

20. Behandling av lokoregionale residiv

Lokoregionale residiv etter behandling for brystkreft kan opptre både tidlig og sent i oppfølgingen, men en betydelig andel av residivene opptre de første 5 år. Hyppigheten av lokoregionale residiver hos lymfeknute positive pasienter er betydelig redusert etter rutinemessig bruk av lokoregional strålebehandling (EBCTCG. Lancet 2005. 366:2087-2106). Både behandlingen og prognosen er forskjellig, avhengig av både hva slags primærbehandling som pasienten har vært gjennom, hvor det lokoregionale residiv forekommer og intervallet mellom primærkirurgi og residiv. I tillegg er det en rekke andre faktorer som kan spille en rolle. Det finnes få randomiserte studier som har testet forskjellige behandlingsopplegg mot hverandre, mye av kunnskapen baserer seg derfor på ikke-randomiserte prospektive studier eller retrospektive studier. Hovedinndelingen av lokoregionale residiv er følgende:

- Brystveggsresidiv etter mastektomi
- Residiv i regionale lymfeknutestasjoner
- Brystresidiv etter brystbevarende behandling
- Lokoregionale residiv med samtidige metastaser

Ved lymfeknute positiv sykdom er hyppigheten av lokoregionale residiv etter mastektomi etterfulgt av postoperativ strålebehandling er cirka 8%. Dersom ikke strålebehandling er benyttet primært vil 25-30% av pasientene oppleve lokoregionalt residiv. Ved lymfeknutenegativ sykdom vil tilsvarende residivhyppighet være henholdsvis 3% og 8% (EBCTCG. Lancet 2005. 366:2087-2106). Fordelingen av lokoregionale residiver etter mastektomi kan variere etter hvilken lokoregional behandling som er gjennomført primært, men det kan anslås at cirka 2/3 av tilfellene er isolerte brystveggsresidiver, ca 20% kun regionale lymfeknuteresidiv, og i 10% en kombinasjon. Residivene på brystveggen dreier seg om knuter i huden/underhuden med eller uten erytem eller erytematøse gjerne kløende forandringer. I noen få tilfeller kan det oppstå omfattende residiver gjerne over større områder karakterisert ved betydelig ødem og hardhet i hud/underhud med fargeendring og indurasjon, de kan strekke seg rundt hele trunchus (carcinoma en cuirasse).

Residiv i regionale lymfeknuteområder er stort sett lymfeknuteresidiver. I cirka 25-30% av tilfellene opptre metastaser før lokoregionalt tilbakefall, hos 25% er det samtidig lokoregionalt tilbakefall og metastaser og hos 50% lokoregionalt tilbakefall alene. Det er rapportert betydelige variasjoner i prognosen, sannsynligvis forårsaket av variasjoner i pasientpopulasjonene og behandlingen de har gjennomført. Cirka 35-66% 5-10 års lokal kontroll har vært rapportert. 25-75% har vært rapportert metastasfrie etter 5 år, 7-49% etter 10 år. Totaloverlevelse etter hhv 5 og 10 år er cirka 44-82% og 13-62%. Faktorer som influerer på prognosen er sykdomsfritt intervall, lymfeknutestatus, operabilitet, nekrose, LDH og lokal kontroll. (Aberitz 1986, Borner 1994, Halverson 1990, Haylock 2000, Mendenhall 1988, Schwaibold 1991, van Tienhofen 1999, Kamby 1997, Willner 1997 og 1999, Schuck 2002, Buchanan 2006, Kuo 2008).

Behandling av brystveggsresidiver innbefatter kirurgi, stråleterapi og/eller systemisk terapi. Ved bruk av *stråleterapi*, reduseres sjansene for tilbakefall ved økende stråledose, men dette er også avhengig av residiv karakteristika og –størrelse. Effekten av stråleterapi er sikrest etter forutgående kirurgisk fjernelse av makroskopisk tumorresidiv. Det er høyere residivrisiko etter stråleterapi ved av makroskopisk tumor på brystvegg. Kombinasjon av kirurgi og stråleterapi gir lavest tilbakefallsrisiko. Overlevelsen øker klart ved komplett remisjon eller

vedvarende lokal kontroll. Men det kan ikke ut fra de resultater som er rapportert skilles mellom effekt av behandling eller naturlig sykdomsforløp. Det er også verdt å merke seg at i enkelstående tilfeller kan rebestråling i tidligere strålefelt kan gi meningsfull palliasjon hos selekterte pasienter med få eller ingen andre behandlingsopsjoner. Men dette gir betydelig økt sjanse for langtidsskade. Kun små studier er publisert ved bruk av *kirurgi* alene (Salvadori 1992, McGormack 1989, Kroll 1990, Muscolino 1992, Faneyte 1997). Ved begrenset kirurgi er det rapportert høy tilbakefallshyppighet (60-75%). Ved seleksjon av pasienter og meget vide lokale eksisjoner eller brystveggsreseksjoner er det rapportert residivhyppighet på rundt 25%. Ved bruk av *systemisk behandling alene* (kjemoterapi eller hormonbehandling) oppnår en sjelden varige effekter. Det er rapportert responsrater på 40-80% i noen studier (Hoogstraten 1984, Gilliland 1983, Donegan 1966, Beck 1983). Median varighet av respons kan forventes mellom 8-18 mnd. Systemisk behandling før lokoregional behandling kan i en del tilfeller optimalisere mulighetene for kirurgi og/eller stråleterapi. I andre tilfeller kan det være rasjonale for å benytte systembehandling som en form for "adjuvant" eller konsoliderende behandling etter avsluttet lokoregional behandling. Endokrin behandling (tamoxifen) etter kirurgi + stråleterapi har vist å kunne gi betydelig økning i 5 års residivfri overlevelse, ved utvelgelse av pasienter med gode prognostiske karakteristika (lengre sykdomsfritt intervall, begrenset omfang, få lesjoner)(Borner 1992).

Regionale lymfeknuteresidiv kan gi forskjellige symptomer, slik som armødem, nevrologiske symptomer og tegn, smerte, tumor. Det kan også forekomme uten symptomer. Prognosen er bedre ved axilleresidiv enn ved andre regionale residiv (Willner 1997). Ved supraklavikulære residiv er det hyppig med samtidige metastaser, men ikke alltid. Det anbefales oftest kirurgi ved axilleresidiv hvis mulig, supplert med strålebehandling hvis ikke tidligere utført. Ved andre regionale residiv er det oftest kun aktuelt med strålebehandling som lokal behandling. Systembehandling alene ved regionale lymfeknuteresidiv har lite dokumentasjon. Oftest gies dette som et supplement til lokalbehandling.

Lokoregionale residiv etter brystbevarende kirurgi (BCT) som inkluderer stråleterapi, forekommer hos cirka 8-13% (EBCTCG. Lancet 2005. 366:2087-2106, Anderson 2009 JCO), avhengig av alder, hormonreseptorstatus og primært stadium. Lokale residiv (i brystet) har klart bedre prognose enn andre lokoregionale residiv. Residivene påvises i 30-50% av tilfellene ved mammografi, 25 % påvises ved klinisk undersøkelse og 25 % påvises ved både klinisk undersøkelse og mammografi. Lokale residiv kan ha forskjellig presentasjon, slik som masseeffekt, hardhet, retraksjon, hudforandringer. Fettnekrose kan være differensialdiagnose. Av de med lokale residiv (i brystet) etter BCT har cirka 5-10% samtidige metastaser, 5-10% utbredte lokalt tilbakefall, 80-90% har lokalt tilbakefall alene. Mastektomi er behandlingsvalg nr 1. Det er rapportert 5 års metastasefri overlevelse på cirka 67% og totaloverlevelse på 77% (Anderson et al JCO 2009; 27:2466-2473). Det er <10% som får brystveggsresidiver. Hudaffeksjon predikerer dette.

Utredning ved lokoregionale residiv:

CT, UL, og MR kan gi viktig informasjon i diagnostikken av et lokoregionalt residiv. I enkelte tilfeller hvor disse undersøkelser ikke er konklusive, kan PET gi tilleggsinformasjon. Det kreves alltid bioptisk verifisering av et residiv. Differensialdiagnose kan være strålefibrose.

Det bør rutinemessig screenes for metastaser (UL el CT lever, skjelettscintigrafi eller MR, CT thorax bør vurderes avhengig av residivtype, rtg thorax).

Behandlingsanbefalinger.

Dersom ikke metastaser er påvist, er målsetning ved behandlingen i utgangspunktet kurasjon eller langvarig sykdomskontroll (avhenger av residivkarakteristika som sier noe om det potensielt kurative potensiale). Dette gjelder alle residivtypene,

Beslutningene om behandlingsopplegg må gjøres innenfor et multimodal behandlingsteam bestående av onkolog, kirurg, radiolog, og av og til plastisk kirurg.

Brystveggsresidiv etter mastektomi.

- Hvis mulig (operabilitet) bør optimal kirurgisk reseksjon gjennomføres først. Men preoperativ systemisk behandling kan vurderes i en del tilfeller (se nedenfor). Det er ønskelig å oppnå frie reseksjonskanter. Axilleghandeltoilette er ikke nødvendig ved negativ axilleutredning. Plastisk kirurgi kan være aktuelt for å oppnå dette, men vil oftest ikke benyttes dersom stråleterapi kan gies isteden (se neste punkt).
- Postoperativ strålebehandling (hvis ikke tidligere gitt). Det bør gies 2 Gy x 25 primært mot brystvegg. Eventuell inkludering av axille/infra-/supraclav-region er avhengig av lokalisasjon av residiv eller andre individuelle forhold.
- Systembehandling:
 - Etter kirurgi/stråleterapi kan ”adjuvant” systembehandling vurderes. Dette bør benyttes hvis ikke benyttet i primærsituasjonen, spesielt ved hormonreseptor positive tumores hvor endokrin behandling kan benyttes alene. Kjemoterapi kan vurderes på individuelt grunnlag ved hormonreseptor negative residiv. Der systembehandling har vært en del av primærbehandlingen hos pasienten, vil oftest ikke cellegift være indisert. Ved endokrint følsomme tumores kan det være grunnlag for ny endokrin behandling (eller skifte av pågående endokrin behandling, hvis kun en type tidligere har vært benyttet). Sannsynligvis er det liten nytte av systembehandling hvis residiv kort tid etter initial adjuvant behandling.
 - Ved inoperable og mer omfattende lokoregionale residiv kan preoperativ systemisk behandling være av nytte. I noen tilfeller kan dette også være aktuelt som tumorreduserende behandling før kun stråleterapi. Bruk av cytostatika eller endokrin behandling vil være avhengig av individuell vurdering av sykdomssituasjon og tumorbiologi.
 - Ved inoperable tilfeller hvor strålebehandling tidligere er gjennomført, vil systembehandling være aktuelt alene, evt med senere kirurgisk behandling ved god tumorreduserende effekt og etter individuell vurdering.

Lymfeknuteresidiv

- Ved operable tilfeller
 - Kirurgi (aktuelt i axille først og fremst) etterfulgt av
 - stråleterapi (hvis ikke tidligere gitt) oftest 2 Gy x 25 mot axille/infra-/supraclav-region + eventuelt brystvegg.
 - systembehandling kan være aktuelt på samme vilkår som for brystveggsresidiv (se over)

- Øvrige/inoperable tilfeller:
 - Strålebehandling (hvis ikke tidligere gitt), oftest 2 Gy x 25 mot axille/infra-/supraclav-region + eventuelt brystvegg.
 - Systemisk behandling før stråleterapi kan være aktuelt i en del tilfeller for å redusere tumorstørrelse. Systemisk behandling kan også være aktuelt på samme vilkår som for brystvegsresidiver (se ovenfor). Når lokale behandlingsformer er brukt opp, vil det være grunnlag for systemisk behandling alene.

Ved kombinasjoner av brystvegsresidiv og regionale lymfeknuteresidiv vurderes de overnevnte behandlingsanbefalinger i kombinasjon.

Behandling av isolerte lokale residiv etter BCT.

- Mastektomi ved operable tilfeller. Der det tidligere er utført sentinel node (SN) inngrep kun, bør det gjøres ny SN diagnostikk for å avdekke om det er behov for axilleglandeltolett.
- Systembehandling:
 - ”Adjuvant” systemisk behandling bør gies hvis ikke tidligere gitt, i tråd med standard retningslinjer i primærsituasjonen.
 - Der systembehandling har vært en del av primærbehandlingen hos pasienten, vil bruk av cellegift være avhengig av hva som ble benyttet i primærsituasjonen. Dersom både FEC og taxan er tidligere benyttet (med relativt kort sykdomsfritt intervall), vil det neppe være grunnlag for å benytte ytterligere kjemoterapi. Ved endokrint følsomme tumores kan det være grunnlag for ny endokrin behandling (eller skifte av pågående endokrin behandling, hvis kun en type tidligere har vært benyttet).
 - Sannsynligvis er det liten nytte av systembehandling hvis residiv kort tid etter primærbehandling.
 - Ved inoperable eller mer omfattende lokale residiv kan preoperativ systemisk behandling være av nytte. Bruk av cytostatika eller endokrin behandling vil være avhengig av individuell vurdering av sykdomssituasjon og tumorbiologi. Det etterstrebes deretter å gjennomføre kirurgisk behandling. Hvis ikke mulig, må en vurdere systemisk behandling som vedlikeholdsbehandling.

Andre forhold.

Ved samtidig metastaser vil det gjøres en individuell vurdering av behandlingsopplegg i regi av onkolog. Metastaser tilsier økt vekt på systembehandling, men dette påvirkes av risiko for plagsomme symptomer fra lokale residiv og effekt av tidligere tiltak.

Ved gjentatte residiver kreves også individuell vurdering av behandlingsopplegg avhengig av tidligere gjennomgått behandling, oftest i regi av onkolog.