

# Adjuverende medicinsk behandling til patienter med lokoregionalt recidiv af brystkræft

Farah Choudary Farooq<sup>1</sup> & Claus Kamby<sup>2</sup>



KLINISK PRAKSIS

## STATUSARTIKEL

- 1) Onkologisk Afdeling, Roskilde Sygehus
- 2) Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2016;178:V08150648

Den primære behandling af operabel brystkræft (stadium I-IIIa) er radikal kirurgi (mastektomi eller lumpektomi) evt. fulgt af strålebehandling og/eller adjuverende medicinsk behandling (antihormonel behandling, antistofbehandling og/eller kemoterapi). Selvom behandlingen er intenderet kurativ, får mange patienter recidiv i det lokoregionale område og/eller som fjermetastaser.

Et lokalt recidiv defineres som recidiv i hud og/eller subkutant væv i regio mammae. Ved regionalt recidiv forstås recidiv i de regionale lymfeknudeområder (regio infraclavicularis, regio supraclavicularis, langs vasa mammae internae og/eller i regio axillaris). Samlet betegnes det isoleret lokoregionalt recidiv (ILRR), hvis der ikke er tegn på spredning af sygdom uden for det lokoregionale område. ILRR ses hos 10-30% af de kvinder, som har fået foretaget mastektomi, og hos 80% af de patienter, der får recidiv, sker det inden for de første to år [1, 2]. Prognosen er dårlig, idet 80% af patienterne trods behandling vil få fjermetastaser [3]; tiårsoverlevelsen for kvinder med ILRR er angivet til mindre end 50% [2]. Patienter med ILRR har dog potentielt kurabel sygdom og behandles med kurativt sigte. Der foreligger ikke entydige evidensbaserede anbefalinger til belysning af, om kirurgi og strålebehandling eller tillæg af systemisk behandling sikrer optimal lokalkontrol, mindsker risikoen for spredning og giver en forbedret overlevelse.

Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)

Isoleret lokoregionalt recidiv af brystkræft.



## FAKTABOKS

- ▶ Efter mastektomi er der 10-30% risiko for udvikling af isoleret lokalt og/eller regionalt recidiv (ILRR).
- ▶ Det nationale brystkræftprogram, Danish Breast Cancer Group, anbefaler, at patienter med ILRR behandles med intenderet kurativt sigte, hvilket omfatter radikal kirurgi (sædvanligvis excision) efterfulgt af lokoregional strålebehandling, hvis det ikke er givet tidligere.
- ▶ Strålebehandling anbefales givet med en dosis på op til 50 Gy fordelt på 25 fraktioner. I tilfælde af makroskopisk efterladt tumorvæv efter kirurgi anbefales ekstra stråling (boost) med 10-22 Gy fordelt på 5-11 fraktioner, afhængig af recidivlokaliseringen.
- ▶ Adjuverende kemoterapi anbefales generelt ikke, men kan overvejes til patienter med østrogenreceptornegative og/eller *human epidermal vækstfaktorreceptor-2*-positive tumorer.
- ▶ Der anbefales antihormonel behandling af patienter med østrogenreceptorpositive tumorer.

anbefaler, at patienter med ILRR behandles med kurativt sigte med radikal kirurgi og efterfølgende lokoregional strålebehandling til patienter, som ikke tidligere har fået strålebehandling. Adjuverende kemoterapi anbefales generelt ikke, men antihormonel behandling anbefales til patienter med østrogenreceptor (ER)-positive tumorer [4]. I denne artikel gives der en opdatering af foreliggende randomiserede forsøg med adjuverende medicinsk behandling med kemoterapi, antihormonel og anti-*human epidermal vækstfaktorreceptor* (HER)-2 behandling til patienter, der er radikalt behandlet for ILRR.

## RISIKOFAKTORER FOR UDVIKLING AF ISOLERET LOKOREGIONALT RECIDIV

ILRR opstår i mamma efter lumpektomi i brystvæggen – især ved cicatricen. Lokale lymfeknudecidiver opstår ofte i aksil- og periklavikulærregionen – sjældnere i parasternalregionen [5, 6]. Ung alder, præmenopausal status, primærtumor større end 50 mm, høj malignitetsgrad og færre end otte fjernede lymfeknuder under operationen er alle risikofaktorer for udvikling af ILRR [7-10]. Et stort antal positive regionale lymfeknuder

ved primær brystkræft er også en risikofaktor [11]. Patienter, hvis primærtumor var ER-negativ og HER-2-negativ eller HER-2-positiv (uanset ER-status), har også øget risiko for at få ILRR [12].

### PROGNOSE EFTER ISOLERET LOKOREGIONALT RECIDIV

Risikoen for fornyet recidiv er afhængig af kirurgiomfanget og af, om der er givet adjuverende strålebehandling eller systemisk behandling. Kirurgi alene medfører en høj risiko for lokalt recidiv, især hvis indgrebet ikke var radikalt, hvorfor det anbefales at give postoperativ strålebehandling [2]. *Haylock et al* [13] anførte dog, at selvom op mod 90% af patienterne fik lokalkontrol af tumorerne, var der kun langtidsoverlevelse hos halvdelen af dem, der gennemgik kirurgi og strålebehandling. Dette tyder på, at mange patienter med ILRR har subklinisk dissemineret sygdom, når ILRR påvises, og at behovet for at udvikle systemisk adjuverende behandling er påkrævet [14].

### ADJUVERENDE SYSTEMISK BEHANDLING EFTER RADIKAL BEHANDLING AF ISOLERET LOKOREGIONALT RECIDIV

Der foreligger kun to randomiserede forsøg, hvor man har belyst adjuverende medicinsk behandling af ILRR [15-17].

*Waeber et al* [15] rapporterede data fra et fase III-forsøg (SAKK 23/82), hvor man belyste effekten af adjuverende antihormonel behandling. Patienterne blev inkluderet i forsøget, hvis recidivet var ER-positivt, eller de havde ukendt ER-status, hvis det sygdomsfri interval (DFI) var længere end 12 måneder, og hvis der var mindre end tre recidiver med en samlet maksimal størrelse på 3 cm. Alle patienterne var blevet radikalt behandlet for ILRR (operation og strålebehandling) og blev efterfølgende randomiseret til enten behandling med tamoxifen eller ingen behandling.

I alt 178 patienter blev inkluderet i forsøget. Der refereres til forsøgets første publikation [16], hvor der er redegjort for, at 11 patienter blev ekskluderet pga. dissemineret sygdom, irradikal operation eller tidligere recidiv. I alt 86 patienter fik tamoxifen, og 81 patienter fik ingen adjuverende behandling. Den samlede medianopfølgningstid for patienter i live var 11,6 år. 79% af patienterne var postmenopausale.

Medianoverlevelsestiden (*overall survival* (OS)) var 11,2 år i kontrolarmen og 11,5 år i tamoxifenarmen ( $p = 0,79$ ). Den sygdomsfri medianoverlevelsestid (DFS) med tamoxifen var 6,5 år mod 2,7 år uden tamoxifen ( $p = 0,053$ ). Hos postmenopausale kvinder øgede tamoxifenbehandlingen DFS fra 33% til 61% efter fem år ( $p = 0,006$ ). Hos præmenopausale patienter var femårs-DFS 60% i begge behandlingsgrupper. Hos præmenopausale patienter var femårs-OS 90% i kontrolarmen

og 67% i tamoxifenarmen ( $p = 0,17$ ). Femårs-OS for de postmenopausale patienter var 75% i begge grupper. Konklusionen var, at tamoxifen forbedrede DFS efter behandling for ILRR, men at der ikke kunne registreres en effekt på OS.

*Aebi et al* [17] rapporterede i 2014 om resultater fra CALOR-studiet, der var et fase III-multicenterforsøg, hvor man vurderede effekten af adjuverende kemoterapi til patienter, som var radikalt behandlet for ILRR (operation og strålebehandling). Patienterne blev randomiseret til kemoterapi eller ingen kemoterapi. De fik komplet resektion af ILRR med mastektomi eller excision. Det primære endepunkt var DFS. Sekundære endepunkter var OS, lokalisering af recidiv, forekomst af sekundær malignitet og anden dødsårsag end brystkræft. Forventet inklusion var 977 patienter. På grund af lav inklusionsrate lukkede CALOR-studiet imidlertid efter randomisering af 162 patienter. Valg af kemoterapi var pragmatisk lagt op til de deltagende afdelinger, omend man i protokollen anbefalede mindst to cytostatika og en behandlingsvarighed på 3-6 måneder.

I alt 80 patienter fik kemoterapi, mens 77 patienter blev randomiseret til ingen kemoterapi; 38 patienter fik anthracyclinderivatbaseret kemoterapi, 25 patienter fik enkeltstofkemoterapi, mens 16 patienter fik taxanbaseret kemoterapi. Tolv patienter (15%) havde alvorlige bivirkninger, især i form af febril neutropeni og tarminfektion.

Medianopfølgningstiden var 4,9 år. 28% af patienterne i kemoterapigruppen og 44% i kontrolgruppen fik i opfølgningstiden recidiv med en *hazard ratio* (HR) på 0,59. Femårs-DFS var 69% i kemoterapigruppen og 57% i nonkemoterapigruppen ( $p = 0,05$ ). Femårs-OS var 88% i kemoterapigruppen og 76% i nonkemoterapigruppen ( $p = 0,02$ ). Adjuverende kemoterapi var mest effektiv mht. DFS og OS hos de 58 patienter med ER-negative tumorer med en HR på henholdsvis 0,32 (95% konfidens-interval (KI): 0,14-0,73) og HR 0,43 (95% KI: 0,15-1,24). Konklusionen var, at adjuverende kemoterapi var mest effektiv for patienter med ER-negative tumorer.

Der foreligger ikke randomiserede forsøg til belysning af effekten af adjuverende anti-HER-2-behandling af ILRR.

### DISKUSSION

*Waeber et al* [15] rapporterede, at tamoxifen ikke øgede OS, hvilket kan skyldes det relativt lille antal patienter i studiet. Man observerede således i både behandlings- og i kontrolarmen, at selv uden systemisk behandling var 30% uden recidiv eller metastasering efter flere år. I forsøget påvises der reduktion af femårsoverlevelsen hos præmenopausale patienter, der var i behandling med tamoxifen. Resultatet var dog ikke statistisk signifikant. Den manglende registrering af ef-

fekt på overlevelsen kan skyldes, at der kun indgik 35 præmenopausale patienter [16]. Der er ikke beskrevet tamoxifenbivirkninger, der kan forklare reduktionen af OS. Alt i alt er studiet formentligt under-powered. Patienter med primær operabel brystkræft anbefales i dag ti års behandling med tamoxifen. Det kan diskuteres, om patienter med ILRR bør anbefales livslang adjuverende antihormonel behandling. I studiet blev tamoxifen givet ved progression. Selvom der ikke er blevet rapporteret om forlængelse af overlevelsen, var der en forlængelse af tid til fornyet recidiv, og man bør derfor overveje at anbefale adjuverende antihormonel behandling til patienter, der er blevet radikalt opereret for ILRR, da det – sammenlignet med kemoterapi – er en relativt veltålt behandling, som kan udskyde et fornyet recidiv og dermed måske forhindre komplikationer. I CALOR-studiet konkluderede man, at adjuverende kemoterapi kunne anbefales efter radikal behandling af ILRR, idet DFS- og OS-effekten var størst hos patienter med ER-negative tumorer [17]. Forsøget omfattede dog et relativt lille antal af patienter, og hos patienter med ER-negative tumorer var effekten på overlevelsen efter kemoterapi ikke statistisk signifikant. Det var et pragmatisk multicenterstudie, hvor kemoterapieregime var valgfrit. Det ville formentligt have været mere fordelagtigt, hvis der var brugt mere ensartede regimer, så det kunne vurderes, hvad der burde være valget til adjuverende behandling.

HER-2-status blev ikke registreret i CALOR-studiet, men anvendelsen af HER-2-rettet behandling blev noteret fra 2004 og frem. Dog er der kun rapporteret om ganske få patienter, der har fået HER-2-rettet behandling, hvilket måske kan skyldes, at man ikke ville risikere at allokere HER-2-positive patienter til behandlingsarmen »ingen behandling«.

ILRR er en risikofaktor for udvikling af fjernmetastaser. Tid til spredning er kortere ved regionalt recidiv end ved recidiv i brystvæggen. Mediantiden til spredning er således 3,7 år for patienter med regionalt recidiv og 6,5 år for patienter med recidiv i brystvæggen [11]. Ved valg af adjuverende behandling til patienter med ILRR bør man inddrage de prognostiske faktorer. Udvikling af ILRR er forbundet med en dårlig prognose, hvis recidivet er større end 1 cm, eller hvis DFS er kortere end 24 måneder [11, 18, 19]. *Bedwinik et al* [18] har således angivet, at 21% af patienterne med DFI større end to år er sygdomsfri efter fem år sammenlignet med 8% af patienterne med DFI mindre end to år.

Recidiv i de supraklavikulære og parasternale lymfeknuderegioner er forbundet med en dårlig prognose [20]. Det angives således, at patienter med enkeltsupraklavikulært recidiv har en femårsoverlevelse på 24%, og patienter med enkeltrecidiv i brystvæggen har en femårsoverlevelse på 49% [21], og *Toonkel et al* [22] har angivet en femårsoverlevelse på 41% ved

brystvægsrecidiv sammenlignet med 20% ved lymfeknuderecidiv. *Schwaibold et al* [23] rapporterer, at patienter, der havde ER-positive tumorer, havde længere overlevelse efter ILRR end patienter, der havde ER-negative tumorer. Femårs-OS var dårligere ved multiple recidiver i det lokoregionale område end ved solitære recidiver [24, 25].

Det kan konkluderes, at der ikke er evidens for at anbefale adjuverende kemoterapi til alle patienter, der er behandlet radikalt for ILRR. Kemoterapi kan overvejes til patienter med dårlig prognose og til patienter, der har ER-negativ primærtumor, men effekten bør belyses i fremtidige randomiserede forsøg [1]. I fremtiden kan undersøgelser måske vise, om bestemmelse af biologisk subtype kan anvendes til selektion af patienter til systemisk behandling [10]. Antihormonel behandling anbefales til patienter med ER-positive tumorer. Varigheden af behandlingen er ikke belyst, men den bør formentlig gives til fornyet recidiv eller i en år-række i lighed med anbefalingerne til patienter med primær operabel brystkræft [26]. Anti-HER-2-behandling kan ikke anbefales generelt, idet der ikke foreligger data om effekten, hvilket således også bør belyses i kliniske forsøg. På grundlag af stor viden om den gunstige effekt af HER-2-rettet behandling til patienter med HER-2-positive tumorer, både som adjuvans til kemoterapi ved primær operabel brystkræft [27, 28] og til patienter med metastaserende sygdom [29], bør behandlingen af en patient med HER-2-positiv tumor suppleres med anti-HER-2-behandling, hvis kemoterapi anbefales efter radikal behandling af ILRR.

## SUMMARY

Farah Choudary Farooq & Claus Kamby:

Adjuvant medical treatment for patients with locoregional recurrence of breast cancer

Ugeskr Læger 2016;178:Vo8150648

There is 10-30% risk of developing isolated locoregional recurrence (ILRR) after mastectomy for primary breast cancer. Currently, there is no standard treatment for ILRR and therefore patients with ILRR cause an oncological task. This review investigates existing literature concerning relevant randomized trials of adjuvant medical treatment with chemotherapy, anti-hormonal and anti HER2 treatments for patients radically treated for ILRR. Certain groups of patients may benefit from adjuvant systemic treatment. However larger randomized trials are needed.

**KORRESPONDANCE:** Farah Choudary Farooq.

E-mail: farahfarooq@hotmail.co.uk

**ANTAGET:** 17. november 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 1. februar 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W et al. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD002195.
2. Recht A, Come SE, Troyan SL et al. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy. I: Harris AL, Lippman ME, Morrow M et al, red. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:731-48.
3. Bedwinek JM, Fineberg B, Lee J et al. Analysis of failures following local treatment of isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:581-5.
4. DBCG. [www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap17%20Lokoregional%20recidiv%2027.04.11.pdf](http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap17%20Lokoregional%20recidiv%2027.04.11.pdf). [www.DBCG.dk](http://www.DBCG.dk). (1. nov. 2015).
5. Clemons M, Danson S, Hamilton T et al. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001;27:67-82.
6. Bedwinek J. Natural history and management of isolated local-regional recurrence following mastectomy. *Semin Radiat Oncol* 1994;4:260-9.
7. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C et al. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer – risk and prognosis. *Radiation Oncol* 2006;79:147-55.
8. Clemons M, Hamilton T, Mansi J et al. Management of recurrent locoregional breast cancer: oncologist survey. *Breast* 2003;12:328-37.
9. Huston TL, Simmons RM. Locally recurrent breast cancer after conservation therapy. *Am J Surg* 2005;189:229-35.
10. Braunstein LZ, Niemierko A, Shenouda MN et al. Outcome following local-regional recurrence in women with early-stage breast cancer: impact of biologic subtype. *Breast J* 2015;21:161-7.
11. Kamby C, Sengeloev L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:181-92.
12. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW et al. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:831-41.
13. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J et al. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:355-62.
14. Kamby C. The pattern of metastases in human breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1990;17:37-61.
15. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D 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;14:1215-21.
16. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A 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;12:2071-7.
17. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:156-63.
18. Bedwinek JM, Lee J, Fineberg B et al. Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Cancer* 1981;47:2232-5.
19. Aberizck WJ, Silver B, Henderson IC et al. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986;58:1214-8.
20. Pedersen AN, Møller S, Steffensen KD et al. Supraclavicular recurrence after early breast cancer: a curable condition? *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:815-22.
21. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR et al. Locoregional recurrence of breast cancer: a retrospective comparison of irradiation alone versus irradiation and systemic therapy. *Am J Clin Oncol* 1992;15:93-101.
22. Toonkel LM, Fix I, Jacobson LH et al. The significance of local recurrence of carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:33-9.
23. Schwaibold F, Fowle BL, Solin LJ et al. The result of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:299-310.
24. Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer* 1993;71:2395-409.
25. Fentiman IS, Matthews PN, Davison OW et al. Survival following local skin recurrence after mastectomy. *Br J Surg* 1985;72:14-6.
26. Burstein HJ, Temin S, Anderson H et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255-69.
27. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
28. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
29. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:2078-99.