Der Standard in der Behandlung eines IBR besteht heute (noch) in der Salvagemastektomie (► **Abb. 3, 7**) [10]. In den aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen (AGO, S3-Leitlinie, NCCN) wird die erneute brusterhaltende Operation mit Prüfung einer erneuten Strahlentherapiereserve als eine Option im „Expertenkonsens“ empfohlen [22–24].



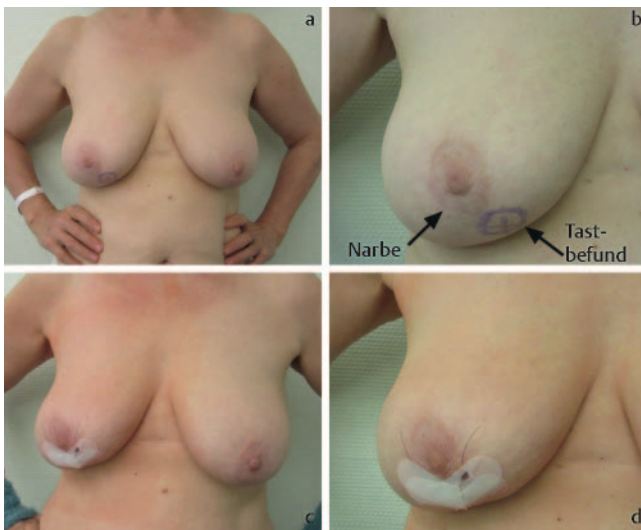
► **Abb. 6 a, b** 71-jährige Patientin mit Z. n. BET re. vor 7 Jahren wegen inv.-duktalem Ma-Ca pT2(29 mm) pN0(sn0/3) cM0 V0 L0 R0 G1, ER-IRS 12/12, PgR-IRS 12/12, HER2 negativ Ki-67 18%. Mammografie rechts mit ausgedehntem neu aufgetretenem Mikrokalk entfernt vom Primärtumor. Stanzbiopsie high-grade DCIS mit inv. duktalem Anteil G3, ER-IRS 4/12, PgR-IRS 0, HER2 negativ Ki-67 34% (Zweitkarzinom).



► **Abb. 7 a–c** 70-jährige Patientin mit invasivem in-Brust-Rezidiv nach DCIS rechts 13 Jahre nach Mastektomie wegen MaCa links. Nach Re-BET mit SLNB rechts und R1 Resektion erfolgte weitere 13 Jahre später die Salvagemastektomie.



► **Abb. 8** 48-jährige Patientin mit invasivem IBR nach Ma-Ca rechts und BET (Cave: Schnittführung!) ex domo. Ablehnung von Bestrahlung und Systemtherapie. Nach 22 Monaten invasives IBR an gleicher Lokalisation und Re-BET. **a** Patientinnenfotos, **b** Mammografiebefunde, **c** Präparateradiografie Re-BET.



► **Abb. 9** 49-jährige Patientin mit invasivem IBR nach Ma-Ca rechts (BET vor 50 Monaten) und Re-BET.



► **Abb. 10 a-d** 48-jährige Patientin mit invasivem in-Brust-Rezidiv (dicht unter der Haut liegend) nach BET links oben außen vor 4 Jahren. Wunsch nach Brusterhaltung. Bei Makromastie beidseits tumorlageradaptierte Reduktionsplastik links und Angleichung rechts (Kostenübernahme durch Krankenkasse lag vor).

Bei Wunsch nach einer Re-BET sollt die Patientin darauf hingewiesen werden, dass das Risiko einer Zweit-Operation infolge R1/2-Resektion gegenüber einer Salvagemastektomie erhöht ist (► **Abb. 7**). Eine ausführliche Beratung hinsichtlich eines erneuten IBR nach Re-BET ist daher obligat. Prinzipiell ist aber auch im Rahmen einer Re-BET eine Nachresektion möglich. Unter dem Aspekt einer möglichen Nachresektion ist zu beachten, dass es sich häufig um



► **Abb. 11** **a** 26-jährige Patientin mit Ma-Ca rechts in graviditas. **b** nach 15,5 Jahren: IBR rechts und RE-BET **c** nach weiteren 4,5 Jahren: 2. IBR und NSM mit Prothesenrekonstruktion. **d** kontralaterales MaCa mit NSM und Prothesenrekonstruktion auf Wunsch **e** weitere 5,5 Jahre später: axilläres Rezidiv rechts.

„ältere“ Frauen, oder Frauen mit Co-Morbiditäten handelt, die eine rasche und dauerhafte operative Therapie des IBR wünschen. Von diesen Frauen wird häufig auch eine erneute Strahlen- und Systemtherapie abgelehnt, was das Gesamtüberleben verschlechtert.

Bei dem Wunsch nach einer Re-BET müssen die lokalen Verhältnisse (z. N. Bestrahlung, Relation von Tumor- zur Brustgröße, Begleiterkrankungen) und die Prognose beachtet werden. Die Operationstechnik einer Re-BET ist identisch zur primären BET, wobei optimaler Weise die alte Schnittführung genutzt werden



► **Abb. 12** 52-jährige Patientin **a** 4 Jahre nach NAST (pCR) und BET links oben außen wegen TNBC, jetzt mit ipsilateralem Zweitkarzinom pT2 (23 mm, 60 mm is) cN0M0 G1, L0 V0, ER-ICA 8/12, PgR-ICA 8/12, HER2 negativ, Ki-67 20% oben innen **b** und **c** nach SSM und TRAM-Rekonstruktion.

sollte (► **Abb. 8, 9**). Im Falle von „großen“ Brustvolumina können tumorlageradaptierte Reduktionsplastiken in Betracht gezogen werden (► **Abb. 10**). Dabei muss beachtet werden, dass die Patientinnen vorbestrahlt und damit die Wundheilung bzw. kosmetischen Ergebnisse schlechter sind als nach primärer OP. Vor angleichender Operation der kontralateralen Seite sollte die Zusage zur Kostenübernahme durch die Krankenkasse eingeholt werden.

Im Einzelfall – wiederum unter Beachtung der Vortherapien, Tumorbilologie und Wunsch der Patientin – kann auch eine Nipple-sparing Mastektomie bzw. Skin-sparing Mastektomie mit Prothesenrekonstruktion erfolgen. Insbesondere bei schlanken Patientinnen und vorausgegangener Bestrahlung sind die kosmetischen Ergebnisse eher unbefriedigend. (► **Abb. 11**). Eine autologe Rekonstruktion bei einem IBR ist prinzipiell möglich, allerdings sollten im Vorfeld Aufwand und Nutzen, Folgetherapien und die Prognose durch das Rezidiv abgewogen werden (► **Abb. 12**).

Zu einer zweiten Re-BET liegen praktisch keinerlei Daten vor, diese kann aber nach eigener Erfahrung im Einzelfall und Konsens mit der Patientin erfolgen.

Mit der operativen Therapie des IBR an der Brust stellt sich die Frage zum Vorgehen in der Axilla. Eine Axillaintervention (ALND oder SLNE) ist bei klinisch (palpatorisch und sonografisch) unauffälligen Lymphknoten nicht indiziert. Nur wenn bisher keine SLNE erfolgt war – z. B. invasives IBR nach vorausgegangenem DCIS – kann in einer cN0 cM0 Situation eine SLNE erfolgen. Die falsche negative Rate einer SLNE bei einem IBR soll auch bei einer Re-SLNE unter 10% liegen [25]. Der klinische Nutzen für die weitere Therapieplanung und das klinische Outcome der Patientin ist nicht belegt [26]. Klinisch suspekten oder positiven Lymphknoten sollten dagegen im Sinne einer Debulking-OP entfernt werden.

Eine spezielle Situation stellen autolog oder heterolog rekonstruierte Brüste dar. In diesen Fällen ist meistens eine „Mastektomie“ vorausgegangen. Hier handelt es sich im Grunde genommen

um die gleiche Situation, wie bei einer Patientin nach Mastektomie, d. h. es ist eine sichere Resektion im Gesunden vorzunehmen. Dies bedeutet in der Regel die Salvage-Mastektomie unter Mitnahme des autologen Gewebes bzw. des Implantates (► **Abb. 3**), im Einzelfall kann die R0 Resektion mit Erhaltung der rekonstruierten Brust erfolgen

Zu den Möglichkeiten einer „präoperativen“ Systemtherapie (Chemo-, Hormon-, anti-HER2-Therapie etc.) eines operablen IBR – in Analogie zu einer neoadjuvanten Systemtherapie – gibt es keine Daten. Es besteht in allen Leitlinien Konsens, dass nach einer R0 Resektion eines IBR eine adäquate Systemtherapie erfolgen sollte [22, 27].

Eine Re-BET bei einem Strahlentherapie-induziertem Sarkom der Brust nach BET muss unter onkologischen Aspekten unbedingt vermieden werden [28, 29].

Outcome nach Re-BET eines IBR

Alle Leitlinien bestätigen, dass nach einer Re-BET das lokale Rezidivrisiko erhöht ist, das Gesamtüberleben aber nicht verschlechtert wird [30]. Das kosmetische Ergebnis (Einziehungen, Dellen, Asymmetrie etc.) ist nach Re-BET und Bestrahlung meist ungünstiger als nach Primäroperation (► **Abb. 11b**). Dagegen sind Komplikationen nach einer Re-BET mit 19,2% gegenüber Mastektomie ohne oder mit Rekonstruktion (34,3% bzw. 30,8%) eher geringer [30].

In einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie wurden 166 ipsilaterale IBR unter 2038 Patientinnen nach brusterhaltender Therapie analysiert [31]. In 116 der 166 Patientinnen erfolgte eine Salvage-Mastektomie, während bei 50 Patientinnen eine Re-BET erfolgte. Das 10-Jahre-Gesamtüberleben war mit 64,5% (Mastektomie) versus 58% (Re-BET) statistisch nicht signifikant verschie-

den. Die Autoren weisen aber auch auf Bias, wie zeitliches Intervall zur Erstopoperation, Tumorgöße, Nodalstatus, Tumorbiologie, Patientinnenwunsch und andere Prognoseparameter hin, die bei der Entscheidung zur Re-BET einfließen. Die Autoren kündigten daher bereits 2005 eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich von Salvage-Mastektomie mit Re-BET und Brustbestrahlung an. Eine solche Studie läuft bis heute nicht und wird aus ethischen Gründen und Sicht der Autoren niemals durchführbar sein!

Mit der Frage der onkologischen Sicherheit einer Re-BET bei IBR beschäftigen sich auffallend viele Studien aus dem asiatischen Raum [32]. In einer Analyse aus China mit 2075 Patientinnen und BET unterzogen sich 475 (22,9%) einer Re-BET, während sich 1600 (77,1%) einer Mastektomie unterzogen [33]. Nach einem medianen Follow-up von mehr als 10 Jahre waren das brustkrebs-spezifische Überleben (BCSS) und Gesamtüberleben (OAS) zwischen beiden Gruppen vor und auch nach statistischer Angleichung beider Kollektive nicht signifikant verschieden. In der multivariaten Analyse waren AJCC (American Joint Committee on Cancer) Stadium, Größe des Rezidivs, Tumorbiologie und erneute Bestrahlung unabhängige Prädiktoren für BCSS und OAS. In einer ähnlichen Studie aus Korea wurden aus 335 Patientinnen mit IBTR je 90 vergleichbare Patientinnen mit Re-BET oder Mastektomie behandelt [34]. Nach einem medianem follow-up von über 10 Jahren konnten für das 10-Jahre OAS (hazard ratio [HR] 1,08, 95% confidence interval [CI] 0,49–2,39) und BCSS (HR 0,83, 95% CI 0,35–1,95) keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Wesentlich nach Re-BET scheint die Radiotherapie des Tumorbettes. Erfolgt diese Teilbrustbestrahlung nach Re-BET nicht, so ist das Gesamtüberleben gegenüber Re-BET und Bestrahlung, aber auch gegenüber einer alleinigen Mastektomie signifikant schlechter [35, 36].

FAZIT

Zusammenfassend bleibt für ein In-Brust-Rezidiv festzustellen:

- Differentialdiagnose IBR oder Zweitkarzinom,
- Standard ist die Salvage-Mastektomie,
- In ausgewählten Fällen ist eine Re-BET möglich (Cave: Brust- und Rezidivgröße, zeitliches Intervall zur Primärerkrankung, Tumorbiologie, operative Möglichkeiten und Wunsch der Patientin),
- Präoperatives Re-Staging zum Ausschluß von distanten Metastasen,
- Möglichkeit der Re-Radiatio prüfen, Systemtherapie nach Tumorbiologie,
- Höheres lokales Rezidivrisiko nach Re-BET, aber keine Verschlechterung des Gesamtüberlebens

Umberto Veronesi, ein Vorreiter der Therapie-Deeskalation beim Mammakarzinom, sagte bereits 2005: „*In-breast-recurrences or second ipsilateral carcinoma of restricted size can be treated with a second conservative surgery.*“ [37]

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Moossdorff M, van Roozendaal LM, Strobbe LJ et al. Maastricht Delphi consensus on event definitions for classification of recurrence in breast cancer research. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 (12): dju288. doi:10.1093/jnci/dju288. Print 2014 Dec. PMID: 25381395
- [2] Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2028–2037
- [3] Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28: 3111
- [4] Neuman HB, Schumacher JR, Francescatti AB et al. Risk of Synchronous Distant Recurrence at Time of Locoregional Recurrence in Patients With Stage II and III Breast Cancer (AFT-01). *J Clin Oncol* 2018; 36: 975–980
- [5] Haffty BG, Fischer D, Beinfeld M et al. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 293–298
- [6] Reddy JP, Levy L, Oh JL et al. Long-term outcomes in patients with isolated supraclavicular nodal recurrence after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 1453–1457
- [7] Andersson Y, de Boniface J, Jönsson PE et al. Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 226–231
- [8] Spronk I, Schellevis FG, Burgers JS et al. Incidence of isolated local breast cancer recurrence and contralateral breast cancer: A systematic review. *Breast* 2018; 39: 70–79
- [9] Walstra C, Schipper RJ, Winter-Warnars GA et al. Local staging of ipsilateral breast tumor recurrence: mammography, ultrasound, or MRI? *Breast Cancer Res Treat* 2020; 184: 385–395
- [10] Belkacemi Y, Hanna NE, Besnard C et al. Local and Regional Breast Cancer Recurrences: Salvage Therapy Options in the New Era of Molecular Subtypes. *Front Oncol* 2018; 8: 112
- [11] McGuire A, Lowery AJ, Kell MR et al. Locoregional Recurrence Following Breast Cancer Surgery in the Trastuzumab Era: A Systematic Review by Subtype. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3124–3132
- [12] Kast K, Link T, Friedrich K et al. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150: 621–629
- [13] Metzger-Filho O, de Azambuja E, Bradbury I et al. Analysis of regional timelines to set up a global phase III clinical trial in breast cancer: the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization experience. *Oncologist* 2013; 18: 134–140
- [14] Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2018; 27: 95–120
- [15] Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1684–1691
- [16] Karlsson P, Cole BF, Chua BH et al. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Ann Oncol* 2012; 23: 2852–2858
- [17] Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19: 27–39

- [18] Werutsky G, Untch M, Hanusch C et al. Locoregional recurrence risk after neoadjuvant chemotherapy: A pooled analysis of nine prospective neoadjuvant breast cancer trials. *Eur J Cancer* 2020; 130: 92–101
- [19] Lee JH, Lee SK, Park SM et al. Independent Prognostic Factors for Overall Survival after Salvage Operation for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence Following Breast-Conserving Surgery. *J Breast Cancer* 2015; 18: 386–393
- [20] Winters ZE, Horsnell J, Elvers KT et al. Systematic review of the impact of breast-conserving surgery on cancer outcomes of multiple ipsilateral breast cancers. *BJs Open* 2018; 2: 162–174
- [21] Halyard MY, Wasif N, Harris EE et al. ACR Appropriateness Criteria(R) local-regional recurrence (LR) and salvage surgery: breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2012; 35: 178–182
- [22] AGO. Diagnostic and treatment of early and metastatic breast cancer. 2020 <http://www.ago-online.org>
- [23] DGS. Deutsche Gesellschaft für Senologie: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2017
- [24] NCCN. National Comprehensive Cancer Network: Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. 2020 <http://www.nccn.org>
- [25] Yoon CI, Ahn SG, Kim D et al. Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Breast Conserving Surgery With Sentinel Lymph Node Biopsy: Pooled Analysis Using Data From a Systematic Review and Two Institutions. *Front Oncol* 2020; 10: 518568
- [26] McGinity AC, Lautner MA, Jatoi I. Management of the clinically node-negative axilla in primary and locally recurrent breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23: 463–471
- [27] Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ et al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1073–1079
- [28] Duncan MA, Lautner MA. Sarcomas of the Breast. *Surg Clin North Am* 2018; 98: 869–876
- [29] Dogan A, Kern P, Schultheis B et al. Radiogenic angiosarcoma of the breast: case report and systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2018; 18: 463
- [30] Elfgen C, Güth U, Gruber G et al. Breast-conserving surgery with intraoperative radiotherapy in recurrent breast cancer: the patient's perspective. *Breast Cancer* 2020; 27: 1107–1113
- [31] Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 845–851
- [32] Yoshida A, Takahashi O, Okumura Y et al. Prognosis after mastectomy versus repeat lumpectomy in patients with ipsilateral breast cancer recurrence: A propensity score analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 474–480
- [33] Wu Y, Shi X, Li J et al. Prognosis of Surgical Treatment After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *J Surg Res* 2020; 258: 23–37
- [34] Baek SY, Kim J, Chung IY et al. Long-term survival outcomes of repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence: a propensity score-matched analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 185: 155–164
- [35] Su Y, Guo R, Xue J et al. Increased Mortality with Repeat Lumpectomy Alone After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Oncologist* 2019; 24: e818–e827
- [36] Leonardi MC, Tomio L, Radice D et al. Local Failure After Accelerated Partial Breast Irradiation with Intraoperative Radiotherapy with Electrons: An Insight into Management and Outcome from an Italian Multicentric Study. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 752–762
- [37] Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A et al. Breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 1727–1741