

Emlőmegtartó kezelés korai invazív emlőrákban: a lokális recidíva kezelése utáni túlélés prognosztikai faktorai

Fodor János

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

Invazív emlőrák miatt emlőmegtartással kezelt betegek prognózisát vizsgáltuk izolált lokális recidíva (ILR) kialakulása után. 1983 és 1987 között 415 beteg kapott emlőmegtartó kezelést I/II. stádiumú emlőrák miatt. A követés során 68 betegnél alakult ki a megtartott emlőben ILR. A recidíva kialakulása után az átlagos követési idő 167 hónap volt. A potenciális prognosztikai faktorok hatását a túlélésre Cox-modellben vizsgáltuk. Egyváltozós analízissel a kor (≤ 40 vs. > 40 év), a recidíva kialakulásáig eltelt idő (≤ 24 vs. > 24 hónap), a recidíva típusa (valódi recidíva vs. új primer tumor [NP]), és a recidíva kiterjedése (operábilis vs. nem) szignifikáns prediktorai voltak a recidíva utáni túlélésnek, de az eredeti daganat nagyságának (T1 vs. T2), a nyirokcsomóstátusnak (pozitív vs. negatív), az adjuváns besugárzásnak (igen vs. nem), a „salvage” műtét típusának (mastectomia vs. ismételt kimetszés), és a recidíva szövettani differenciáltságának („grade” 1-2 vs. 3) nem volt lényeges hatása. Többváltozós modellben csak a recidíva kialakulásáig eltelt idő bizonyult a túlélés független prediktorának a (relatív kockázat: 3,2; 95%-os megbízhatósági intervallum: 1,4-7,3; $p = 0,0051$). A fiatalabb kor növelte a daganatos mortalitás kockázatát, de a hatás nem volt statisztikailag szignifikáns ($p = 0,0659$). Az ILR utáni 15 éves daganatspecifikus túlélés becsült aránya a következő volt: az egész csoportra 58%, operábilis vagy nem operábilis recidívával 60% és 0%, fiatalabb vagy idősebb korral 30% és 71%, a recidíva kialakulásáig eltelt rövidebb vagy hosszabb idő szerint 25% és 72%, valódi recidívával vagy NP-vel 45 és 88%, és idősebb korral, ha NP alakult ki, 92%. A második lokális recidíva aránya „salvage” mastectomia vagy ismételt széles kimetszés után 16% és 28% volt ($p = 0,2265$). Az eredmények azt mutatják, hogy az ILR kialakulása után sok betegnek jó a prognózisa, különösen akkor, ha a recidíva operábilis és hosszabb idő után fejlődik ki, vagy új primer tumor. Az ILR-t nem feltétlenül szükséges emlőeltávolítással kezelni. *Magyar Onkológia* 51:127-131, 2007

The aim of the study was to investigate prognosis of patients who develop an isolated local recurrence (ILR) after conservative surgery (CS) for early-stage invasive breast cancer. Between 1983 and 1987, 415 patients with stage I-II breast cancer were treated with CS. Of these patients, 68 developed an ILR. The mean follow-up time after ILR was 167 months. Cox models taking potential prognostic factors into account were used to estimate the risk of death. On univariate analysis, age (≤ 40 vs. > 40 years) at first treatment, time to ILR (≤ 24 vs. > 24 months), type of recurrence (true vs. new primary tumor, NP), and extent of recurrence (operable vs. inoperable) were, but initial tumor stage (pT1 vs. pT2), initial lymph node stage (pN-negative vs. -positive), adjuvant radiotherapy (yes vs. no), type of salvage surgery (wide excision vs. mastectomy), and recurrent tumor grade (1-2 vs. 3) were not significant predictors of post-recurrence survival. On multivariate analysis only time to ILR proved independent predictor of survival (relative risk: 3.2; 95% confidence interval: 1.4-7.3; $p = 0.0051$), and the age of the patients showed borderline significance ($p = 0.0659$). The 15-year actuarial rate of cause-specific survival after ILR was 58% for all patients, 60% and 0% for patients with operable or inoperable recurrence, 30% and 71% for patients with age ≤ 40 or > 40 years, 25% and 72% for patients with time to ILR ≤ 24 or > 24 months, 54% and 88% for patients with true recurrence or NP, and 92% for patients with age > 40 years with NP, respectively. The rate of second local recurrence after salvage mastectomy or repeated wide excision was 16% and 28%, respectively ($p = 0.2265$). As a conclusion, many patients with ILR have good prognosis, particularly those with operable recurrence with prolonged time to ILR, or with NP. Salvage mastectomy is not mandatory for all CS patients. *Fodor J. Breast-conservation treatment for early invasive breast cancer: prognostic factors for survival after salvage treatment of local recurrence. Hungarian Oncology* 51:127-131, 2007

Közlésre érkezett: 2007. május 9.
Elfogadva: 2007. május 23.

Levelezési cím: Dr. Fodor János, Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., Telefon: 1-224-8690, Fax: 1-224-8680, E-mail: fodor@oncol.hu

Bevezetés

Az emlőmegtartó kezelés után kifejlődő izolált lokális recidíva (ILR) növeli a távoli daganatos szóródás és az emlőrák-specifikus mortalitás kockázatát. Az ILR lehet forrása a távoli áttétnek vagy markere a szisztémás daganatos szóródásnak, mely már a diagnózis felállítása előtt kialakult (7, 8, 13, 24, 34-36). Számos faktort vizsgáltak, melyek befolyásolhatják a lokális recidíva utáni daganatspecifikus elhalálozás kockázatát korai invazív emlőrákban. Leggyakrabban a következőket: a daganat kiterjedése és a betegek kora az emlőrák megállapításakor, a diagnózis és a recidíva kialakulása közötti időintervallum hossza, a recidíva kiterjedése, szövettani típusa és differenciáltsága és a „salvage” műtét típusa (1, 5, 10-13, 21-24, 30-33, 36, 37).

Az emlőrákkal kapcsolatos daganatos esemény – távoli áttét, elhalálozás vagy második lo-

kális recidíva – nem ritka a lokális recidíva „salvage” kezelését követő öt év után sem. Ennek ellenére csak kevés szerző közölt 10 éves eredményeket és használt többváltozós modell a prognosztikai indikátorok meghatározásához (6, 11, 13, 15, 16, 25, 31, 37).

Tanulmányunkban a betegek hosszútávú prognózisát vizsgáltuk a „salvage” kezeléseket követően. A potenciális prognosztikai indikátorok hatását a túlélésre regressziós modellben elemeztük.

Beteganyag és módszerek

Az Országos Onkológiai Intézetben 1983 és 1987 között összesen 415 beteget kezeltünk emlőmegtartó műtétrel I-II. stádiumú emlőrák miatt. A betegség klinikai és patológiai jellemzőit, az adjuváns kezeléseket típusait és a betegkövetés módszereit előzetesen már közöltük (9). A 415 beteg közül 68-nál (16%) izolált lokális recidíva (ILR) fejlődött ki a megtartott emlőben a követés során. Az ILR-t a következőképpen határoztuk meg: szövettanilag igazolt új emlőrák (invazív vagy in situ) megjelenése az operált emlő parenchymájában vagy az emlő bőrében, legalább 3 hónappal a regionális vagy távoli áttét megjelenése előtt. A recidívát új primer tumornak (new primary tumor, NP) vagy valódi daganatos kiújulásnak (true recurrence, TR) osztályoztuk. NP-t állapítottunk meg, ha a recidíva hisztológiai típusa más volt, mint az eredeti primer daganaté, vagy az emlő más negyedében alakult ki (egyértelműen távol az eredeti daganatágytól). A „salvage” kezeléseket – műtét, sugárkezelés, hormonális- és kemoterápia, vagy az előbbieket kombinálása – az 1. táblázat ismerteti. A műtét típus – ismételt széles kimetszés vagy mastectomia – kiválasztására szigorú szabály nem volt, az operáló orvos és beteg megegyezésére volt bízva. Ha technikai akadály nem volt (<5 cm-es recidíva, nincs bőrbeszűrődés), a széles kimetszés is elfogadott eljárás volt. Négy betegnél nem történt „salvage” műtét; a sebész a kiterjedt daganatos elváltozást inoperábilisnak tartotta, mert kiterjedt multiplex-diffúz bőrinfiltráció is megfigyelhető volt.

A túlélést a recidíva szövettani diagnózisától a daganatos elhalálozásig vagy az utolsó követésig számítottuk, és valószínű arányát a Kaplan-Meier-módszerrel becsültuk meg (17). A túlélési görbék rangpróbával hasonlítottuk össze, és a $p \leq 0,05$ értékeket tekintettünk szignifikánsnak. A prognosztikai faktorok független hatását a Cox-modellben vizsgáltuk (4). A relatív kockázatot (RR) 95%-os konfidenciaintervallummal (CI) adtuk meg.

Eredmények

A lokális recidívák közül 65 invazív és 3 in situ rák volt. A recidívák közül 16-ot új primer tumornak diagnosztizáltunk, a többit az eredeti daganat kiújulásának tartottuk. A 16 NP közül 12 (75%) nyirokcsomó-negatív betegeknél alakult ki. A primer műtéttől a recidíva megjelenéséig átlagosan 63 hónap telt el (medián: 53 hónap). Az alcsoportok szerinti időintervallumokat a 2. táblázat

1. táblázat.
„Salvage” kezeléseket
típusai

Kezelés típusa	Betegszám
Széles kimetszés	19
Széles kimetszés + sugár	4
Széles kimetszés + szisztémás*	9
Mastectomia	22
Mastectomia + szisztémás	10
Szisztémás ± sugár	4
*Kemoterápia és/vagy hormonális kezelés	

2. táblázat. Az első műtét és a lokális recidíva megjelenése közötti idő hónapokban

Csoportok	Betegek száma	Medián (átlag)	p-érték*
Recidívát követő áttét			
Nincs	40	59 (69)	0,0788
Van	28	37 (55)	
Kor az első kezeléskor			
≤40 év	16	45 (61)	0,5601
>40 év	52	54 (64)	
Primer tumor			
pT1	57	58 (68)	0,0577
pT2	11	25 (38)	
Primer nyirokcsomóstatus			
pN-negatív	49	57 (69)	0,4789
pN-pozitív	19	36 (56)	
Adjuváns sugárkezelés			
Nem	35	37 (39)	<0,0001
Igen	33	86 (88)	
Recidíva típusa			
Valódi	52	47 (60)	0,0953
Új primer tumor	16	68 (76)	
Recidíva kiterjedése			
Inoperábilis	4	18 (17)	0,0215
Operábilis	64	56 (67)	
Recidíva szövettani „grade”-je			
1-2	52	47 (60)	0,3624
3	16	68 (76)	

*Rangpróba

szemlélteti. Adjuváns besugárzás után szignifikánsan hosszabb idő után jelent meg a recidíva, mint a sugárkezelés elmaradásakor (medián: 86 vs. 37 hónap, $p < 0,0001$). A legrövidebb intervallumot inoperábilis recidívánál észleltük. Jellemző volt még, hogy valamennyi NP 24 hónap után alakult ki. A recidívák kialakulása után az átlagos követési idő 167 hónap volt (medián: 163 hónap, tartomány: 86-232 hónap). A 68 beteg közül 26 emlőrákban és 13 belgyógyászati betegségben halt meg. Az utolsó ellenőrzéskor 29 beteg még élt, kettő távoli áttéttel. A 15 éves emlőrák-specifikus túlélés becsült aránya 58% volt. A vizsgált prognosztikai faktorok szerinti túlélési eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze. Kitűnő volt a túlélés NP-vel, 15 évnél 88%. A fiatalabb betegek 15 éves túlélési aránya csak 38% volt. A túlélési arány szintén kedvezőtlen volt (25%), ha a primer műtét és a recidíva kialakulása között rövid idő (≤ 24 hónap) telt el. A prognosztikai faktorok kombinálásakor legjobb volt a túlélése az idősebb betegeknek, ha a recidívájuk NP volt: összesen 13 beteg, 92%-os 15 éves túléléssel. A vizsgált faktorok közül a következőknek volt szignifikáns hatása az ILR utáni túlélésre: kor, a recidíváig eltelt idő, a recidíva típusa és operabilitása (3. táblázat). Csak négy betegnél nem történt „salvage” műtét a betegség kiterjedése miatt. Ezek valamennyien meghaltak a követés első éveiben, és a 3 éves túlélés 25% volt. A másik három prediktor független hatását multivariációs modellben vizsgáltuk. Az eredményeket a 4. táblázat szemlélteti. Csak a recidíva kialakulásáig eltelt idő bizonyult a recidíva utáni túlélés független prediktorának. A betegek korának hatása határérték-szignifikanciát mutatott ($p = 0,0659$).

Négy beteg soha nem volt lokálisan daganatmentes, miután az inoperábilis lokális recidívájuk kifejlődött. A „salvage” műtéttel kezelt 64 betegnél összesen 14 (22%) második lokális recidívát észleltünk. A gyakoriságuk ismételt teljes kimetszés vagy mastectomia után 28% és 22% volt, azonos sorrendben ($p = 0,0986$). A második recidíva aránya a primer recidíva típusa szerint (TR vagy NP) 27% ($n = 13$) és 6% ($n = 1$) volt ($p = 0,0809$).

Megbeszélés

A megtartott emlőben kialakuló lokális recidíva kezelése után az emlőrák-specifikus túlélés 10 éves aránya általában 60-70% (6, 25, 27, 31, 33), betegeinknél a 15 éves arány 58% volt. A lokális recidíva utáni túlélés prognosztikai faktorai még nincsenek pontosan meghatározva (12, 33). Tanulmányunkban a primer műtét és a recidíva megjelenéséig eltelt idő (≤ 24 vs. > 24 hónap) volt az egyetlen független prognosztikai prediktor. A rövid időintervallum háromszorosára növelte a daganatos elhalálozás kockázatát. Irodalmi adatok szerint is a recidíva megjelenéséig eltelt idő a legfontosabb prognosztikai faktora a recidíva utáni túlélésnek (6, 11, 12, 21). Egyesek a recidíva nagyságát és kiterjedését is szignifikáns faktorként azonosították (12, 31, 37). Galper és munkatársai (12) munkájában a recidíva kiterjedése mi-

att műtéttel nem kezelhető betegek elhalálozási valószínűsége háromszorosára növekedett. Anyagunkban csak négy betegnek volt inoperábilis recidívája, ezek valamennyien meghaltak a követés első éveiben, és a 3 éves túlélés aránya 25% volt. Betegeinknél a „salvage” műtét típusának (ismételt daganatkimetszés vagy mastectomia) nem volt szignifikáns hatása a túlélésre. A közölt irodalmi adatok alapján az emlő eltávolítása nem kötelező eljárás a recidíva kezelésében (18, 22, 24). Igaz, a műtégi típus megválasztásának biztonságos feltételei még nincsenek kidolgozva, és e nyitott kérdést kontrolllos vizsgálatban még nem tanulmányozták. A beteg és a kezelő orvos meg-egyezésén múlik a műtégi típus megválasztása.

3. táblázat.
Lokális recidíva
kezelése utáni 15 éves
emlőrák-specifikus
túlélés prognosztikai
faktorok szerint

Prognosztikai faktorok	Betegek száma	Túlélés (%)	p-érték
Kor első kezeléskor			
≤40 év	16	38	0,0175
>40 év	52	71	
Primer tumor			
pT1	57	64	0,4410
pT2	11	53	
Primer nyirokcsomóstátus			
pN-negatív	49	69	0,0816
pN-pozitív	19	46	
Adjuváns sugárkezelés			
Nem	35	70	0,2989
Igen	33	54	
Recidíva megjelenése			
24 hónapon belül	14	25	0,0004
24 hónap után	54	72	
Recidíva típusa ¹			
Valódi	52	54	0,0141
Új primer tumor	16	88	
Recidíva kiterjedése			
Inoperábilis ²	4	0	0,0049
Operábilis	64	66	
Recidíva szövettani „grade”-je			
1-2	52	67	0,1503
3	16	46	
„Salvage” műtét típusa			
Széles kimetszés	32	77	0,1216
Mastectomia	32	55	

¹Egy daganatgy-recidíva szövettanilag in situ ductalis carcinoma, és két új primer tumor morbus Paget volt;

²3 éves túlélés: 25%

4. táblázat. A lokális recidíva „salvage” kezelése utáni emlőrák-specifikus túlélés prognosztikai faktorainak vizsgálata multivariációs Cox-modellben

Faktorok	RR	95% CI	p-érték
Kor			
>40 vs. ≤40 év	2,1	0,9-4,7	0,0659
Recidíváig eltelt idő			
>24 vs. ≤24 hónap	3,2	1,4-7,3	0,0051
Recidíva típusa			
Új primer tumor vs. valódi	3,1	0,7-13,7	0,1352

RR, relatív kockázat; CI, konfidenciintervallum

Intézetünkben, ha a recidíva ismételt kimetszéssel biztonságosan eltávolítható, általában ezt javasoljuk. Betegeinknél az ismételt emlőmegtartás sem az elhalálozás, sem a második lokális recidíva kockázatát nem növelte szignifikánsan ($p=0,1216$ és $0,2265$, azonos sorrendben). A második lokális recidíva aránya ismételt széles kimetszés után 28% volt. Salvadori és munkatársai dolgozatában ismételt lumpectomia után a lokális recidíva aránya 19% volt (29), de más szerzők ennél nagyobb gyakoriságról számoltak be (18, 22, 30). Az ipsilateralis emlőben kialakult recidívát általában két csoportba sorolják: valódi recidíva és új primer tumor. Az utóbbi általában kedvezőbb kimenetelt jelez (14, 18, 28, 32). Betegeinknél a 15 éves túlélési arány 54% volt valódi recidívával és 88% új primer tumoral. Smith és munkatársai (32) 10 éves túlélési eredménye 55% és 75% volt, azonos sorrendben. Eseteinkben az összes új primer tumor a primer műtét után több mint 24 hónappal fejlődött ki, és az esetek döntő többségében primeren nyirokcsomónegatív betegeknél. Idősebb korral és új primer tumoral észleltük a legjobb túlélést: 92% 15 év-nél. A fiatal betegeknél új primer daganattal viszonylag szintén jó volt a túlélése, 67%, de csak 3 beteg tartozott ehhez a csoporthoz. Mások nem találtak különbséget a két entitás prognózisa között (10, 19). Irodalmi adatok szerint az új primer tumor gyakorisága 15-50% (12, 14, 18, 28, 32), betegeinknél a gyakoriság 24% volt. Az egységes osztályozás hiánya magyarázhatja az ellentmondásokat.

A „salvage” kemoterápia és hormonális kezelés hatását a túlélésre nem értékeltük, mert ennek feltételei még nincsenek kidolgozva. Az eddigi közlemények szignifikáns határról nem számoltak be (1, 12, 25). A National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) most vizsgálja a taxán-alapú „salvage” kemoterápia hatását (26).

A fiatal emlőrákos betegeknél általában rossz a prognózisa, és az emlőmegtartással kezelteknél nagy a lokális recidíva kockázata (2). A gyakori lokális recidíva ellenére a betegek túlélése nem rosszabb az emlő konzerválása, mint mastectomia után (3, 20). A mi vizsgálatunkban a fiatalabb kor növelte a „salvage” kezelések utáni mortalitás kockázatát. A fiatalabb betegek 15 éves túlélési aránya csak 38% volt, míg az idősebbeké 71%.

Betegeinknél az adjuváns sugárkezelés lényegesen meghosszabbította a primer műtét és a lokális recidíva klinikai észlelése közötti időt (medián érték 86 hónap sugárkezelés után és 37 hónap a besugárzás elhagyásakor). A jelenséget, hogy a sugárkezelés késlelteti a lokális recidíva megjelenését, mások is megfigyelték (23, 36). Ennek oka, hogy a sugárkárosodott daganatsejtek felépüléséhez szükséges idő miatt a recidíva klinikailag később jelenik meg. Egyébként, mint a fentiekben tárgyaltuk, a recidíva megjelenéséig eltelt idő a legfontosabb prognosztikai faktora a túlélésnek. Betegeinknél a legrövidebb időintervallumot (18 hónap) inoperábilis lokális recidívánál figyeltük meg, és a csoport betegei már a követés első éveiben elhaláloztak. Irodalmi adatok

szerint a rövid intervallumok arra utalnak, hogy a daganatos szóródás már a primer műtét előtt megtörtént (8, 32, 36). A rossz prognózisú betegeknél az ILR inkább indikátora, mint forrása a távoli szóródásnak.

Következtetés

A lokális recidíva utáni túlélés legfontosabb prognosztikai faktora a primer műtét és a recidíva megjelenéséig eltelt idő. A rövid időintervallum az emlőrákos elhalálozás kockázatát jelentősen növeli. Új primer daganat kialakulása jobb prognózist jelez, mint a valódi recidíva. Válogatott esetekben a recidíva eltávolítható ismétlen széles kimetszéssel is, a mastectomia nem kötelező eljárás.

Irodalom

1. Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 11:44-48, 1993
2. Arriagada R, Le MG, Guinebreiere JM, et al. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol* 14:1617-1622, 2003
3. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11:19-25, 1992
4. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 34:187-220, 1972
5. Dalberg K, Liedberg A, Johansson U, Rutqvist LE. Uncontrolled local disease after salvage treatment for ipsilateral breast tumour recurrence. *Eur J Surg Oncol* 29:143-154, 2003
6. Doyle T, Schultz DJ, Peters C, et al. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:74-80, 2001
7. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 338:327-331, 1991
8. Fodor J, Polgar C, Major T, et al. The time-course of metastases from breast cancer after mastectomy and breast-conserving surgery with and without isolated local-regional recurrence. *The Breast* 11:53-57, 2002
9. Fodor J, Toth J, Major T, Polgar C. Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:281-287, 1999
10. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, et al. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: pattern of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:833-842, 1990
11. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery – a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer* 38:1860-1870, 2002
12. Galper S, Blood E, Gelman R, et al. Prognosis after local recurrence after conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:348-357, 2005
13. Haffty BG, Reiss M, Beinfeld M, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 14:52-57, 1996
14. Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 95:2059-2067, 2002

15. Janni W, Shabani N, Dimpfl T, et al. Matched pair analysis of survival after chest-wall recurrence compared to mammary recurrence: a long-term follow up. *J Cancer Res Clin Oncol* 127:455-462, 2001
16. Kamby C, Sengelov 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 Res Treat* 45:181-192, 1997
17. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
18. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. *Breast Cancer* 12:104-111, 2005
19. Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, et al. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:731-740, 2004
20. Kroman N, Holveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 100:688-693, 2004
21. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 63:1912-1917, 1989
22. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 27:240-244, 1991
23. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:87-93, 1990
24. Lannin DR, Haffty BG. End results of salvage therapy after failure of breast-conservation surgery. *Oncology* 18:272-279, 2004
25. Le MG, Arriagada R, Spielmann M, et al. Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 94:2813-2820, 2002
26. Mamounas EP. Ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. Is it time to take the bull by the horns? *J Clin Oncol* 19:3798-3800, 2001
27. Moran MS, Haffty BG. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on pattern of failure. *Breast J* 8:81-87, 2002
28. Nishimura S, Takahashi K, Akiyama F, et al. Classification of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy: new primary cancer allows a good prognosis. *Breast Cancer* 12:112-117, 2005
29. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 86:84-87, 1999
30. van der Sangen MJ, van de Poll-Franse LV, Roumen RM, et al. The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 32:34-38, 2006
31. Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, et al. Predictors of systemic recurrence and disease-specific survival after ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer* 104:479-490, 2005
32. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1281-1289, 2000
33. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, 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* 35:32-38, 1999
34. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, et al. Local recurrence and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 87:19-27, 1995
35. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 96:115-121, 2004
36. Whelan T, Clark R, Roberts R, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:11-16, 1994
37. Woogd AC, van Oost FJ, Rutgers EJ, et al. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 41:2637-2644, 2005