

17 Lokoregionært recidiv

17.1 Introduktion

17.1.1 Definition af lokoregionært recidiv

Lokoregionært recidiv defineres som recidiv i regio mammae (inkl. residuale mamma efter brystbevarende behandling) eller i de samsidige regionale lymfeknuder i aksil, supra- og infraklavikulært eller parasternalt uden tegn på yderligere dissemineret sygdom.

17.1.2 Baggrund

Op imod 1/3 af de patienter, der er mastektomeret for primær cancer mammae, udvikler i løbet af deres sygdom et isoleret lokoregionalt recidiv. Hyppigheden varierer stærkt mellem forskellige patientserier afhængigt af primært sygdomsstadie, størrelsen af det primære kirurgiske indgreb, postoperativ strålebehandling, adjuverende systemisk behandling samt af follow-up tidens længde (1).

Mere end 50% af recidiverne forekommer i regio mammae, ca. 30% i aksillen, medens de sidste 20% findes i periklavikulær- og parasternalregionen (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 kurativt intenderet lokal behandling med enten kirurgi alene, radioterapi alene eller en kombination af kirurgi og strålebehandling (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 (regio mammae og de regionale lymfeknuder) (3). Det er således vigtigt, at stråledosis er tumoricid, og at strålefelterne inkluderer hele risikoområdet. Ved lokoregionalt recidiv er der nemlig forøget risiko for nyt recidiv i både samme region og i "naboregionen", lokalt eller regionalt. En anden vigtig faktor for lokal kontrol er, at recidivet er komplet ekscideret før strålebehandling (2).

Ved anvendelse af kirurgi alene er risikoen for fornyet lokalt recidiv høj (60 - 70%), hvis der foretages lokal ekscision med snæver margen (< 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 patienter (4, 5), specielt hvis behandlingen efterfølges af intenderet kurativ lokoregional strålebehandling. Op mod 90% af patienterne opnår således varig tumorkontrol, og langtidsoverlevelsen ligger på 40 - 60% (6, 7, 8, 9, 10).

17.1.3 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). Overlevelsen efter 10 år er ca. 30 - 40% hos mastektomerede (11, 12) og ca. 60% hos lumpektomerede (13, 14). Det er derfor en almindelig opfattelse, at det lokoregionale recidiv kan være det første og måske eneste tegn på recidiv, og at fjernmetastaser endnu ikke er sket, når recidivet diagnosticeres (11). Der foreligger dog ikke i litteraturen endegyldigt bevis for denne opfattelse, men det antages, at mange patienter er tilgængelige for kurativ behandling (15, 16, 17).

17.1.4 Behandlingsstrategi

Der er som anført ovenfor ingen randomiserede studier, der systematisk har sammenlignet effekten af forskellige kombinationer af 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 radikal med resektion af alt tumorvæv med en sikker margin (> 5 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 (18). Det er uafklaret, om boost bør gives til alle patienter, der har fået fjernet et lokoregionalt recidiv, eller om der er patientgrupper, hvor denne ekstra behandling ikke er nødvendig (f.eks. mikroskopisk radikalt fjernede recidiver, der er reseceret i god afstand (> 10 mm)).

17.1.4.1 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 aksillært 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 (19). 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 supraklavikulære lymfeknudemetastaser på tidspunktet for primær diagnose, i dag henregnes til stadium III B, mod tidligere stadium IV sygdom. Denne patientkategori er derfor også omfattet af anbefalingerne.

17.1.4.2 Parastenale lymfeknudemetastaser

Patienter med isoleret recidiv i de parastenale lymfeknuder har sædvanligvis en dårlig prognose, og er sjældent tilgængelige for kurativ behandling (20, 21). Disse patienter er derfor ikke omfattet.

Disse anbefalinger omhandler således alene patienter med isoleret lokoregionalt recidiv af cancer mammae, der er tilgængelige for intenderet kurativ behandling med kirurgi og/eller stråler. Ved isoleret lokoregionalt recidiv forstås recidiv afgrænset til hud, subcutis eller lymfeknuder i ipsilaterale regio mammae, regio infraclavicularis, regio supraclavicularis eller regio axillaris. Parakliniske undersøgelser skal være uden tegn på dissemineret sygdom.

Behandlingsstrategien er intenderet kurativ, indebærende den mest optimale lokoregionale behandling (kirurgi og eventuelt strålebehandling), og til patienter med receptorpositive tumorer tillige adjuverende antiøstrogenbehandling.

17.2 Undersøgelser

Patienter med lokoregionalt recidiv gennemgår nedenstående undersøgelses-program med henblik på at udelukke tilstedeværelsen af dissemineret sygdom (22):

- Anamnese og klinisk undersøgelse.
- Mammografi
- Lokoregional ultralydundersøgelse (UL). (Ved recidiv i regio mammae, foretages UL af samsidige regio mammae, aksil og periklavikulær region.)
- Bioptisk verifikation: FNA, grovnålsbiopsi, incisions- eller excisionsbiopsi.
- Blodprøver: hæmatologi inkl. diff. tælling, ioniseret calcium, S-kreatinin, elektrolytter, ASAT/ALAT, LDH, basisk fosfatase og bilirubin. (Ved forhøjet ASAT/ALAT, basisk fosfatase eller bilirubin, foretages (UL) af abdomen*)
- Røntgen (rgt.) af thorax.*
- Knogleskintigrafi.* (Abnorme foci ved knogleskintigrafi skal røntgenfotoграфeres og bør suppleres med 3-D billeddiagnostik (MR eller CT), hvis konventionel røntgenundersøgelser ikke giver en afklaring.)
- Hormonreceptorstatus, med immunhistokemisk undersøgelse af seneste biopsi.
- HER2 status. (Helst på primærtumor, og hvis denne ikke foreligger da på recidivet.)
- Klinisk foto af eventuel evaluerbar sygdom.

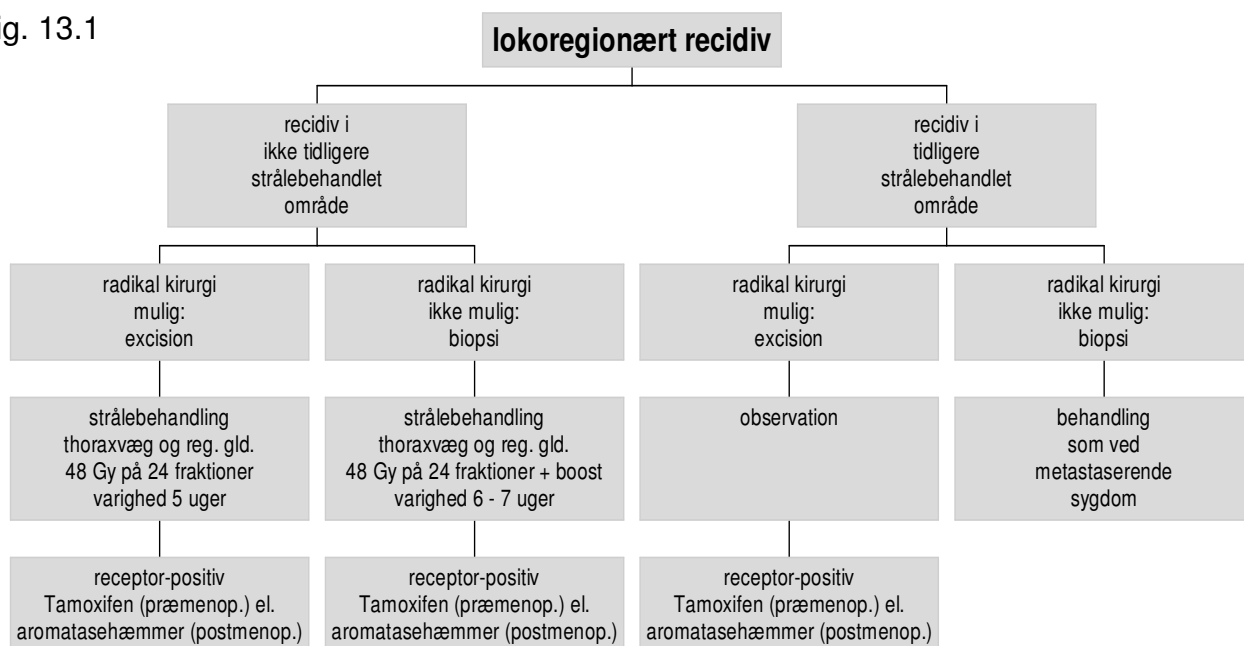
*) Thorakoabdominal CT-skanning med knoglevindue kan erstatte rgt. af thorax, UL af abdomen og rgt. optagelser af det aksiale skelet.

17.3 Behandlingsstrategi

Målområdet for kirurgisk behandling af et lokoregionalt recidiv er hud, bløddel og knogler fra klaviklen til kurvaturen og fra midtlinjen til bagerste aksilfold (lateralkanten af m. latissimus dorsi). Hvis fjernmetastaser kan udelukkes tilstræbes kurativ behandling med kirurgi, så radikalt som mulig, efterfulgt af lokoregional strålebehandling, hvis dette ikke er givet tidligere, og evt. suppleret med antiøstrogenbehandling for patienter med receptorpositive tumorer.

Behandlingsstrategien retter sig efter, om patienten er mastektomeret eller lumpektomeret, og om der tidligere er givet strålebehandling (Fig. 13.1).

Fig. 13.1



17.4 Kirurgi

Der er fire scenarier for lokoregionalt recidiv:

1. efter mastektomi,
2. efter lumpektomi (brystbevarende operation),
3. efter aksilindgreb,
4. efter brystrekonstruktion.

I alle tilfælde foretages udredning mhp. disseminering (se afsnit 13.2 "Undersøgelse").

Er tumoren så stor, at man ikke kan opnå primær huddække, bør neoadjuvant terapi og senere revurdering mhp. operabilitet overvejes.

Den kirurgiske behandling efterfølges som regel af onkologisk behandling (se afsnit 13.3 "Behandlingsstrategi")

Af hensyn til eventuel efterfølgende strålebehandling markeres alle recidiv områder med metalclips.

17.4.1 Efter mastektomi

17.4.1.1 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.
- Markering af præparatet til patologisk vurdering.

17.4.1.2 Større (> 5 mm), ikke fikseret tumor

Op til 2 - 3 knuder indenfor et begrænset område.

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.

Klinisk ikke suspekt/usikker vurdering

Finnålsbiopsi (FNA)/grovnålsbiopsi, evt. UL vejledt:

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

17.4.1.3 Solitær, tumor fikseret i dybden

FNA og/eller grovnålsbiopsi, evt. UL vejledt:

Hvis dissemineret

- Ikke yderligere kirurgi.

- I udvalgte tilfælde kan palliativ kirurgi (ekscision og lapplastik) komme på tale.

Hvis ikke dissemineret

- Ved recidiv inddragende den underliggende muskulatur, ekscideres 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.

17.4.1.4 Udbredte, multiple lokale recidiver eller diffuse feltforandringer

Dette omfatter recidiver med eczempreg.

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.

17.4.2 Efter lumpektomi (brystbevarende operation)

Er tumoren så stor, at primær huddække ikke kan opnås, overvejes neoadjuvant terapi og senere revurdering mhp. operabilitet.

UL- eller stereotaktisk vejledt FNA og/eller grovnålsbiopsi, evt. åben biopsi:

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.

17.4.3 Efter aksilindgreb

17.4.3.1 Recidiv efter sentinel node biopsi

UL- eller evt. palpationsvejledt FNA og/eller grovnålsbiopsi:

Hvis dissemineret

- Ikke yderligere kirurgi/individuel stillingtagen.

Hvis ikke dissemineret

- Aksilrømning i niveau I og II.

17.4.3.2 Recidiv efter tidligere aksilrømning

UL- eller evt. palpationsvejledt FNA og/eller grovnålsbiopsi:

Hvis dissemineret

- Ikke yderligere kirurgi/individuel stillingtagen.

Hvis ikke dissemineret

- Hvis Lymfeknuden er mobil så ekstirpation.

- Er lymfeknuden fikseret, bør man 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, f.eks. efter sentinel node diagnostik) overvejes fornyet aksilrømning i niveau I og II.

17.4.4 Efter brystrekonstruktion

UL- eller evt. palpationsvejledt FNA og/eller grovnålsbiopsi, evt. åben biopsi:

- Små recidiver behandles som omtalt under 13.4.1.1 "Lille (≤ 5 mm) solitær tumor, ikke fikseret i dybden".
- Større recidiver henvises til plastikkirurgisk vurdering.

17.5 Patologiprocedurer

17.5.1 Primær undersøgelse

Recidiv bekræftes ved finnålsbiopsi eller histologisk biopsi. Kirurgen afgør, om behandlingen af lokalrecidiv er med palliativt eller kurativt sigte. I henhold til protokollen tilstræbes det, at det kirurgiske indgreb er kurativt.

17.5.2 Efter mastektomi

Makrobeskrivelse og udskæring af hudrecidiver med små noduli, større eller multiple recidiv områder, som kan være dybt liggende og indeholde muskulatur og evt. costae. Kirurgen tilstræber 10 mm fri resektionsrand. Resektatet er markeret kl. 12 og lateralt.

Hudresektatet måles i 3 dimensioner, og tumorernes antal og diameter samt afstand til nærmeste sideresektionsrand og bund i mm angives. Der udtages snit fra hver tumor samt sideresektionsrand og profunde resektionsrand i relation til det infiltrat, der ligger nærmest.

Mikroskopi

Hvis primær tumor er tilgængelig, sammenlignes med denne. Hvis tumor er af en anden type end primær tumor, opfattes processen som en ny primær tumor. Det noteres, om der indvækst i huden og evt. ulceration. Hvis afstanden til resektionsrand er mindre end 10 mm måles denne, både i tilfælde af invasivt karcinom og duktalt karcinom in situ, DCIS. Det registreres, om der er residuelt mamma-kirtelvæv og/eller CIS forandringer.

Klassifikation

Karcinom klassifikation sker efter WHO, Histological Typing of Breast Carcinoma, 2003.

Der foretages østrogen og progesteron receptor undersøgelse, og HER2 status foretages, hvis analysen på primær tumor ikke allerede foreligger.

17.5.3 Efter lumpektomi

Kirurgen foretager vanligvis simpel mastektomi (markeret kl.12) og evt. aksilrømning.

Makroskopisk beskrivelse og udskæring samt mikroskopi og kodning foretages som beskrevet i afsnit 3.4 "Mastektomi".

17.5.4 Aksil recidiv efter tidligere udtagning af sentinel node

Der modtages aksilfedt svarende til niveau I og II.

Makroskopisk isoleres alle lymfeknuder, som beskrevet i afsnit 3.7 "Aksilpræparat".

17.5.5 Aksil recidiv efter tidligere aksilrømning

Ofte udtages kun enkelte lymfeknuder eller mindre markerede resektater.

Antal lymfeknuder angives, og proceduren er som beskrevet under afsnit 13.5.2 "Efter mastektomi".

17.5.6 Kodning

Snomed kodning: T-M koder, se kodebog

F29601	normal HER2 onkogen ekspresion
F29603	HER2 onkogen overekspresion
FE1330	genamplifikation
F29521	østrogenreceptor positiv
F29525	østrogenreceptor negativ
F29551	progesteronreceptor positiv
F29555	progesteronreceptor negativ

17.6 Strålebehandling

17.6.1 Lokoregionalt recidiv efter lumpektomi

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 residuele mamma, bør derfor så vidt muligt opereres radikalt med markering med clips af operationsområde og evt. 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.

17.6.2 Lokoregionalt recidiv efter mastektomi

Anvendelsen af strålebehandling til patienter med lokoregionalt recidiv omhandler i det væsentlige patienter, der primært var mastektomerede i lavrisikogruppe.

Det kirurgiske indgreb efterfølges almindeligvis af strålebehandling, hvis der ikke tidligere er givet strålebehandling. Behandlingen gives sædvanligvis både mod regio mamma (thoraxvæggen) og mod de regionale lymfeknuder periklavikulært, aksillært og parasternalt. Det anbefales at individualisere behandlingsplanen afhængig af recidivets størrelse, lokalisering, størrelsen af det kirurgiske indgreb (resektionsrand, evt. transplation), tidligere behandling (anthracykliner), specielt i relation til strålepåvirkning af hjertet.

Eftersom der ikke kan gives en præcis beskrivelse af strålebehandlingen ved alle tænkelige recidiv-situationer, skal nedenstående opfattes som vejledende retningslinjer:

Strålebehandlingen følger som grundprincip DBCGs retningslinjer som beskrevet i afsnit 5.2 "Postoperativ strålebehandling" for patienter, der primært er radikalt opereret (DBCG type A og B).

1. Der kan anvendes afblokning af aksillen, hvis der er fjernet 10 eller flere aksillære lymfeknuder (primært plus på recidivtidspunktet) (=DBCG type B). Det anbefales dog at sikre, at aksillen altid behandles – enten kirurgisk og/eller med stråler.
2. 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 mediallyt i regio mammae.
3. Der gives boost til patienter, der ikke er makroskopisk radikalt opereret (ved mikroskopisk restsygdom og ved snæver resektion: se dog nedenfor).

17.6.2.1 Radikal kirurgi mulig

Postoperativ strålebehandling 48 Gy på 24 fraktioner over 5 uger, mod thoraxvæg og regionære lymfeknuder aksillært, periklavikulært og parasternalt svt. DBCG type A (< 10 fjernede lymfeknuder) eller DBCG type B (\geq 10 fjernede lymfeknuder).

Hvis recidivet er fjernet med snæver margin (< 5 mm), anbefales boost. I regio mammae (thoraxvæg eller residuae mammae) kan gives boost med 22 Gy på 11 fraktioner over 2 uger, sædvanligvis med elektroner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralydsmåling.

I lymfeknuderegionerne (periklavikulært og aksillært) kan gives boost med 12 Gy på 6 fraktioner over 1 uge, med foton- eller elektronbestråling.

Hvis der tidligere er givet strålebehandling, observeres patienten.

Patienter med receptorpositive tumorer tilbydes supplerende antiøstrogenbehandling (se 13.7.1 "Endokrin behandling").

17.6.2.2 Radikal kirurgi ikke mulig

Postoperativ strålebehandling 48 Gy på 24 fraktioner over 5 uger, mod thoraxvæg og regionære lymfeknuder aksillært, periklavikulært og parasternalt svt. DBCG type A (< 10 fjernede lymfeknuder) eller DBCG type B (\geq 10 fjernede lymfeknuder), efterfulgt af boost mod makroskopisk (palpabel eller ultralydspåvist) restsygdom.

I regio mammae (thoraxvæg eller residuae mammae) gives boost med 22 Gy på 11 fraktioner over 2 uger, sædvanligvis med elektroner med energi fastlagt ud fra klinisk undersøgelse og ultralydsmåling.

I lymfeknuderegionerne (periklavikulært og aksillært) gives boost med 12 Gy på 6 fraktioner over 1 uge, med foton- eller elektronbestråling.

Hvis der tidligere er givet strålebehandling tilbydes behandling som ved metastaserende sygdom.

17.7 Systemisk behandling

Der er ikke gennemført randomiserede studier, der kan bruges vejledende for supplerende kemoterapi til patienter, der har modtaget intenderet kurativ lokal behandling for lokoregionalt recidiv (12). Behandling med tamoxifen kan dog hos receptorpositive patienter forlænge tid til fornyet lokoregionalt recidiv og måske også til udvikling af fjernmetastaser (23).

17.7.1 Endokrin behandling

Receptor positive patienter tilbydes adjuverende endokrin behandling med tamoxifen eller aromatasehæmmer i henhold til menopausestatus, og tidligere adjuverende antiøstrogenbehandling.

17.7.1.1 Præmenopausale patienter

Præmenopausale patienter med receptorpositive tumorer og/eller recidiv ≥ 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling, tilbydes tamoxifen 20 mg dagligt i 5 år eller indtil progression/recidiv eller ovariel suppression (kirurgisk, aktinisk eller medicinsk) kombineret med aromatasehæmmer.

17.7.1.2 Postmenopausale patienter

Postmenopausale patienter med receptorpositive tumorer tilbydes aromatasehæmmer i 5 år eller indtil progression/recidiv.

17.7.2 Kemoterapi

Effekten af kemoterapi er som anført uvis, og kun ufuldstændigt belyst i randomiserede studier (6, 23, 24). Der anbefales derfor ikke rutinemæssig brug af adjuverende kemoterapi til disse patienter.

17.8 Integreret behandling

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.

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 derfor ofte være nødvendigt at indlede med præoperativ/tumorreducerende kemoterapi efterfulgt af lokal behandling – så radikal som muligt (sædvanligvis lokoregional strålebehandling inkl. boost). Radikal kirurgi kommer sjældent på tale i denne situation.

17.9 Opfølgning

Der foretages regelmæssig follow-up med klinisk kontrol hvert halve år i 5 år fra diagnosetidspunktet, og herefter årligt indtil i alt 10 år. Der foretages ikke rutinemæssigt parakliniske undersøgelser i denne periode (udover at mammagrafi suppleret med lokoregional ultralydskanning anbefales hvert andet år). Ved symptomer, der giver mistanke om recidiv, foretages relevante parakliniske undersøgelser.

17.10 Indberetning

Lokoregionalt recidiv indberettes til DBCG på Klinisk skema det særlige Patologiskema, som kan hentes på www.DBCG.dk . Særligt Flow-sheet og Off study card er under udarbejdelse.

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: 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, Sengelojev 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. Kamby C, Sengelojev 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.
12. 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. Philadelphia - New York: Lippincott-Raven, 1996: 649-769.
13. 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.
14. 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.
15. Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer* 1993; 71:2395-2409.
16. Janjan NA, McNeese MD, Buzdar AU, Montague ED, Oswald MD. Management of locoregional breast cancer. *Cancer* 1986; 58:1552-1556.
17. 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.
18. 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: 265-273.
19. 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.
20. Donegan WL. The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 1977; 39(2):533-538.
21. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D et al. Risk of internal mammary node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198(6):681-684.
22. Kamby C. The pattern of metastases in human breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1990; 17:37-61.
23. 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.
24. 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.