

17 Lokoregionært recidiv

17.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med lokalt og/eller regionært recidiv får tilbud om en optimal behandling.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Rekommandationer

- Patienter med lokalt og/eller regionalt recidiv gennemgår et undersøgelsesprogram med henblik på at udelukke tilstedeværelsen af dissemineret sygdom.
- Patienter med isoleret lokoregionalt recidiv (uden fjernmetastaser) bør tilbydes intenderet kurativ lokoregional behandling med både kirurgi og strålebehandling (hvis strålebehandlingen ikke er givet tidligere).
- Kirurgien bør være makroskopisk radikal med resektion af alt tumorvæv (invasiv cancer såvel som DCIS) med en sikker margin (større end 10 mm).
- Strålebehandlingen bør gives med kurativ intention op til 50 Gy på 25 fraktioner (5 fraktioner per uger) mod hele det lokoregionale område.
- Der suppleres med boost på 10-25 Gy på 5-12 fraktioner mod recidivstedet ved efterladt tumorvæv (makroskopisk).
- Det er uafklaret om boost bør gives til alle patienter, der har fået fjernet et lokalt/regionalt recidiv eller om der er patientgrupper, hvor adjuverende strålebehandling ikke er nødvendig.
- Den lokoregionale behandling suppleres med antiøstrogenbehandling til patienter med hormonreceptorpositive tumorer.
- Der er ikke indikation for systemisk adjuverende antineoplastisk efter radikal behandling af et lokoregionalt recidiv fraset antiøstrogenbehandling.
- Hvis radikal kirurgi ikke er mulig, og der tidligere er givet strålebehandling, tilbydes behandling som ved metastaserende sygdom.
- Hos patienter med meget store lokoregionale recidiver kan situationen være kompleks, og behandlingsplanen må individualiseres under hensyntagen til forskellige behandlingsmodaliteters mest optimale indbyrdes placering og rækkefølge.

Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet af DBCG's medicinske udvalg i samarbejde med Kirurgisk Udvalg, Radioterapiudvalget og Patologiudvalget.

17.2 Introduktion

17.2.1 Definition

Lokoregionalt recidiv defineres som recidiv lokaliseret til regio mammae (inkl. residuale mamma efter brystbevarende behandling) og/eller i de regionale lymfeknuder i aksil, periclaviculært eller parasternalt.

17.3 Isoleret lokoregionalt recidiv

Op imod 1/3 af de patienter, der er mastektomeret for primær cancer mammae, udvikler i løbet af deres sygdom et isoleret lokoregionalt recidiv, det vil sige et recidiv lokaliseret til regio mammae og/eller i de regionale lymfeknuder i aksil, periclaviculært eller parasternalt uden tegn på yderligere dissemineret sygdom. Hyppigheden varierer stærkt mellem forskellige patientserier afhængigt af primært sygdomsstadie, 'størrelsen' af det primære kirurgiske indgreb, og hvorvidt der er givet postoperativ radioterapi eller adjuverende systemisk behandling samt af follow-up tidens længde[1].

Mere end 50 % af recidiverne findes i brystvæggen (regio mammae), ca. 30 % i aksillen, medens de sidste 20 % findes periclaviculært og parasternalt[1]. Behandlingen af lokoregionalt recidiv varierer betydeligt mellem forskellige patientserier. Der findes ingen randomiserede studier til belysning af den mest effektive behandling med hensyn til lokalkontrol og overlevelse, og det er derfor ikke muligt at give sikre anbefalinger af den mest optimale behandling[2]. Generelt anbefales dog intenderet kurativ lokal og regional behandling med enten kirurgi alene, radioterapi alene eller en kombination af kirurgi og radioterapi (kirurgi så radikal som muligt efterfulgt af lokoregional strålebehandling hvis det ikke er givet tidligere[3].

Ved strålebehandling opnås almindeligvis komplet regression af recidivet hos de fleste patienter, men mange får et nyt lokoregionalt recidiv, specielt når der er anvendt suboptimal dosis eller når strålefelterne ikke inkluderer hele den involverede region (brystvæggen og de regionale lymfeknuder) [3]. Det er således vigtigt at stråledosis er tumorcid og at strålefelterne inkluderer hele risikoområdet, som er samsidige thoraxvæg/residuale mammae og de regionale lymfeknuder. Ved recidiv (lokalt eller regionalt) er der nemlig øget risiko for nyt recidiv i både samme region og i 'naboregionen' (regionalt eller lokalt). En anden vigtig faktor for lokal-kontrol er at recidivet er komplet exciseret før strålebehandling [2].

Ved anvendelse af kirurgi (alene) er risikoen for fornyet lokalt recidiv høj (60-70 %), hvis der foretages lokal excision med snæver margen (mindre end 5 mm). Risikoen reduceres betragteligt, hvis det kirurgiske indgreb suppleres med strålebehandling[3]. Hvis kirurgien er mere radikal (wide excision) opnås langvarig lokal-kontrol hos de fleste [4;5] specielt

hvis behandlingen efterfølges af intenderet kurativ lokoregional strålebehandling. Op imod 90 % af patienterne opnår således varig tumorkontrol og langtidsoverlevelsen ligger på 40-60 % [6-10].

17.4 Prognose

Patienter med isoleret kutant eller subkutant recidiv i regio mammae eller i de regionale lymfeknuder i aksillen og infraklavikulært har en relativt god prognose sammenlignet med patienter med recidiv uden for det lokoregionale område (fjernmetastaser). Prognosen efter lokoregionalt recidiv rapporteres meget varierende i forskellige studier med 5-års overlevelse fra 30 % til 50 % afhængig af primær T og N-stadie samt hvor hurtigt recidivet opstår efter primær operation, lokaliseringen af lokoregionalt recidiv rapporteres og om man kan opnå loko-regionær kontrol ved behandlingen [1;2]. Recidiver der opstår indenfor to år efter primære operation har en dårligere prognose end senere recidiver, og prognosen er noget bedre for brystvægs- og aksilrecidiver end for supraklavikulære og parasternale recidiver og recidiver lokaliseret svarende til flere loko-regionale områder [7;11]. Selvom mange patienter således udvikler fjernrecidiv indenfor en kort årrække efter lokoregionalt recidiv er blevet rapporteret, er der dog fortsat ca. 20 %, der efter 10 år er uden fjernmetastaser[11]. Overlevelsen efter 10 år er ca. 30-40 % hos mastektomerede[12;13] og ca. 60 % hos lumpektomerede[14;15]. I et stort randomiseret studie, som sammenlignede prognosen efter lumpektomi kombineret med strålebehandling versus mastektomi alene, var der dog ingen forskel i prognosen efter lokoregionalt recidiv mellem de to grupper [8]. Det er derfor en almindelig opfattelse, at det lokale eller regionale recidiv, kan være det første (og eneste) tegn på recidiv, og at fjernmetastaser endnu ikke er sket når recidivet diagnosticeres[12;16]. Der foreligger dog ikke i litteraturen endegyldigt bevis for denne opfattelse, men det antages, at mange patienter er tilgængelige for kurativ (lokal) behandling[17-19].

17.5 Behandlingsstrategi

Der er som anført ovenfor ingen randomiserede studier, der systematisk har sammenlignet effekten af forskellige kombinationer af kirurgi (og forskellige grader af kirurgisk indgreb) og strålebehandling. Evidensbaserede rekommandationer må derfor hvile på rapporter fra de (få) mest grundige studier fra enkelte institutioner med resultater opnået over et veldefineret tidsrum og med en tilstrækkelig follow-up (level 2/3)[2]: Patienter med isoleret lokoregionalt recidiv (uden fjernmetastaser) bør i henhold til dette tilbydes intenderet kurativ lokoregional behandling med både kirurgi og stråler (hvis strålebehandlingen ikke er givet tidligere). Kirurgien bør være makroskopisk radikal med resektion af alt tumorvæv (invasiv cancer såvel som DCIS) med en sikker margin (større end 10 mm) og strålebehandlingen bør som anført gives med kurativ intention op til 50 Gy på 25 fraktioner mod hele det lokoregionale område, eventuelt suppleret med boost på 10-25 Gy på 5-12 fraktioner mod recidivstedet[20]. Det er uafklaret om boost bør gives til alle patienter, der har fået fjernet et lokalt/regionalt recidiv, eller om der er patientgrupper, hvor adjuverende strålebehandling 'ikke' er nødvendig (f. eks. mikroskopisk radikalt fjernede recidiver, der er resekeret i 'sikker/god' afstand (>10 mm)).

17.5.1 Supraklavikulære lymfeknudemetastaser

Patienter med isoleret recidiv i de supraklavikulære lymfeknuder har en overlevelse, der er noget dårligere end den der findes hos patienter med recidiv i thoraxvæg og i lymfeknuder

akstillært og infraklavikulært[7]. Tilstedeværelsen af supraklavikulære lymfeknudemetastaser på tidspunktet for primær diagnose er imidlertid relateret til en intermediær overlevelse – mellem hvad der findes for patienter med 'node positiv' operabel brystkræft og patienter med fjernmetastaser[21]. Fossa supraclavicularis er inkluderet i de fleste standardiserede strålefelter, og er derfor tilgængelig for intenderet kurativ lokal strålebehandling. Sammen med den relativt gode prognose har dette ført til, at patienter der præsenterer sig med supraclaviculære lymfeknudemetastaser på tidspunktet for primær diagnose i dag henregnes til stadium IIIB (mod tidligere stadium IV sygdom). Denne patientkategori er derfor også omfattet af anbefalingerne.

17.5.2 Parastenale lymfeknudemetastaser

Patienter med isoleret recidiv i de parasternale lymfeknuder har sædvanligvis en dårlig prognose og er sjældent tilgængelige for kurativ lokal behandling [22;23]. Disse patienter er derfor ikke omfattet af denne instruks. Behandlingen er som ved metastaserende sygdom.

17.6 Undersøgelser

Patienter med lokalt eller regionalt recidiv gennemgår nedenstående undersøgelsesprogram med henblik på at udelukke tilstedeværelsen af dissemineret sygdom[24]:

- anamnese og klinisk undersøgelse
- mammografi og lokoregional ultralydsundersøgelse
- bioptisk verifikation (FNA, grovnålsbiopsi, incisions- eller excisionsbiopsi)
- blodprøver (hæmatologi inkl. diff. tælling, ioniseret calcium, kreatinin, elektrolytter, ASAT/ALAT, LDH, basisk fosfatase og bilirubin)
 - ved forhøjet ASAT/ASAT, basisk fosfatase eller bilirubin, foretages ultralydsscanning af hepar*
- røntgen af thorax og knogleskintigrafi (abnorme foci ved knogleskintigrafi skal røntgenfotoferes eller undersøges med MR eller CT)
- hormonreceptor- og HER2 status
- eventuel klinisk foto af evaluerbar sygdom

*) Thorako-abdominal CT-skanning med knoglevindue kan erstatte røntgenundersøgelse af thorax, ultralydsskanning af abdomen og røntgenundersøgelser af det aksiale skelet.

17.7 Behandlingsplan

Målområdet for kirurgisk behandling af et lokoregionalt recidiv af cancer mammae er hud, bløddele og knogler fra klaviklen til kurvaturen og fra midtlinjen til bagerste aksilfold (lateralkanten af m. latissimus dorsi). Hvis fjernmetastaser kan udelukkes, tilstræbes radikal kirurgisk behandling efterfulgt af lokoregional strålebehandling (hvis ikke givet tidligere). Den lokoregionale behandling suppleres antiøstrogenbehandling til patienter med hormonreceptorpositive tumorer. Behandlingsstrategien retter sig efter om patienten er mastektomeret eller lumpektomeret, og om hun tidligere har fået strålebehandling.

Ved kutane recidiver omfattende større hudområder kan behandlingen med fordel planlægges i et team involverede onkolog, mammakirurg, plastikkirurg og evt. thoraxkirurg. Dette da man for at opnå radikalitet kan være nødt til at foretage lapplastik eller hudtransplantation (se nedenfor).

17.8 Kirurgi

Der er fire scenarier for loko-regionalt recidiv: 1. efter mastektomi, 2. efter lumpektomi (brystbevarende operation), 3. efter aksilindgreb og 4. efter brystrekonstruktion. I alle tilfælde foretages udredning for at udelukke dissemineret sygdom (se ovenfor). Er tumoren så stor, at primær huddække ikke med sikkerhed kan opnås, overvejes neo-adjuverende systemisk behandling og senere (re-)vurdering med henblik på operabilitet. Af hensyn til eventuel efterfølgende strålebehandling markeres alle recidivområder med metalclips.

17.8.1 Efter mastektomi

Lille (≤ 5 mm) solitær tumor, ikke fikseret i dybden

Knuderne er typisk intradermale

- Bred ekscision
 - Der tilstræbes makroskopisk 10 mm frie hud- og vævsbræmmer. Mikroskopien skal bekræfte, at der er reseceret i sundt væv
 - Indgrebet kan evt. foretages i lokal anæstesi (LA)
 - Markering af præparatet til patologisk vurdering

Større (> 5 mm) ikke fikseret tumor

Op til 2-3 knuder indenfor et begrænset område.

A. Ved klinisk suspicio

- Bred ekscision
 - der tilstræbes makroskopisk minimum 10 mm frie hud- og vævsbræmmer. Mikroskopien skal bekræfte, at der er reseceret i sundt væv
 - Indgrebet bør foretages i generel anæstesi.
- Hvis ekscisionsdefekten kan forudses at medføre lukningsproblemer henvises til plastikkirurgisk afdeling.
- Markering af præparatet til patologisk vurdering.

B. Klinisk ikke suspekt/usikker vurdering

Finnålsbiopsi (FNA)/grovnålsbiopsi, evt. UL vejledt

- Hvis positiv/suspekt: ekscision som ovenfor
- Hvis negativ: revurderes efter 4-6 uger

Solitær tumor fikseret i dybden

FNA og/eller grovnålsbiopsi, evt. UL vejledt

- Ved dissemineret sygdom
 - Ikke yderligere kirurgi
 - i udvalgte tilfælde kan palliativ kirurgi (ekscision og lapplastik) komme på tale
- Hvis ikke dissemineret
 - Ved recidiv inddragende den underliggende muskulatur ekscederes tumoren inkl. muskulaturen under tumor i generel anæstesi
 - Der tilstræbes makroskopisk 10 mm frie vævsbræmmer

- Hvis ekscisionsdefekten kan forudses at medføre lukningsproblemer henvises til plastikkirurgisk afdeling. Mikroskopien skal bekræfte, at der er reseceret i sundt væv
- Ved recidiv fastsiddende på den ossøse thoraxvæg foretages resektion medtagende costae og evt. sternum. Dette indgreb udføres i plastikkirurgisk regi, eventuelt med bistand fra thoraxkirurg.

Udbredte, multiple lokale recidiver eller diffuse feltforandringer

Dette omfatter recidiver med eczembræg

FNA, grovnålsbiopsi eller hudbiopsi (standsebiopsi).

- Disse former for recidiv betragtes som inoperable
 - I udvalgte tilfælde kan palliativ kirurgi (ekscision og lapplastik) dog komme på tale

17.8.2 Efter lumpektomi (brystbevarende operation)

UL, FNA og/eller grovnålsbiopsi eventuelt åben biopsi. Er tumoren så stor, at primær huddække ikke med sikkerhed kan opnås overvejes neo-adjuverende systemisk behandling og senere (re-)vurdering med henblik på operabilitet.

- Hvis dissemineret
 - Ikke yderligere kirurgi/individuel stillingtagen
- Hvis ikke dissemineret
 - Simple mastektomi
 - Primær rekonstruktion kan eventuelt udføres
 - Aksilrømning overvejes, hvis den tidligere aksilrømning var inkomplet

17.8.3 Efter aksilindgreb (aksillært recidiv)

Recidiv efter sentinel node biopsi

UL, FNA og/eller grovnålsbiopsi

- Hvis dissemineret
 - Ikke yderligere kirurgi/individuel stillingtagen
- Hvis ikke dissemineret
 - Aksilrømning i niveau I og II

Recidiv efter tidligere aksilrømning

UL, FNA og/eller grovnålsbiopsi

- Hvis dissemineret
 - Ikke yderligere kirurgi/individuel stillingtagen
- Hvis ikke dissemineret og
 - Lymfeknuden er mobil: ekstirpation
 - Lymfeknuden er fikseret: man bør undgå operation med mindre man ikke kan få histologisk bekræftelse og hormonreceptor analyse ved grovnålsbiopsi. I disse tilfælde er det tilstrækkeligt at foretage incisionsbiopsi uden at prøve at fjerne hele den fikserede lymfeknude
- Ikke tidligere adækvat aksilrømning (< 10 lymfeknuder, fx efter sentinel node diagnostik) overvejes fornyet aksilrømning i niveau I og II

17.8.4 Efter brystrekonstruktion

UL, FNA og/eller grovnålsbiopsi. Evt. åben biopsi.

- Små recidiver behandles som omtalt under 17.8.1
- Større recidiver henvises til plastikkirurgisk vurdering

17.9 Patologiprocedurer

17.9.1 Primær undersøgelse

Recidiv bekræftes ved finnålsbiopsi eller histologisk biopsi. Der henvises til Kap. 3.

17.10 Strålebehandling

17.10.1 Lumpektomerede patienter

I praksis har alle patienter fået strålebehandling efter (den primære) lumpektomi. Strålefeltet grænser sædvanligvis op til den nederste del af aksillen – level I (DBCG type F). Patienter, der udvikler recidiv i aksillen efter strålebehandling mod residuale mamma, bør derfor så vidt muligt opereres (radikalt) med markering med clips af operationsområde og eventuelt efterladt tumorvæv /patologiske lymfeknuder. Det må herefter vurderes individuelt, om det er muligt af give supplerende strålebehandling mod den del af aksillen, der ikke tidligere har fået stråler.

17.10.2 Lokoregionalt recidiv efter mastektomi

Anvendelsen af strålebehandling til patienter med lokoregionalt recidiv omhandler i det væsentlige patienter der primært var mastektomerede i lavrisikogruppe, og som derfor ikke tidligere har modtaget strålebehandling.

Det kirurgiske indgreb efterfølges almindeligvis af strålebehandling. hvis der ikke tidligere er givet strålebehandling. Behandlingen gives sædvanligvis både mod regio mammaria (thoraxvæggen) og mod de regionale lymfeknuder periklavikulært, aksillært og parasternalt. Det anbefales at individualisere behandlingsplanen afhængig af recidivets størrelse (cave: cor), lokalisation, størrelsen af det kirurgiske indgreb (resektionsmargen, evt. transplation), tidligere behandling (anthracyklin). Eftersom der ikke kan gives en præcis beskrivelse af strålebehandlingen ved alle tænkelige recidiv-situationer, skal nedenstående opfattes som vejledende retningslinier.

Strålebehandlingen følger som grundprincip DBCGs retningslinjer (www.DBCG.dk) for patienter, der primært er radikalt opereret. Der kan undlades at bestråle aksillens level 2, hvis der er fjernet 10 eller flere aksillære lymfeknuder (primært plus på recidivtidspunktet). De parasternale lymfeknuderegioner i IC I-IV inkluderes almindeligvis ikke i target for patienter med venstresidige tumorer. Der bør dog individualiseres ved større ikke resektable recidiver lokaliseret medialt i regio mammaria. Der gives boost til patienter der ikke er makroskopisk radikalt opereret (ved mikroskopisk restsygdom og ved snæver resektion: se dog nedenfor)

Radikal kirurgi mulig

Postoperativ strålebehandling 50 Gy på 25 fraktioner (5 fraktioner per uge) mod thoraxvæg og regionale lymfeknuder aksillært, periklavikulært og evt. parasternalt. Hvis recidivet er fjernet med mikroskopisk snæver margin (< 5 mm) overvejes boost: I regio mammae (thoraxvæg eller residuale mamma) kan gives boost med 22 Gy på 11 F, 5 F/w, sædvanligvis med elektronbestråling med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralydsmåling. I lymfeknuderegionerne (periklavikulært og aksillært) kan gives boost med 12 Gy på 6 F, 5 F/w, sædvanligvis med elektroner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralydsmåling.

Hvis der tidligere er givet strålebehandling observeres patienten. Patienter med receptorpositive tumorer tilbydes supplerende antiøstrogenbehandling (se 17.11).

Radikal kirurgi ikke mulig

Postoperativ strålebehandling 50 Gy på 25 fraktioner (5 fraktioner per uge) mod thoraxvæg og regionale lymfeknuder aksillært, periklavikulært og evt. parasternalt, efterfulgt af boost mod makroskopisk (palpabel eller ultralydspåvist) restsygdom. I regio mammae (thoraxvæg eller residuale mamma) gives boost med 22 Gy på 11 F, 5 F/w, sædvanligvis med elektroner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralydsmåling. I lymfeknuderegionerne (periklavikulært og aksillært) gives boost med 12 Gy på 6 F, 5 F/w, sædvanligvis med elektroner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralydsmåling.

Hvis der tidligere er givet strålebehandling tilbydes behandling som ved metastaserende sygdom. Patienter med receptorpositive tumorer tilbydes supplerende antiøstrogenbehandling (se nedenfor).

17.11 Systemisk behandling

Hvis radikal kirurgi ikke er mulig, og der tidligere er givet strålebehandling, tilbydes behandling som ved metastaserende sygdom. Der er ikke gennemført randomiserede forsøg, der kan bruges vejledende for supplerende kemoterapi til patienter, der har modtaget intenderet kurativ lokal behandling for lokalt eller regionalt recidiv[13]. Behandling med tamoxifen kan dog hos receptorpositive patienter forlænge tid til fornyet lokalt/regionalt recidiv og måske også til udvikling af fjernmetastaser[25;26].

17.11.1 Endokrin behandling

Receptor positive patienter tilbydes adjuverende behandling med antiøstrogen i henhold til menopausestatus og om hvorvidt der tidligere er givet adjuverende antiøstrogenbehandling. Der er uvist om recidiver, der udvikles under adjuverende antiøstrogenbehandling, er 'følsomme' for en anden type antihormonel behandling. Hvis recidivet opstå mere end et år efter afsluttet antiøstrogenbehandling, betragtes recidivet som hormonfølsomt, og patienten er derfor kandidat til fornyet antiøstrogenbehandling.

Præmenopausale patienter

Præmenopausale patienter med receptorpositive tumorer og/eller recidiv ≥ 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling tilbydes tamoxifen 20 mg dagligt i fem år

eller indtil progression/recidiv eller ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) kombineret med aromatasehæmmer.

Postmenopausale patienter

Postmenopausale patienter med receptorpositive tumorer tilbydes aromatasehæmmer i fem år eller indtil progression / recidiv.

17.11.2 Kemoterapi

Effekten af adjuverende kemoterapi er som anført uvis, og kun ufuldstændigt belyst i randomiserede forsøg[6;26;27]. Der anbefales derfor ikke rutinemæssig brug af adjuverende kemoterapi til disse patienter.

17.12 Integreret behandling

Hos patienter med meget store lokoregionale recidiver kan situationen være kompleks, og behandlingsplanen må individualiseres under hensyntagen til forskellige behandlingsmodaliteters mest optimale inbyrdes placering og rækkefølge. Der er oftest tale om patienter med store konfluerende recidiver der strækker sig fra hals/supraklavikulærregion - over aksil- / infraklavikulærregion – til regio mammae. Der findes ofte (truende) plexusinvækst og afklemning af kar. Det vil ofte være nødvendigt at indlede med præoperativ/tumorreducerende kemoterapi efterfulgt af lokalbehandling – 'så radikal som muligt' (sædvanligvis lokoregional strålebehandling inkl. boost). Radikal kirurgi kommer sjældent på tale i denne situation.

Referencer:

1. Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(2):67-82.
2. Clemons M, Hamilton T, Goss P. Does treatment at the time of locoregional failure of breast cancer alter prognosis? *Cancer Treat Rev* 2001; 27(2):83-97.
3. Recht A, Come SE, Troyan SL, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy. In: Harris AL, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 731-748.
4. Dahlstrøm KK, Andersson AP, Andersen M, Krag C. Wide local excision of recurrent breast cancer in the thoracic wall. *Cancer* 1993; 72:774-777.
5. Salvadori B, Rovini D, Squicciarini P, Conti R, Cusumano F, Grassi M. Surgery for local recurrences following deficient radical mastectomy for breast cancer: a selected series of 39 cases. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18(5):438-441.
6. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J, Basco VE, Wilson KS. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2):355-362.

7. Kamby C, Sengeloev L. Survival and pattern of failure following loco-regional recurrence of breast cancer. *Clin Oncol* 1999; 11:156-163.
8. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse H, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999; 35(1):32-38.
9. Faneyte IF, Rutgers EJ, Zoetmulder FA. Chest wall resection in the treatment of locally recurrent breast carcinoma: indications and outcome for 44 patients. *Cancer* 1997; 80(5):886-891.
10. Probstfeld MR, O'Connell TX. Treatment of locally recurrent breast carcinoma. *Arch Surg* 1989; 124(10):1127-1129.
11. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer--risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 2006; 79(2):147-155.
12. Kamby C, Sengeloev L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. *Breast Cancer Research Treatment* 1997; 45:181-192.
13. Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of the breast*. 1 ed. Philadelphia - New York: Lippincott-Raven; 1996. p. 649-769.
14. Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: Results from a randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 30:11-16.
15. Fisher B, Anderson S, Fisher E, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338:327-331.
16. Hellman S, Harris JR. Breast cancer: considerations in local and regional treatment. *Radiol* 1987; 164(3):593-598.
17. Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer* 1993; 71:2395-2409.
18. Janjan NA, McNeese MD, Buzdar AU, Montague ED, Oswald MD. Management of locoregional breast cancer. *Cancer* 1986; 58:1552-1556.
19. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1220-1229.

20. Overgaard M, Christiansen P. The role of locoregional management in locally recurrent and metastatic breast cancer. In: European Conference on Clinical Oncology (ECCO), editor. Educational Book ECCO-12. Copenhagen: 2003. p. 265-273.
21. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19(3):628-633.
22. Donegan WL. The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 1977; 39(2):533-538.
23. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D et al. Risk of internal ammary node matastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198(6):681-684.
24. Kamby C. The pattern of metastases in human breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1990; 17:37-61.
25. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, Thurlimann B, Goldhirsch A, Brunner KW et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003; 14(8):1215-1221.
26. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: Results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. *J Clin Oncol* 1994; 12:2071-2077.
27. Olson CE, Ansfield FJ, Richards MJS, Ramirez G, Davis HL. Review of local soft tissue recurrence of breast cancer irradiated with and without actinomycin-D. *Cancer* 1977; 39:1981-1983.