

5 Postoperativ strålebehandling

Dette kapitel omfatter

5.1 DBCG's anbefalinger for postoperativ strålebehandling

5.2 CT-baseret postoperativ strålebehandling

5.1 DBCG's anbefalinger for postoperativ strålebehandling

5.1.1 Resume af DBCG's anbefalinger for postoperativ strålebehandling

Formål

Sikre alle patienter med operabel brystkræft og DCIS (se kapitel 10) et tilbud om en optimal adjuverende strålebehandling.

Metode

Retningslinierne er udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen og resultaterne af tidligere DBCG studier. Retningslinierne for den praktiske udførelse af strålebehandling beror på erfaringer fra retningslinier i protokollerne: DBCG 77, 82, 89 og 09 (1).

Rekommandationer

- **Efter lumpektomi (invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorf LCIS) anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter uanset alder**
- **Delbryst strålebehandling kan anbefales til kvinder fyldt 60 år og opereret med lumpektomi for en unifokal non-lobulær brystkræft, som opfylder følgende: pT1, pN0, ER pos, HER2 neg, grad 1-2, resektionsmargin minimum 2 mm, og hvor tumorlejet med sikkerhed kan identificeres på planlægnings-CT-scanningen. Behandlingen gives med ekstern strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner.**
- **Efter brystbevarende operation for brystkræft uden makrometastaser i regionale lymfeknuder er den anbefalede dosis hypofraktioneret strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner. Hvis der var makrometastaser i regionale lymfeknuder anbefales lokoregional strålebehandling med 50 Gy/25 fraktioner.**
- **Boost efter lumpektomi anbefales til alle under 50 år, uanset størrelsen af margin til sideresektionsrand fra invasiv cancer, DCIS og/eller pleomorf LCIS, samt til kvinder 50 år eller ældre, hvor der er under 2 mm fri margin til sideresektionsranden.**
- **Boost kan gives enten sekventielt eller integreret.**
- **Den anbefalede dosis for sekventielt boost for kvinder 40 år eller yngre er 16 Gy/8 fraktioner, 5 fraktioner pr. uge. For kvinder mellem 41- 49 år er den anbefalede dosis 10 Gy/5 fraktioner. Ved margin under 2 mm er dosis 16 Gy/8 fraktioner uanset alder.**

- Den anbefalede dosis for simultant integreret boost afhænger af den øvrige strålebehandling og patientens alder jvf. ovenstående, og vil være som følgende:
 - 50 Gy/ 25 fr. + 10 Gy/ 5 fr.: 57 Gy / 50 Gy / 25 fr.
 - 50 Gy/ 25 fr. + 16 Gy/ 8 fr.: 63 Gy / 51,52 Gy / 28 fr.
 - 40 Gy/ 15 fr. + 10 Gy/ 5 fr.: 45,75 Gy / 40 Gy / 15 fr.
 - 40 Gy/ 15 fr. + 16 Gy/ 8 fr.: 52,2 Gy / 42,3 Gy / 18 fr.
- Efter mastektomi anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter med makrometastase i regionale lymfeknuder uanset primærtumors størrelse og til alle patienter med tumor > 5 cm eller efter uradikal operation.
- Den anbefalede standard dosis ved mastektomi er 50 Gy/25 fraktioner.
- Udstrækningen af target tilpasses sygdomsstadie (N-stadie) og omfanget af det kirurgiske indgreb (SN +/- aksildissektion).
- DBCG anbefaler, at radioterapi startes så hurtigt som muligt efter operation, når såret er lægt, og der ikke er postoperative komplikationer, sædvanligvis ca. 3 uger efter kirurgi. Hvis der er komplikationer, beror starttidspunkt på et lægeligt skøn. Det maksimale tidsinterval fra operation til start af strålebehandling bør ikke overskride 12 uger, såfremt det er den eneste adjuverende behandling.
- DBCG anbefaler at give kemoterapi først og derefter postoperativ strålebehandling, med mindre den primære operation er uradikal.
- DBCG anbefaler, at patienter starter/fortsætter den antihormonelle behandling under strålebehandlingen.

5.1.2 Ansvarlig

Radioterapiudvalget er ansvarlig for udarbejdelse og opdatering af retningslinjer for postoperativ strålebehandling.

5.1.3 Baggrund

Lokoregional strålebehandling efter operation for brystkræft har været brugt næsten siden opdagelsen af røntgenstråler for godt 100 år siden. Effekten af postoperativ strålebehandling er undersøgt i adskillige randomiserede studier gennem de sidste 50 år. Disse studier kan deles i to kategorier, hvor radikal kirurgi sammenlignes med mindre ekstensiv kirurgi + strålebehandling (I) og hvor radikal kirurgi sammenlignes med samme type kirurgi + strålebehandling (II) (2-4).

Kategori I studierne havde til formål at teste, om strålebehandling kunne kompensere for mindre ekstensiv kirurgi med hensyn til lokal kontrol og overlevelse, medens kategori II studierne testede om mere omfattende lokoregionær behandling kunne forbedre

prognosen med hensyn til lokal kontrol og overlevelse. Grundprincippet i begge disse typer studier er Halsted-konceptet, som bygger på, at brystkræft grundlæggende er en lokoregionær sygdom, og prognosen kan derfor kun bedres ved at bedre den loko-regionære behandling. Dette er i modsætning til den systemiske teori fremsat af Fisher i 1980, hvor grundelementet er, at brystkræft er en systemisk sygdom, hvorfor bedre loko-regionær tumorkontrol næppe vil bedre prognosen, medens dette derimod vil kunne opnås med systemisk behandling. Randomiserede undersøgelser, der belyser værdien af adjuverende systemisk behandling, samt nyere radioterapistudier (påbegyndt efter 1970), hvor patienter i højrisikogrupper udover strålebehandling også har fået adjuverende systemisk behandling, har imidlertid bekræftet begge teorier(2-5). Den generelle konklusion fra de disse studier er, at maksimal sygdomskontrol, lokoregionalt såvel som fjernt, har signifikant betydning for det ultimative resultat. Derfor er det veletableret, at behandlingen af tidlig brystkræft er multidisciplinær og består af en lokoregionær terapi (kirurgi +/- strålebehandling) og +/- adjuverende systemisk terapi.

5.1.4 Strålebehandling efter lumpektomi

- **Efter lumpektomi (invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorf LCIS) anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter uanset alder**

Brystbevarende behandling er idag en veletableret standardbehandling. Evidensen for denne behandling er hovedsagelig baseret på resultater fra 6 randomiserede undersøgelser, hvor mastektomi sammenlignes med brystbevarende operation + strålebehandling, kategori I (5). I disse studier, som blev gennemført i løbet af 70'erne og 80'erne, fandt man ikke signifikant forskel i overlevelsen i de to behandlingsgrupper. Som følge heraf anbefalede National Institute of Health på en konsensuskonference i 1990, at brystbevarende behandling skulle være den foretrukne behandling for hovedparten af kvinder med et tidligt stadium af brystkræft, og at grundelementerne i brystbevarende behandling udgøres af et begrænset kirurgisk indgreb efterfulgt af strålebehandling i tilstrækkelig dosis til at kontrollere efterladt mikroskopisk sygdom i operationsområdet (6). I alle 6 randomiserede studier bestod det kirurgiske indgreb i makroradikal fjernelse af tumor i brystet (lumpektomi til kvadrantektomi) og aksildissektion (partiel eller radikal). Alle patienterne fik post-operativ strålebehandling mod residuale bryst i en dosis på 45-50 Gy på 22-25 fraktioner og som regel også boost til tumorlejet i en dosis på 10-25 Gy på 5-12 fraktioner. Afhængig af lymfeknudestatus i aksillen blev der også givet strålebehandling til relevante regionære lymfeknuder, afpasset efter udstrækningen af det kirurgiske indgreb. Dette resultat er senere bekræftet i metaanalyser udført af Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (3, 4, 7).

I lande, hvor der er indført screening, ses et forøget antal kvinder, som får diagnosticeret brystkræft i tidligt stadie, hvorfor flere kvinder er egnede til brystbevarende behandling. I Danmark er der fra 2008 indført landsdækkende screening, og ca. 75% af alle brystkræftpatienter opereres nu med brystbevarende teknik. Screeningen har bl.a. medført, at flere ældre kvinder får stillet brystkræftdiagnosen på et tidspunkt, hvor knuden er lille og med gode prognostika, således er hyppigheden af brystkræft blandt kvinder ≥ 60 år med T1N0 tumorer med god prognose (østrogenreceptor positiv, HER2 normal, grad I/II) steget fra ca. 270 patienter årligt i 2007 til 1016 i 2011. Da effekten af strålebehandling aftager med stigende alder, er det således relevant at vurdere, om strålebehandling altid er

nødvendig, eller om der kan identificeres grupper af patienter med så lav recidivrisiko, at de kan undvære bestråling.

Der foreligger data fra en EBCTCG metaanalyse vedrørende gevinsten af adjuverende strålebehandling efter brystbevarende operation, hvor resultater fra næsten 11.000 patienter inkluderet i 17 randomiserede studier er opgjort med hensyn til 10 års risiko for ethvert recidiv og 15 års risiko for død af brystkræft (8). I gruppen af patienter med lymfeknude-negativ sygdom (N>7.200 patienter) reducerede strålebehandling 10 års risiko for ethvert recidiv fra 31% til 15,6%, gevinst 15,4%, RR 0,49 (95% CI 0,45-0,55) og 15 års risiko for brystkræftdød fra 20,5% til 17,2%, gevinst 3,3%, RR 0,83 (95% CI 0,73-0,95). De tilsvarende tal for 1050 lymfeknudepositive patienter var reduktion i 10 års risiko for ethvert recidiv fra 63,7% til 42,5%, gevinst 21,2%, RR 0,53 (95% CI 0,44-0,64) og 15 års risiko for brystkræftdød fra 51,3% til 42,8%, gevinst 8,5%, RR 0,79 (95% CI 0,65-0,95). Generelt var gevinsten til stede i alle undergrupper, og der kunne ikke identificeres særlige grupper, som ikke havde gavn af strålebehandling.

I Danmark ses god lokal kontrol efter operation for brystkræft med en 10-års lokal recidivrate på ca. 2 %, hvilket kan tilskrives standardiseret og centraliseret brystkirurgi og optimeret systemisk behandling til patienterne, hvor flere kvinder end tidligere behandles med mere effektiv medicinsk behandling samt forbedret strålebehandlingsteknik (Kvalitetsindikatorrapport for Brystkræft 2014).

Et lignende billede ses i udlandet, hvorfor der arbejdes på at identificere grupper af patienter, som måske helt kan undvære strålebehandling (9-12). Ud fra tumorkarakteristika (såvel patologiske faktorer som genekspressionsprofiler), patient-karakteristika (bl.a. alder og co-morbiditet) samt effekt af den systemiske behandling, har man hidtil ikke kunnet definere grupper af patienter, som ikke har gavn af strålebehandling, men for patienter > 60 år med særligt gode prognostiske parametre er effekten marginal (9, 10, 12). Effekten af strålebehandling til kvinder over 60 år som samtidig får tamoxifen undersøgt i flere studier. Resultaterne indikerer, at strålebehandling sammen med tamoxifen ca. halverer risikoen for lokalt recidiv sammenlignet med tamoxifen alene (3, 10, 13-15). Med hensyn til overlevelse viser studierne ikke nogen signifikant forskel.

- **Delbryst strålebehandling kan anbefales til kvinder fyldt 60 år og opereret med lumpektomi for en unifokal non-lobulær brystkræft, som opfylder følgende: pT1, pN0, ER pos, HER2 neg, grad 1-2, resektionsmargin minimum 2 mm, og hvor tumorlejet med sikkerhed kan identificeres på planlægnings-CT-scanningen. Behandlingen gives med ekstern strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner.**

Med henblik på at anbefale patienter, der er lumpektomeret for brystkræft med særlig lav recidivrisiko, en strålebehandling, som er justeret i forhold til den lave recidivrisiko, initierede DBCG et randomiseret forsøg, DBCG PBI, med henblik på indførelse af delbrystbestråling. Delbrystbestråling er en teknik, hvor udvalgte patienter anbefales strålebehandling mod tumorlejet. Behandlingen anses internationalt stadig som eksperimenteret.

mentel, og den kan udføres med flere forskellige teknikker involverende flere forskellige stråledoser og antal behandlinger(16). I DBCG PBI studiet inkluderede man knap 900 patienter opereret med brystbevarelse for unifokal, unilateral non-lobulær brystkræft max 20 mm og uden aksilmetastaser, grad 1-2, hormonreceptor positiv samt HER2 negativ og med resektionsmargin minimum 2 mm. Før randomisering blev sikret, at man på planlægnings-CT-scanningen kunne identificere tumorlejet, således at det korrekte volumen kunne bestråles. Det primære endepunkt i studiet var grad 2-3 fasthed i brystet efter 3 år, mens sekundære endepunkter var andre typer strålefølger samt tilbagefald. Studiet blev tilrettelagt således, at endelig vurdering af PBI som dansk standard skulle dels tage udgangspunkt i positive resultater fra DBCG PBI studiet, men der skulle også være positive resultater fra et parallelt engelsk randomiseret studie kaldet IMPORT-LOW, hvor samme type strålebehandling blev testet. I DBCG PBI studiet, som lukkede for inklusion 8. marts 2016, var der generelt få og ingen forskel mellem helbryst- og delbryst behandlede patienter med hensyn til bivirkninger og tilbagefald, men patienter behandlet med delbryst teknik havde generelt fået en mindre stråledosis til hjerte og lunge i forhold til helbrystbehandlede patienter.

I marts 2016 blev resultater fra IMPORT-LOW offentliggjort ved EBCC-10 kongressen som late breaking abstract nr. 4 med median follow-up 71 måneder. Studiet var 3-armet: arm 1 (helbryst, 40 Gy/15 fr.) inkluderede 674 patienter, arm 2 (delbryst 40 Gy/15 fr., residuele bryst 36 Gy /15 fr.) inkluderede 674 patienter, og arm 3 (delbryst, 40 Gy/15 fr.) inkluderede 670 patienter. Inklusionskriterier var minimum 50 år, T max 3 cm non-lobulær type, unifokal, unilateral, pN0/pN1, margin minimum 2 mm. For de inkluderede patienter var følgende gældende: median alder 63 år, median T 12 mm, 97% pN0, 90% grad 1-2, 95% ER pos, 95% HER2 negativ. Resultaterne viste en 5 års kumuleret lokal recidiv rate for arm 1: 1.1% (95% CI 0.5-2.3), arm 2: 0.2% (95% CI 0.02-1.2), arm 3: 0.5% (95% CI 0.2-1.4). Hazard ratio i forhold til arm 1 var for arm 2: 0.32 (95% CI 0.09-1.20) og for arm 3: 0.44 (95% CI 0.14-1.42). Med hensyn til senfølger fandt man lave hyppigheder af forskellige strålefølger, og for enkelte med en forskel, som altid var i favør af PBI armen. Konklusionen på IMPORT-LOW var at der var meget lave risici for lokalt recidiv uanset behandlingsarm og der blev ikke fundet nogen indikationer på at PBI øger risikoen for recidiv. Derudover var der generelt få bivirkninger med tendens til færre bivirkninger ved PBI.

Baseret på den første analyse af data fra DBCG PBI studiet, hvor 350 patienter var fulgt i 3 år mht. registrering af bivirkninger og tilbagefald, og i lyset af positive resultater fra IMPORT-LOW studiet med 2018 patienter, er delbryst strålebehandling derfor accepteret som national standard til udvalgte patienter, hvis patienten udvælges og behandles efter kriterierne gældende i DBCG PBI studiet. Delbryst strålebehandling med ekstern stråleteknik blev standard 1. april 2016. Systematisk opfølgning af patienterne i DBCG PBI studiet fortsætter til 10 år, og der vil løbende blive vurderet, hvorledes bivirkninger og tilbagefald udvikles. Hvis der påvises uventede problemer vil beslutningen om brug af PBI som standard blive revurderet af DBCG RT Udvalget.

I Region Hovedstaden har man deltaget i et internationalt randomiseret forsøg (TARGIT) med intraoperativ strålebehandling, der også undersøger effekten af delbrystbestråling. Inklusionskriterierne er de samme som i DBCG PBI protokollen, fraset at alder ned til 50 år accepteres, men teknikken er meget forskellig, idet der her bruges intraoperativ radio-

terapi (Intrabeam, 20 Gy/1 fraktion med 50 kV). Den første rapport fra studiet omkring recidivrisiko er publiceret med en median opfølgning på 29 måneder, således er det for tidligt at vurdere effekten af denne behandling (17, 18).

I overensstemmelse med internationale rekommandationer og på baggrund af ovenstående har DBCG's Radioterapi-udvalg konkluderet, at strålebehandling efter lumpektomi er standardbehandling til alle patientgrupper, forudsat at patientens alder og almentilstand tillader det.

5.1.4.1 Dosis og fraktionering

- **Efter brystbevarende operation for brystkræft uden makrometastaser i regionale lymfeknuder er den anbefalede dosis hypofraktioneret strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner. Hvis der var makrometastaser i regionale lymfeknuder anbefales lokoregional strålebehandling med 50 Gy/25 fraktioner.**

I Danmark og det meste af den øvrige verden er standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter brystbevarende operation 45-50 Gy givet i daglige fraktioner á 2 Gy. Dette dosisniveau er tilstrækkeligt til at kontrollere 80-90% af subklinisk sygdom med minimal normalvævsskade (1, 5). I DBCG 82 protokollen blev anvendt standarddosis på 50 Gy/25 fraktioner. I 89 protokollen blev totaldosis reduceret til 48 Gy, idet strålebehandlingen blev givet simultant med kemoterapi (cyclofosamid). I dag anbefaler DBCG en dosis på 50 Gy på 25 fraktioner til residuale brystvæv, fordi der ikke længere gives konkomitant kemoterapi. På grund af begrænset strålekapacitet til et stadig stigende antal kvinder med brystkræft, hvor strålebehandling er indiceret, har man i Canada og England traditionelt brugt hypofraktioneret strålebehandling, det vil sige et total færre antal fraktioner med en større daglig dosis (> 2 Gy).

Der er publiceret 3 undersøgelser som randomiserer mellem standard- versus hypofraktioneret postoperativ strålebehandling. I et canadisk studie blev 1234 kvinder med lymfeknude negativ brystkræft efter lumpektomi randomiseret til konventionel strålebehandling (50 Gy/25 fr.) versus hypofraktioneret strålebehandling (42,5 Gy/16 fr.). Der blev ikke givet boost. Median opfølgningstid på 12 år (19). Efter 10 år fandtes ingen signifikant forskel på lokal recidiv frekvens eller overlevelse mellem de to randomiseringsarme og det kosmetiske resultat fandtes godt / rigtig godt hos ca. 70 % af patienterne i begge grupper. Studiet har været kritiseret for blandt andet selektion af patienter (udgangskohorten var over 3700 patienter, 80% af tumorerne var T1, 76% af patienterne var >50 år og 73% af tumorerne var grad 1-2). Der var ligeledes krav om begrænset bryststørrelse, og kun 11% modtog kemoterapi. En subgruppeanalyse viste desuden en 3 gange øget risiko for lokal recidiv blandt de hypofraktionerede i forhold til normofraktionerede kvinder, som var opereret for en grad 3 tumor (HR 3,08 (95% CI 1,22-7,76)).

I de britiske START undersøgelser inkluderedes 4451 tumorektomerede kvinder med tidlig brystkræft (T1-3, N0-1, M0) i to protokoller START A (N= 2236, median opfølgningstid 5,1

år) og START B (N=2215, median opfølgningstid 9,9 år). I START A blev der randomiseret mellem konventionel strålebehandling (50 Gy/25 fr.) versus hypo-fraktionering 39 Gy/13 fr. (3 Gy/fr.) eller 41.6 Gy/13 fr. (3.2 Gy/fr.) alle over 5 uger. I START B) blev randomiseret mellem 50 Gy/25 fr. og 40 Gy/15 fr. (2,67 Gy/fr.) (20-22). I begge studier fandtes ingen forskel på lokalrecidivfrekvensen i de forskellige behandlingsarme og der er ikke fundet signifikant flere senfølger (fibrose, telangektasier og brystødem) med den hypofraktionerede behandling. Senfølgerne blev ikke evalueret ens i de to studier, en del af evalueringen er foretaget på baggrund af fotografier der kun forelå på ca. 60% af alle patienterne ved baseline. Desuden inkluderede studiet kun patienter med begrænset bryststørrelse, ingen postoperative komplikationer, stort set ingen regional bestråling og kun få fik adjuverende kemoterapi. Der er ikke rapporteret problemer med hjerte- eller lungetoksicitet (20, 21, 23-25).

Baseret på de tidligere erfaringer fra DBCG vedrørende anvendelse af hypofraktionering (> 3 Gy pr. fraktion) efter mastektomi, som viste betydeligt forøgede sen-komplikationer (fibrose i bløddele og lunger, telangiectasier i huden, øget risiko for lymfødem, nedsat skulderbevægelighed og costafrakture) (26) samt at et canadisk studium påviste øget hjertedødelighed hos patienter med venstresidige tumorer behandlet med fraktions-doser >2,5 Gy (27), har anbefalingen fra DBCG været at anvende konventionel fraktionering (\leq 2 Gy/ fraktion) såvel efter mastektomi som efter lumpektomi.

I gennem de sidste år er der yderligere kommet opmærksomhed på, at der kan være en interaktion mellem strålebehandling og den systemiske behandling, idet der i dag anvendes forskellige stoffer med en kendt negativ indflydelse på hjertet (antracykliner og trastuzumab).

Resultaterne af det canadiske studium og START undersøgelserne viste således at hypofraktioneret strålebehandling og konventionel fraktionering gav samme grad af sygdomskontrol og kosmetisk resultat. Da man nu via CT-baseret strålebehandling kan sikre dels en homogen dosisfordeling og samtidig skåne normalvæv, så det ud til, at senfølger til en moderat hypofraktioneret behandling ville være acceptable.

Denne hypotese blev testet i et DBCG-studie (DBCG HYPO, www.dbcg.dk) som efter lumpektomi (pT1-2,pN0-N1(mi+), M0) randomiserede kvinder > 40 år til konventionel strålebehandling (50 Gy/25 fr., 5 uger) versus hypofraktioneret strålebehandling (40 Gy/15 fr., 3 uger). Der kunne uanset randomiseringsarm gives sekventielt boost med 2 Gy/fraktion efter gængse retningslinjer. I studiet accepteredes alle typer systemisk behandling, således kemoterapi, endokrin behandling samt targeteret behandling.

Studiet blev lukket for inklusion d 27.03.14 efter en planlagt interim undersøgelse viste at der ikke var forskel på graden af bivirkninger (primært endepunkt: grad 2-3 fasthed i brystet) mellem de to randomiseringsarme. Der blev rekrutteret 1.883 patienter i perioden maj 2009 – marts 2014, 1.632 patienter med brystkræft og 251 patienter med DCIS. Median alder var 59 år, spændvidde 39-83 år. Systematisk follow-up af morbiditet fortsætter til 10 år for at sikre, at der ikke på et senere tidspunkt fremkommer øget morbiditet i den hypofraktionerede behandlingsarm.

I forbindelse med ESTRO 2016 blev data fra studiet præsenteret som late breaking abstract. På det tidspunkt var knap 1000 patienter fulgt i 3 år med komplet morbiditetsregistrering. Resultaterne viste at der var en udvikling af strålebivirkninger stort set som forventet i begge behandlingsarme, idet den kumulerede rate af fasthed grad 2-3 i brystet i hele studiet var 12.2% +/-1%. I 50 Gy armen var hyppigheden 14.2% +/- 1.4% versus i 40 Gy armen 10.1% +/-1%, HR 1.27 (95% CI 0.97-1.66). Med hensyn til brystvolumen havde 48% af patienterne små bryster (CTV mamma > 600 ml) og deres kumulerede rate af fasthed var 9.8% +/-1%, mens fasthed blandt patienter med store bryster var 14.3% +/-1%, HR 1.56 (95% CI 1.18-2.05). Blandt patienter behandlet med kemoterapi var fasthed tilstede hos 12.4% +/-1% versus 11.8% +/-2%, HR 0.98 (95% CI 0.74-1.30) for patienter behandlet uden kemoterapi. For patienter behandlet med boost var fasthed til stede hos 12.4% +/-1% versus 12.1% +/-1%, HR 0.93 (95% CI 0.67-1.29) blandt ikke-boost behandlede patienter. De øvrige strålebivirkninger var ligeledes uden forskel mellem behandlingsarmene. I en multivariat analyse, med fasthed grad 2-3 vurderet 3 år efter strålebehandling som endepunkt, blev inkluderet fraktionering, kemoterapi, boost samt brystvolumen. Man fandt, at stort brystvolumen var den eneste uafhængige prognostiske faktor for udvikling af fasthed i brystet. I 50 Gy / 40 Gy armene blev set lokoregionære recidiver hos 3 / 3 patienter, dissemineret sygdom hos 4 / 3 patienter og ny kontralateral brystkræft eller DCIS hos 2 / 3 patienter. Den kumulerede incidens af lokoregionære recidiver var 0,3% +/-0.1%, således historisk lav.

På baggrund af disse resultater er den anbefalede standard dosis efter lumpektomi for lymfeknudenegativ brystkræft hypofraktioneret strålebehandling med 40 Gy/ 15 fr.

I perioden marts 2014 til april 2016 vurderede man, at for patienter ≤ 40 år var effekten af hypofraktionering ikke afklaret og den anbefalede dosis var derfor fortsat 50 Gy/25 fr. Et regime med 40 Gy/15 fr. til de unge kvinder kunne dog også accepteres, men blev kun anvendt i 1 af de 7 danske stråleterapiafdelinger.

I forbindelse med opgørelsen af resultater til ESTRO 2016 revurderede DBCGs RT udvalg imidlertid dette og valgte at bruge 40 Gy/15 fr. til alle lumpektomerede lymfeknudenegative patienter uanset alder. Baggrunden var, at der i DBCG HYPO blev fundet historisk lav risiko for lokalt recidiv uden tegn til at de unge <50 år havde en øget risiko for lokalt recidiv med 40 Gy/15 fr. Derudover var man blevet bekendt med, at der i Young Boost Trial, hvor patienter <50 år blev randomiseret til 16 Gy versus 26 Gy boost, også var en historisk lav risiko for lokalt recidiv (ca. 2% efter 8 år median follow-up; personlig kommunikation, Philip Poortmans). Det er derfor næppe sandsynligt, at risikoen for lokalt recidiv for de unge patienter vil være forskellig afhængig af 50 Gy/25 fr versus 40 Gy/15 fr.

For patienter opereret med brystbevarende operation for lymfeknudepositiv brystkræft er standarddosis 50 Gy/25 fraktioner, hvilket er i harmoni med den dosis, som er anvendt i langt hovedparten af de randomiserede studier i EBCTCG metaanalysen fra 2011(8).

På baggrund af positive resultater fra ovennævnte hypofraktionerings-studier fra Canada og England (19, 22) har man i England nu valgt som standard at behandle alle patienter opereret for brystkræft og hvor der findes indikation for strålebehandling, med 40 Gy/15 fr., uanset lymfeknudestatus og operationstype.

Dette er baseret på meget begrænsede data af lokoregional strålebehandling af patienter inkluderet i START trials. Man har ud fra kapacitetsmæssige hensyn valgt at ekstrapolere resultaterne fra patienter strålebehandlet kun på brystet til patienter, som skal have bestråling af både bryst/brystvæg og lymfeknuder. Holland har fulgt efter, og deres nationale standard til alle brystkræft-patienter er nu 42,5 Gy/16 fr., uanset lymfeknude-status og operationstype.

DBCG's RT udvalg initierede i marts 2015 et randomiseret studie (DBCG HYPO II også kaldet Skagen Trial 1), hvor hypofraktioneret lokoregional strålebehandling af lymfeknudepositiv brystkræft testes overfor normofraktioneret behandling. Patienter opereret med såvel lumpektomi som mastektomi kan indgå, blot skal der være indikation for lokoregional strålebehandling uden behov for boost mod lymfeknuder. Alle myndige kvinder kan indgå, alle typer systemisk behandling accepteres, ligeledes neoadjuverende/primær systemisk behandling, brystimplantater, bindevævssygdomme, infektioner, seromer osv. Hvis patienten skal have boost mod tumorlejet vil boostet blive givet som simultant integreret boost, således at det overordnede behandlingsforløb afkortes med 5 behandlingsdage. Randomiseringen er 1:1 mellem 50 Gy/25 fr. versus 40 Gy/15 fr. Primært endepunkt er ipsilateral armlymfødeme, mens alle andre stråle-relaterede morbiditeter samt recidivmønstre er sekundære endepunkter. Studiet forventes aktivt i 10 lande. For mere information henvises til www.dbcg.dk.

5.1.4.2 Boost til tumorlejet

- **Boost efter lumpektomi anbefales til alle under 50 år, uanset størrelsen af margin til resektionsrand fra invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorf LCIS, samt til kvinder 50 år eller ældre hvor der er under 2 mm fri margin til sideresektionsranden.**

Ud over strålebehandling til alt residualt brystvæv efter lumpektomi har det i de fleste europæiske lande såvel som USA også været rutine at give supplerende boost til tumorlejet enten med ekstern strålebehandling (elektroner eller fotoner) eller med interstitiel brachyterapi. Rationalet for at supplere med boost er baseret på teorien at en øget stråledosis til det område, som må antages at have den største tumorbyrde, vil reducere risikoen for lokalt recidiv. Samtidig forventes det at en sådan dosisforøgelse til et begrænset område, ikke i betydelig grad vil øge risikoen for lokale komplikationer. Ikke desto mindre er det samlede resultat afhængig af balancen mellem omfanget af det kirurgiske indgreb, total dosis og volumen af det område der boostes til høj dosis. Spørgsmålet er, om det er nødvendigt at give boost behandling til alle patienter. Der foreligger aktuelt to store randomiserede studier. Det første blev udført i Lyon og inkluderede mere end 1000 patienter. Præliminære resultater har vist en 25% reduktion i lokal recidivfrekvensen hos patienter behandlet med boost sammenlignet med ingen boost (henholdsvis 3,6% versus 4,5% efter 5 år) (28).

Det andet meget større studium er gennemført af EORTC-gruppen (29). Dette studium inkluderer 5318 patienter behandlet med brystbevarende operation, postoperativ strålebehandling (50 Gy/25 fr.) til residuale mamma og randomisering til intet eller supplerende

boost til tumorlejet (15-16 Gy / 8 fr.). Med en median opfølgningstid på 17,2 år fandtes en signifikant relativ reduktion i risikoen for lokalt recidiv på 35 % til fordel for kvinder, der fik boost. Den kumulative incidens af lokalrecidiv efter 20 år var 12 % vs. 16,4 % til fordel for boost. Effekten af boost var mest udtalt for kvinder \leq 40 år, hvor man efter 20 år fandt risikoreduktion på 11.6 %. For de øvrige aldersklasser fandtes en reduktion på ca. 6 % for 41-50 årige, 3 % for 51-60 årige, og 3% for kvinder $>$ 60 år. Reduktionen var statistisk signifikant for patienter under 51 år men ikke for de ældre aldersgrupper. Som bivirkning til den højere stråledosis, sås en kumulativ incidens af svær fibrose på godt 5 % efter 20 år blandt kvinder behandlet med boost vs $<$ 2 % uden boost, og for moderat fibrose 30 % med boost vs 15 % uden boost. Der fandtes ikke forskel mellem grupperne, hvad angår hyppighed af fjernmetastaser, brystkræft-relateret død og død af alle årsager.

Indtil videre har DBCG valgt at undlade at give boost til patienter over 50 år, forudsat at der er sufficient resektionsmargen (2).

Da det må forudses at et stigende antal patienter vil blive opereret efter onkoplastiske principper, kan dette give anledning til problemer med at genfinde det oprindelige tumorleje og dermed besværliggøre definitionen af boost-området. Dette er problematisk hos især kvinder \leq 40 år, da de har en særlig stor risiko for lokalrecidiv, hvor det derfor er vigtigt at kunne give et boost til det oprindelige tumorleje. Planlægning af operation og strålebehandling bør derfor foregå i tæt samarbejde mellem kirurg og onkolog

- **Boost efter lumpektomi kan gives sekventielt eller simultant integreret.**

Traditionelt har man givet boost sekventielt, det vil sige enten før eller oftest efter strålebehandlingen af hele brystet. Imidlertid er der øget interesse for simultant integreret boost, som blev introduceret i Danmark som led i Skagen Trial 1 i 2015. Der afventes data fra 2 randomiserede fase 3 studier vedrørende simultant integreret boost (SIB).

Det største er IMPORT HIGH Trial fra England, som er et 3-armet studie: Arm 1 er 40 Gy/ 15 fr. med sekventielt boost 16 Gy/ 8 fr., total 23 fr., Arm 2 er 53 Gy/ 40 Gy/ 36 Gy/ 15 fr., Arm 3 er 48 Gy/ 40 Gy/ 36 Gy/ 15 fr. Den biologisk effektive dosis (BED) af 53 Gy/ 15 fr. sammenlignet med 40 Gy med sekventielt boost 16 Gy (arm 1) er 146,6 Gy versus 125,4 (α/β 2 Gy) og 90,45 Gy versus 83,76 Gy (α/β 5 Gy). Det primære endepunkt er lokale recidiver efter 5 år. Studiet inkluderede 2568 patienter per 2015 og er lukket.

Det andet randomiserede fase 3 studie er fra Heidelberg og Mannheim, Tyskland (30). Arm 1 er 64,4 Gy/ 50,4 Gy/ 28 fr. og arm 2 er 50,4 Gy/ 28 fr. med sekventielt boost 16 Gy/ 8 fr., BED værdier baseret på α/β 2 Gy og 5 Gy er hhv. 138,46 Gy og 94,02 Gy i testarmen. Det primære endepunkt er kosmese efter 6 uger og 2 år, sekundære endepunkter er 2 og 5 års lokale recidivrater. Der planlægges inkluderet 502 patienter, og studiet er fortsat aktivt.

SIB anvendes imidlertid allerede som national standard i Holland, hvilket sker på baggrund af retrospektive data fra Groningen, som har anvendt SIB rutinemæssigt siden 2005. Recidivdata 5 år efter hypofraktioneret SIB er nu publiceret for 752 konsekutive patienter behandlet i Groningen, hvor man bruger 67,2 Gy/ 50.4 Gy/ 28 fr. ved fokalt positive marginer og 64,4 Gy/ 50,4 Gy/ 28 fr. ved andre indikationer for boost (31). Med α/β 2 Gy svarer disse boost doser til 147,84 Gy og 138,46 Gy, mens den højeste BED i

Danmark er 132 Gy (50 Gy/ 25 fr. med sekventielt boost 16 Gy/ 8 fr). Den aktuariske 5-års lokale kontrol var 98,9%. Samme center har rapporteret morbiditet for 940 patienter behandlet 2005-2010, og med 30 mdr. opfølgning (436 patienter fulgt > 30 mdr.) var \geq grad 2 fibrosis i boost området 8,5% (32).

Et studie fra Atlanta, USA, har rapporteret retrospektive data fra 354 patienter med stadium I-III brystkræft behandlet med SIB (33). For 89% af patienterne var behandlingen baseret på 59,95 Gy/ 45 Gy/ 25 fr. (baseret på α/β 2 Gy er BED dermed 124,10 Gy). Efter median 33 mdr. var 3-års lokoregional recidivraten 2.8% for patienter med brystkræft og 1.4% for patienter med DCIS, og det kosmetiske udkomme var godt/excellent for 96,5% og acceptabelt for 3,5%.

Gældende for simultant integreret boost er, at patienten får afkortet behandlingsforløbet med 5 dage. Det kan accepteres at give boostet såvel sekventielt som simultant, blot skal man sikre at dette indberettes til DBCG's database for den enkelte patient. Retningslinjerne for simultant integreret boost er beskrevet i kap 5.2.

5.1.4.3 Boost dosis og fraktionering

- **Den anbefalede dosis for sekventielt boost for kvinder 40 år eller yngre er 16 Gy/8 fraktioner, 5 fraktioner pr. uge. For kvinder mellem 41- 49 år er den anbefalede dosis 10 Gy/5 fraktioner. Ved margin under 2 mm er dosis 16 Gy/8 fraktioner uanset alder.**
- **Den anbefalede dosis for simultant integreret boost afhænger af den øvrige behandling og kvindens alder jævnfør ovenstående, og vil være som følgende:**
 - **50 Gy/ 25 fr. + 10 Gy/ 5 fr.: 57 Gy/ 50 Gy/ 25 fr.**
 - **50 Gy/ 25 fr. + 16 Gy/ 8 fr.: 63 Gy/ 51,52 Gy/ 28 fr.**
 - **40 Gy/ 15 fr. + 10 Gy/ 5 fr.: 45,75 Gy/ 40 Gy/ 15 fr.**
 - **40 Gy/ 15 fr. + 16 Gy/ 8 fr.: 52,2 Gy/ 42,3 Gy/ 18 fr.**

Som anført har man i de fleste studier anvendt et dosisniveau på 10-25 Gy på 5-12 fraktioner som boost til tumorlejet. I DBCG 82 og 89 protokollerne (www.DBCG.dk \ protokoller) har der typisk været anvendt 10 Gy/5 fr. efter radikal operation og 16 Gy/ 8 fr. efter snæver resektionsrand og de hidtidige DBCG retningslinjer har anbefalet 10 Gy/5 fraktioner til kvinder <50 år.

På baggrund af EORTC-studiet (29) er DBCG's rekommandationer for boost, således at kvinder \leq 40 år anbefales boost på 16 Gy/8 fr., 5 fr. pr. uge. Patienter mellem 41-49 år anbefales 10 Gy/ 5 fr.. Dette er baseret på en vurdering af hyppigheden af lokalrecidiver registeret i DBCG, hvor der ses en særlig høj hyppighed blandt helt unge < 40 år. Der gives i dag 3. generations kemoterapi (hvor der i EORTC-studiet blev anvendt 1. generations kemoterapi) som bidrager til at mindske risikoen for lokalrecidiv, hvorfor den absolutte risikoreduktion blandt nutidens kvinder antages at være mindre. Derudover anbefales boost til patienter, hvor der er <2 mm fri margin til sideresektionsrand fra såvel invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorft LCIS. Ved tumor < 2 mm fra bundfascien

skal der ikke gives boost, hvis bundfascien blev medtaget under operationen, med mindre tumor voksede igennem bundfascien. Dosis bør være 16 Gy/8 fr..

Dosisniveauer for simultant integreret boost er baseret på LQ-modellen, og er beregnet således, at den biologisk effektive dosis for hver af de fire mulige simultane boost-behandlinger svarer til den biologisk effektive dosis med sekventiel teknik. For detaljer henvises til protokollen for Skagen Trial 1 på www.dbcg.dk.

5.1.5 Strålebehandling efter mastektomi

- **Efter mastektomi anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter med makrometastase i regionale lymfeknuder uanset primærtumors størrelse og til alle patienter med tumor > 5 cm eller efter uradikal operation.**

Indikationen for strålebehandling efter mastektomi er undersøgt i en lang række randomiserede studier, hvor man har sammenlignet kirurgisk behandling alene med samme kirurgiske indgreb efterfulgt af strålebehandling (2-4). Omfanget af det kirurgiske indgreb har varieret, men EBCTCG-overview analysen fra 2000 (4) viste, at postmastektomi strålebehandling reducerede risikoen for lokoregionært recidiv fra 30% til 10% efter 20 års opfølgning, men at der ikke kunne påvises en forbedret overlevelse hos de strålebehandlede patienter. En detaljeret analyse viste imidlertid, at strålebehandlingen medførte en signifikant reduktion i brystkræftdødsfald og at denne gevinst blev ophævet af en overdødelighed, hovedsagelig af kardiovaskulær sygdom, hos de strålebehandlede patienter. Dette skyldes især resultaterne i de ældste studier, hvor behandlingsteknik, dosis og fraktionering ikke har været på højde med moderne stråleterapi.

Resultaterne af DBCG 82 B og et tilsvarende canadisk studie forelå i slutningen af 90'erne (34, 35). I begge studier undersøgte effekten af strålebehandling efter mastektomi hos præmenopausale højrisiko-patienter, som også modtog adjuverende kemo-terapi. I begge studier kunne man efter 10 år demonstrere både en betydelig reduktion i den lokoregionære recidivrate hos strålebehandlede patienter sammenlignet med ikke-strålebehandlede patienter (fra 35% til 8%). Hertil kom en signifikant forbedret overlevelse med en absolut overlevelsesgevinst på ca. 10%. Resultaterne er efterfølgende bekræftet i DBCG 82 C, hvor postmastektomi strålebehandling i kombination med tamoxifen til postmenopausale medførte en tilsvarende overlevelsesgevinst som hos præmenopausale højrisikopatienter (36). Der er ikke påvist overdødelighed af kardiovaskulær sygdom ved langtidsobservation (15 år og mere) i DBCG 82 B og C idet strålebehandlingsteknik, dosis og fraktionering, var planlagt med henblik på at minimere stråleskaderne i hjertet og andre normale væv (37, 38).

Et EBCTCG overview fra 2005, der bygger på 25 studier, viser, at for lymfeknude positive patienter (N= 8505) findes 20% reduktion i lokal-recidivfrekvens efter 10 år og en signifikant brystkræftoverlevelsesgevinst på 5,4% efter 15 år samt en signifikant samlet overlevelsesgevinst på 4,4% efter 15 år. I modsætning hertil findes der hos de lymfeknudenegative patienter (N= 1428) ingen overlevelsesgevinst, idet man i denne patientgruppe registrerede en let overdødelighed hos de strålebehandlede patienter (3).

Selvom der foreligger evidens for gunstig effekt af postmastektomi strålebehandling til højrisiko patienter, er der globalt stadig usikkerhed om patienter med små tumorer og 1-3 positive lymfeknuder har gavn af strålebehandling (39-41). Resultaterne fra DBCG 82 B og C samt det canadisk studie viser imidlertid, at virkningen af strålebehandling både med hensyn til lokalt recidiv og overlevelse er mindst lige så udtalt for patienter med få positive lymfeknuder (1-3 stk.) som for patienter med 4 eller flere positive lymfeknuder (34-36, 42). En opgørelse af 10 og 20 års recidivfri og overlevelsesdata fra EBCTCG omfattede mere end 8.000 patienter med 1-3 tumorpositive lymfeknuder bekræfter at postmastektomi strålebehandling øgede den recidivfrie overlevelse (RR= 0,68, $p < 0,00006$) og overlevelsen (RR = 0,80, $p < 0,01$). Effekten af strålebehandlingen var stort set uafhængig af om der også blev givet adjuverende medicinsk behandling (43). Tilsvarende resultater er nyligt publiceret i en mindre metaanalyse af Li et al., 2013 (44). Der var i EBCTCG analysen ingen effekt af strålebehandling hos patienter (N=700) uden tumorpositive lymfeknuder i aksillen (43).

Der er ikke international konsensus om, at patienter med store tumorer (T3 og T4) og N0 sygdom har gavn af strålebehandling men flere undersøgelser viser en effekt (45, 46) ligesom resultaterne fra DBCG 82 studierne bekræfter denne indikation.

DBCG har derfor valgt, at strålebehandling efter mastektomi er indiceret for alle patienter med tumorpositive lymfeknuder i aksillen uanset primær tumors størrelse og for alle patienter med tumor > 5 cm eller uradikal operation.

Efter indførelse af sentinel node teknik, som også indebærer forfinet histopatologisk diagnostik, påvises et øget antal tilfælde med en eller flere mikrometastaser i sentinelle lymfeknuder uden tegn på metastasering til øvrige aksillymfeknuder. Tallene viser, at 10-20% flere patienter herved bliver rubriceret som lymfeknude-positive, hvis man medregner mikrometastaser. Der er imidlertid ikke dokumentation for, at postoperativ strålebehandling er nødvendig hos disse patienter, som tidligere har været rubriceret som lymfeknude negative, hvor man ikke har evidens for overlevelsesgevinst af postoperativ strålebehandling (47). På baggrund af dette har man i DBCG valgt, at mikrometastaser alene (i én eller flere lymfeknuder) ikke indicerer postmastektomi strålebehandling.

5.1.5.1 Dosis og fraktionering

- **Den anbefalede standard dosis ved mastektomi er 50 Gy/25 fraktioner.**

Standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter mastektomi er 50 Gy på 25 fraktioner.

5.1.6 Target for lokoregional strålebehandling

- **Udstrækningen af target tilpasses sygdomsstadie (N-stadie) og omfanget af det kirurgiske indgreb (SN, +/- aksildissektion)**

Target for postoperativ strålebehandling er residuale bryst/thoraxvæg svarende til det fjernede brysts udbredning og regionale lymfeknuder parasternalt, interpektoralt, perikla-

vikulært og i aksillen. I dette område er der flere kritiske strukturer, som kan beskadiges af stråler, (plexus brachialis, lungevæv, hjerte, ribben, skulderled og blod- og lymfekar). Der foreligger adskillige undersøgelser, som dokumenterer forbigående og persisterende stråleskader (2, 23-25, 27, 48-52).

Der er generelt konsensus om, at thoraxvæggen (regio mammaria) skal inkluderes i target, idet denne region er den hyppigste lokalisation for lokalt recidiv, og ved anvendelse af moderne stråleapparatur og -teknik er morbiditeten beskedent.

Risikoen for recidiv i aksillen afhænger af omfanget af aksildissektionen. I DBCG 82 perioden blev der kun fjernet få lymfeknuder (median 7), hvorimod der nu, ved fund af tumorpositive lymfeknuder, foretages egentlig rømning af level I og II, svarende til fjernelse af mindst 10 lymfeknuder. Recidivhyppigheden i aksillen er nu yderst ringe, især hos patienter med få positive lymfeknuder. I DBCG IMN studiet var risikoen for isoleret regionalt recidiv blandt pN+ patienter efter lokoregional strålebehandling under 1% med 9 års median follow-up (53).

Da det er veldokumenteret, at frekvensen og sværhedsgraden af arm-morbiditet (lymfødem, nedsat skulderbevægelighed) øges ved en kombination af omfattende kirurgi og strålebehandling, har DBCG valgt, at aksillymfeknuderne i level I ikke skal inkluderes i target, hvis der er udført en mikroskopisk radikal aksildissektion af level I og II. Såfremt der er efterladt tumor i aksillen, eller hvis der er massiv tumor-infiltration i aksillen, bør der foretages en individuel afvejning af, hvor stor en del af aksillen, der skal inkluderes. Denne praksis har været anvendt i DBCG siden 1995, hvor strålebehandlingen blev genindført for de præmenopausale højrisiko patienter på basis af DBCG 82 B resultaterne.

Hvis en patient har makrometastase i aksillen, f.eks. i en sentinel node, og der efterfølgende ikke foretages rømning af armhulens lymfeknuder med fjernelse af minimum 10 lymfeknuder, findes der indikation for strålebehandling mod level 1 lymfeknuderne i tillæg til de øvrige lymfeknudestationer.

Dette vil således være tilfældet f.eks. for de patienter, som måtte indgå i SENOMAC studiet (www.DBCG.dk). Her randomiseres til ingen aksilrømning efter påvisning af 1-2 makrometastaser i sentinel nodes. En sådan strategi er også i harmoni med resultater fra AMAROS studiet, hvor der blev fundet ens recidivrater mellem patienter med sygdom i aksillen, og hvor der blev randomiseret til enten aksilrømning eller regional strålebehandling. Man fandt signifikant mindre lymfødem blandt patienter, som ikke blev aksilrømmet (54).

DBCG's RT Udvalg har valgt at definere targets for lokoregional strålebehandling som beskrevet i ESTRO's konsensus for target delineation (55, 56). Den konsensus er meget inspireret af et DBCG arbejde med target definition (57) og derudover er der taget udgangspunkt i lokalisationen af regionale recidiver blandt ca. 100 patienter behandlet i Århus (58). Væsentligt er at regionale recidiver efter regional strålebehandling er sjældne, og der er oftest tale om in-field recidiver. Efter skift til ESTRO's konsensus for target delineation er der for de fleste patienter tale om en mindre reduktion i strålefelternes størrelse i forhold til tidligere, dels feltgrænsen op mod halsen, dels ud mod overarmen.

Internationalt har der indtil 2015 ikke været konsensus om, hvorvidt de parasternale lymfeknuder var target efter operation for brystkræft, fordi ingen studier havde dokumen-

teret en positiv gevinst af bestråling (37, 39, 59, 60). De parasternale lymfeknuder kan teoretisk være et nidus for senere disseminering, og effekten af bestråling af de parasternale lymfeknuder kan derfor i princippet måles i patienterne overlevelse. Omkring årtusindskiftet brugte man potentielt kardiotoxiske stoffer i den adjuverende systemiske behandling efter operation for brystkræft. Da inklusion af de parasternale lymfeknuder i strålefelterne alt andet lige ville resultere i øget stråledosis til hjertet ved venstresidig brystkræft, samtidig med, at gevinsten af parasternal bestråling var udokumenteret, valgte man i DBCG's RT udvalg i 2003, at de parasternale lymfeknuder var target hos alle patienter opereret for højresidig lymfeknudepositiv brystkræft, hvorimod de ikke var target hos patienter med venstresidig lymfeknudepositiv brystkræft. Resultater fra de første 5 års behandling af >3000 patienter efter disse retningslinier dannede baggrund for et ph.d.projekt, hvor kvalitetssikring af DBCG's stråleteknikker også blev udført.

På baggrund af resultaterne af dette Ph.d studie besluttede RT udvalget i juni 2014 igen at anbefale at patienter med pN+ sygdom strålebehandling af de parasternale lymfe-knuder (IMN RT), uanset lateralitet.

Rekommandationen hviler både på data fra DBCG IMN studiet (53) og resultaterne af internationale studier (61, 62).

DBCG IMN studiet, hvor der indgik 3011 patienter med tidlig brystkræft (1485 højresidige og 1586 venstresidige) behandlet fra 2002 til 2007 viste, med 8-9 års median opfølgning, en forskel på 2.4% til fordel for IMN RT (HR 0.85, p=0.03) med hensyn til brystkræftdød. Overlevelsen viste en forskel på 3.5% til fordel for IMN RT (HR = 0.83, p=0.006). Gevinsten af IMN RT var større ved stor tumorstørrelse, stigende antal makrometastaser, høj malignitetsgrad samt medial/central lokaliseret tumor. Der kunne ikke identificeres undergrupper af patienter, som ikke havde effekt af IMN RT (63).

Et hollandsk studie randomiserede 4.004 patienter inkluderende patienter med mediale eller centralt beliggende tumorer (uafhængigt af lymfeknudestatus) samt alle andre med N+ sygdom til hhv. +/- strålebehandling af de mediale supraklaviculære lymfeknuder samt IMN uanset lumpektomi/ mastektomi. Med 9.5 års median opfølgning fandtes en forskel på 1.9% til fordel for lymfeknudebestråling (HR 0.82, p=0.02) for brystkræftdød. Overlevelsen viste en marginal forskel på 1.6% til fordel for lymfeknude bestråling (HR 0.87, p=0.06) (61).

Et canadisk studie randomiserede 1.832 N0 højrisiko patienter (tumor > 5 cm, grade III, Er negativ, karinvasion og tumor > 2 cm, hvor der var fjernet <10 lymfeknuder) samt N+ patienter til +/- lymfeknudebestråling inklusiv IMN efter lumpektomi. Med 10.9 års median opfølgning fandtes en forskel på 5% til fordel for lymfeknudebestråling (HR 0.76, p=0.01) med hensyn til sygdomsspecifik overlevelse. Der var ingen forskel i overlevelsen mellem grupperne (62).

Der bør dog fortsat være særligt fokus på patienter med tidligere hjertesygdom, som har særlig høj risiko for stråleinduceret kardiomyopati, ligesom der skal være opmærksomhed på den potentielle hjertetoksitet, der kan opstå og øges ved anvendelsen af nuværende adjuverende kemoterapi med anthracycliner (64) i kombination med den post-operative strålebehandling.

5.1.7 Timing af strålebehandling

5.1.7.1 Timing af strålebehandling og operation

- **DBCG anbefaler, at radioterapi startes så hurtigt som muligt efter operation når såret er lægt, og der ikke er postoperative komplikationer, sædvanligvis ca. 3 uger efter kirurgi. Hvis der er komplikationer, beror starttidspunkt på et lægeligt skøn. Det maksimale tidsinterval fra operation til start af strålebehandling bør ikke overskride 12 uger, såfremt det er den eneste adjuverende behandling.**

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der belyser hverken det minimale eller maksimale acceptable tidsinterval mellem operation og start på strålebehandling. Der er publiceret to reviews over retrospektive studier om emnet (65, 66). Hos patienter, der skal have radioterapi som eneste modalitet efter lumpektomi, konkluderes det, at en forsinkelse på mere end 8-20 uger kan øge lokalrecidiv frekvensen (65). For hele gruppen af brystkræftpatienter fandtes derimod ingen signifikant påvirkning af overlevelsen med stigende ventetid til strålebehandling (66). Overraskende finder en hollandsk analyse af 1107 patienter med N0 sygdom, at sygdomsspecifik og metastase-specifik overlevelse var ringere hos patienter, der startede RT inden for 45 dage efter operation (67).

Hos patienter, der modtog antihormonel behandling (tamoxifen, LH-RH agonist) udover strålebehandling, viste et retrospektivt IBCSG studie omfattende 964 patienter, at en forsinkelse af RT på op til 20 uger ikke har signifikant betydning for lokalrecidivfrekvensen, sygdomsspecifik overlevelse eller den samlede overlevelse (68).

Der findes ikke data vedrørende timing af strålebehandling for patienter, der udelukkende skal have postmastektomi bestråling.

5.1.7.2 Timing af strålebehandling og systemisk behandling

- **DBCG anbefaler at give kemoterapi først og umiddelbart derefter postoperativ strålebehandling, med mindre den primære operation er uradikal.**
- **DBCG anbefaler, at patienter starter/fortsætter den antihormonelle behandling under strålebehandlingen.**

Der foreligger kun få undersøgelser, som belyser betydningen af rækkefølgen af strålebehandling og adjuverende systemisk behandling efter operation. Et systematisk review, hvor der indgik 11 studier (N=1927), viste en signifikant øget lokal recidiv frekvens efter 5 år hos patienter, der fik kemoterapi først versus patienter, der fik initial strålebehandling (16% vs 6%)(69). I et enkelt randomiseret studium fra Boston er det vist, at lymfeknude positive patienter, som fik kemoterapi før strålebehandling, havde færre fjernmetastaser og bedre overlevelse end patienter, som fik strålebehandling før kemoterapi (70). Dette kunne ikke påvises hos lymfeknudenegative patienter. Ved en senere opfølgning af dette studium er overlevelsen den samme uanset rækkefølgen behandlingen.

I det seneste review fra 2008 indgår 13 studier, der ser på kemoterapi-radioterapi (RT) sekvensen (66) samt et Cochrane review (71). Disse reviews finder ikke evidens for, at sekvensen har betydning for overlevelse, men konklusionen er, at RT skal gives indenfor 7 mdr. efter kirurgi.

I DBCG 82 B og det tilsvarende canadiske studium er kemoterapien og den post-operative strålebehandling givet som "sandwich", således at der er givet en eller flere serier kemoterapi først, dernæst strålebehandling, og umiddelbart efter afslutningen af denne fortsættes den adjuverende kemoterapi (34, 36).

I DBCG 89 protokollerne fortsatte man "sandwich" princippet, således at strålebehandlingen blev givet tidligt i forløbet og delvist konkomitant (sammen med cyklofosamid) for at sikre både optimal lokoregionær tumorkontrol og systemisk sygdomskontrol. Ved indførelse af CEF som adjuverende kemoterapi samt deltagelsen i en dosiseskaleringsprotokol valgte DBCG at give kemoterapien først og umiddelbart derefter postoperativ strålebehandling, med mindre den primære operation er uradikal. Der er international konsensus (NIH, St. Gallen) (2, 40) om denne praksis, selvom der reelt ikke findes tilstrækkelig dokumentation herfor. Derfor fastholdes denne anbefaling også ved den nuværende standard kemoterapi (Epirubicin + Cyclofosamid x 3 efterfulgt af Docetaxel x 3 eller Paclitaxel x 9).

Med hensyn til antihormonel behandling er strålebehandling og konkomitant tamoxifen sikkert; der foreligger ikke data på samtidig brug af aromatasehæmmere (65). DBCG anbefaler, at patienter starter/fortsætter den antihormonel behandling under strålebehandlingen.

På nuværende tidspunkt findes der ikke solid evidens om effekten af konkomitant trastuzumab og strålebehandling. Trastuzumab øger radiosensitiviteten, og der kan derfor potentielt medføre øget toksicitet (hud, hjerte). På den anden side kan trastuzumab måske øge effektiviteten. Der er i få studier, ikke set alvorlige bivirkninger (65) og på den baggrund kan samtidig behandling med trastuzumab og strålebehandling gives.

5.1.8 Respirationstilpasset behandling (Gating)

Moderne CT-planlægning med tangentiell feltteknik og høj fotonenergi giver mulighed for at modificere hjerteekspositionen (23, 72). Især dybe tangentielle felter kan dog stadig afsætte høje stråledoser i en mindre del af hjertets anteriore del, som blandt andet omfatter venstre anteriore interventrikulære koronararterie. For at minimere denne dosis kan hjerteskanende teknik anvendes i form af respirationstilpasset behandling (gating), idet hjertets afstand til strålefelterne forøges under inspiration ligesom en relativ mindre del af lungevolumen bestråles (73). Teknikken varierer fra simple metoder med frivillig, non-monitoreret, holdt dyb inspiration til avancerede metoder med kontrolleret respiration via komplekst hardware (74-78). Teknikken kræver ekstra personale- og apparaturressourcer, hvilket nødvendiggør en relevant patient selektion, men teknikken har høj patient compliance og reproducerbarhed (79): Respirationstilpasset behandling har potentiale til at forbedre dosisfordelingen i target, inklusive dækning af IMN, hvor dette er relevant, uden at gå på kompromis med dosis til hjertet og lungen (80-82). I 2011 er der iværksat et

dansk klinisk studie med henblik på vurdering af den kardielle langtidsgevinst (5-10 år) af gating.

Alle centre i Danmark tilbyder respirationsvejledt strålebehandling til udvalgte kvinder (se afsnit 5.2). Vedrørende den detaljerede definition og beskrivelse af target og gating henvises til afsnit 5.2

5.1.9 Indberetning af strålebehandling

Indberetningen sker elektronisk eller webbaseret. Data skal indberettes for alle patienter, hvor DBCG anbefaler adjuverende strålebehandling. Data skal indberettes uanset, om behandlingen ikke blev givet eller gennemført.

Reference List

1. Overgaard M, Christensen JJ. Postoperative radiotherapy in DBCG during 30 years. Techniques, indications and clinical radiobiological experience. *Acta Oncol.* 2008;47(4):639-53.
2. Overgaard M. Radiotherapy as part of a multidisciplinary treatment strategy in early breast cancer *Eur J Cancer.* 2001;37(7):33-43.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-106.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2000;355(9217):1757-70.
5. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am.* 1997;3: 6-12.
6. Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer: National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;11:1-5.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet.* 2014;383(9935):2127-35.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-16.
9. Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiother Oncol.* 2009;90(1):14-22.
10. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):266-73.
11. Smith BD, Gross CP, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Haffty BG. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(10):681-90.

12. Wickberg A, Holmberg L, Adami HO, Magnuson A, Villman K, Liljegren G. Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer: 20-Year Results of a Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):791-97.
13. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, Radiation Therapy, or Both for Prevention of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Lumpectomy in Women With Invasive Breast Cancers of One Centimeter or Less. *J Clin Oncol.* 2002;20(20):4141-9.
14. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(10):963-70.
15. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382-7.
16. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2009;90(1):1-13.
17. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet.* 2010 ;376(9735):91-102.
18. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-13.
19. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6): 513-20.
20. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(4):331-41.
21. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008;371(9618):1098-107.
22. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086-94.
23. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(5):1484-95.
24. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol.* 2011;100(2):167-75.
25. Taylor CW, Bronnum D, Darby SC, Gagliardi G, Hall P, Jensen MB, et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977-2001. *Radiother Oncol.* 2011;100(2):176-83.
26. Overgaard M, Bentzen SM, Christensen JJ, Madsen EH. The value of the NSD formula in equation of acute and late radiation complications in normal tissue following 2 and 5 fractions per week in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. *Radiother Oncol* 1987;9(1): 1-11.
27. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(4):755-62.

28. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):963-8.
29. Bartelink H, Maingon P, Poortmans PM, Weltens C, Fourquet A, Jager JJ, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):47-56.
30. Askoxylakis V, Jensen AD, Häfner MF, Fetzner L, Sterzing F, Heil J, et al. Simultaneous integrated boost for adjuvant treatment of breast cancer- intensity modulated vs. conventional radiotherapy: The IMRT-MC2 trial. *BMC Cancer.* 2011;11:249-.
31. Bantema-Joppe EJ, Vredevelde EJ, de Bock GH, Busz DM, Woltman-van Iersel M, Dolsma WV, et al. Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):269-72.
32. Bantema-Joppe EJ, Schilstra C, de Bock GH, Dolsma WV, Busz DM, Langendijk JA, et al. Simultaneous Integrated Boost Irradiation After Breast-Conserving Surgery: Physician-Rated Toxicity and Cosmetic Outcome at 30 Months' Follow-Up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):e471-e7.
33. McDonald MW, Godette KD, Whitaker DJ, Davis LW, Johnstone PAS. Three-Year Outcomes of Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy With Simultaneous Integrated Boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(2):523-30.
34. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337(14):949-55.
35. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(14):956-62.
36. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9165):1641-8.
37. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet.* 1999;354(9188):1425-30.
38. Overgaard J, Bartelink H. Breast cancer survival advantage with radiotherapy. *Lancet.* 2000;356(9237):1269-70; author reply 71.
39. Kurtz J, Party EW. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer.* 2002;38(15):1961-74.
40. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1539-69.
41. Kuske RR. Adjuvant irradiation after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes: then no; now yes. *Semin Radiat Oncol.* 1999;9(3): 254-8.
42. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):247-53.
43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127-35.

44. Li YM, Moran MS, Huo Q, Yang QF, Haffty BG. Post-Mastectomy Radiotherapy for Breast Cancer Patients with T1-T2 and 1-3 Positive Lymph Nodes: a Meta-Analysis. *Plos One*. 2013;8(12):e81765.
45. Nagar H, Mittendorf EA, Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Tereffe W, et al. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):782-7.
46. Goulart J, Truong P, Woods R, Speers CH, Kennecke H, Nichol A. Outcomes of node-negative breast cancer 5 centimeters and larger treated with and without postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(3):758-64.
47. Nieweg OE, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40(2):179-81.
48. Johansen J, Overgaard J, Rose C, Engelholm SA, Gadeberg CC, Kjaer M, et al. Cosmetic outcome and breast morbidity in breast-conserving treatment--results from the Danish DBCG-82TM national randomized trial in breast cancer. *Acta Oncol*. 2002; 41(4): 369-80.
49. Højris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. *Acta Oncol*. 2000;39(3): 355-72.
50. Johansen J, Overgaard J, Blichert-Toft M, Overgaard M. Treatment of morbidity associated with the management of the axilla in breast-conserving therapy. *Acta Oncol*. 2000;39(3): 349-54.
51. Bentzen SM, Overgaard M, Thames HD, Christensen JJ, Overgaard J. Early and late normal-tissue injury after postmastectomy radiotherapy alone or combined with chemotherapy. *Int J Radiat Biol*. 1989; 56(5): 711-5.
52. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):56-65.
53. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(4):314-20.
54. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-10.
55. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):3-10.
56. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol*. 2016;118(1):205-8
57. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, Andersen K, Glavicic V, Jakobsen EH, et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol*. 2013;52(4):703-10.
58. Nielsen HM, Offersen BV. Regional recurrence after adjuvant breast cancer radiotherapy is not due to insufficient target coverage. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):1-2.
59. Chang JS, Park W, Kim YB, Lee IJ, Keum KC, Lee CG, et al. Long-term survival outcomes following internal mammary node irradiation in stage II-III breast cancer: results of a large retrospective study with 12-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(5):867-72.
60. Verma V, Vicini F, Tendulkar RD, Khan AJ, Wobb J, Edwards-Bennett S, et al. Role of Internal Mammary Node Radiation as a Part of Modern Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(2):617-31.

61. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):317-27.
62. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307-16.
63. Thorsen LB. Internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer [Ph.d.]. Århus: Århus University; 2015.
64. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, Blanks D, Hauptman P, Recht A, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3493-501.
65. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacemi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71(2):102-16.
66. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2008;87(1):3-16.
67. Jobsen JJ, van der Palen J, Baum M, Brinkhuis M, Struikmans H. Timing of radiotherapy in breast-conserving therapy: a large prospective cohort study of node-negative breast cancer patients without adjuvant systemic therapy. *Br J Cancer.* 2013;108(4):820-5.
68. Karlsson P, Cole BF, Colleoni M, Roncadin M, Chua BH, Murray E, et al. Timing of Radiotherapy and Outcome in Patients Receiving Adjuvant Endocrine Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(2):398-402.
69. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does Delay in Starting Treatment Affect the Outcomes of Radiotherapy? A Systematic Review. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):555-63.
70. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1356-61.
71. Hickey BE, Francis D, Lehman MH. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18(4):CD005212.
72. Hurkmans CW, Cho BCJ, Damen E, Zipp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol.* 2002;62(2):163-71.
73. Korreman SS, Pedersen AN, Josipovic M, Aarup LR, Juhler-Nottrup T, Specht L, et al. Cardiac and pulmonary complication probabilities for breast cancer patients after routine end-inspiration gated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2006;80(2):257-62.
74. Chen MH, Cash EP, Danias PG, Kissinger KV, Bornstein BA, Rhodes LM, et al. Respiratory maneuvers decrease irradiated cardiac volume in patients with left-sided breast cancer. *J Cardiovasc Magnetic Res.* 2002; 4(2): 265-71.
75. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol.* 2003;55(2):392-406.
76. Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(1):199-204.
77. Pedersen AN, Korreman S, Nystrom H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol.* 2004;72(1):53-60.
78. Damkjaer SM, Aznar MC, Pedersen AN, Vogelius IR, Bangsgaard JP, Josipovic M. Reduced lung dose and improved inspiration level reproducibility in visually guided DIBH compared to audio coached EIG radiotherapy for breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2013;52(7):1458-63.

79. Bartlett FR, Colgan RM, Carr K, Donovan EM, McNair HA, Locke I, et al. The UK HeartSpare Study: randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):242-7.
80. Qi XS, Hu A, Wang K, Newman F, Crosby M, Hu B, et al. Respiration induced heart motion and indications of gated delivery for left-sided breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1605-11.
81. Hjelstuen MH, Mjaaland I, Vikstrom J, Dybvik KI. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. *Acta Oncol.* 2012;51(3):333-44.
82. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 2013;106(1):28-32.

5.2 CT-baseret postoperativ strålebehandling

5.2.1 Baggrund

Den første version af DBCGs retningslinjer for CT-baseret strålebehandling af brystkræft i Danmark trådte i kraft 1. januar 2003. Disse retningslinjer indeholdt beskrivelse af indtegnning af de kliniske targets på CT-billeder, samt rekommanderede dosis-volumen begrænsninger primært til brug for postlumpektomi behandling.

I 2004 udkom et hollandsk studie, som mere detaljeret beskrev de tredimensionelle forhold vedrørende de regionale lymfeknunders placering på CT(1). Dette arbejde bekræftede DBCGs principper vedrørende de parasternale lymfeknuder og supplerede retningslinjerne vedrørende aksil/periklavikulærregionen, som ikke var udførligt beskrevet i retningslinjerne fra 2003.

I 2004 startede arbejdet med at revidere og udvide retningslinjerne til også at omfatte postmastektomi behandling. Siden de første nationale retningslinjer for strålebehandling af brystkræft udkom i 1977, havde den teknik, som DBCG anbefalede til postmastektomi bestråling, været baseret på elektronfelter mod thoraxvæg og parasternale lymfeknuder sammenstykket med et forfra fotonfelt mod aksil/periklavikulær regionen (Fig. 5.1 + 5.2).

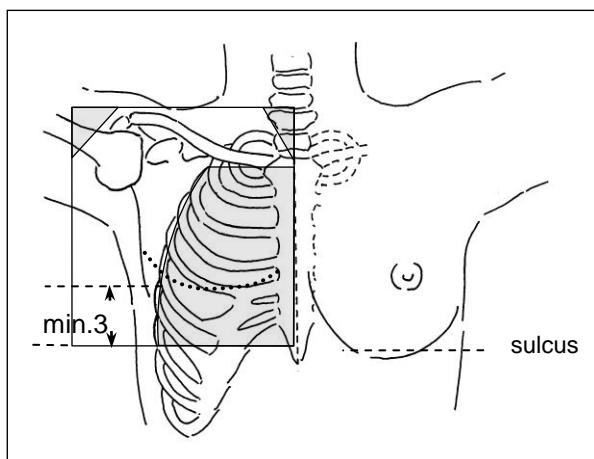


Fig. 5.1

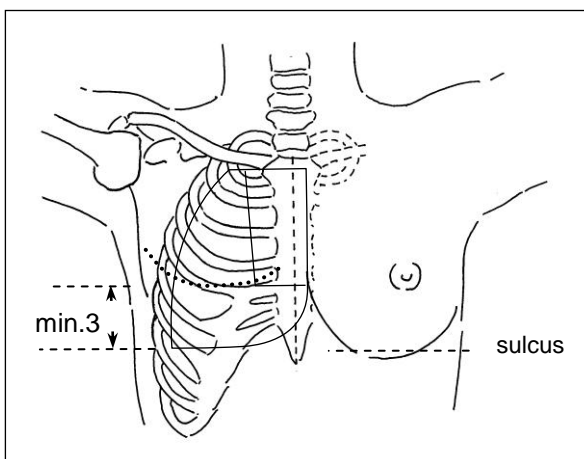


Fig. 5.2

I 2002 kom et dosisplanlægningsstudie fra Ann Arbor(2), som sammenlignede DBCG postmastektomiteknikken med en række andre teknikker. Studiet konkluderede, at den såkaldte Partial Wide Tangent (PWT) teknik, bestående af to tangentielle foton-felter mod thoraxvæggen og de parasternale lymfeknuder sammenstykket med et fotonfelt mod aksil/periklavikulær regionen, var det mest fordelagtige kompromis mht. sandsynlighed for tumorkontrol og risiko for komplikationer. Efterfølgende analyser i DBCGs radioterapiudvalg viste, at CT-baseret targetdefinition og dosisplanlægning giver mulighed for dækning af de parasternale lymfeknuder med mere homogen dosisfordeling, en acceptabel bestråling af hjerte og lunger, færre sammenstyknings og lettere arbejdsgange end ved anvendelse af konventionelt simuleret DBCG teknik(3). Endelig blev behandlingstiden reduceret med PWT teknikken ved behandling på en accelerator med Multi Leaf Collimator (MLC). I DBCG-IMN studiet er dækningen af de parasternale lymfeknuder med henholds-

vis PWT og den klassiske foton-elektron-teknik samt bestrålingen af risiko-organerne blevet studeret yderligere(4, 5).

I perioden 2010 -2012 har der været afholdt en række workshops med det formål at opnå national konsensus omkring target- og risikoorgan indtegnning. Der var deltagelse fra alle centre hvor der på en standard patient med højresidig brystbevarende operation blev indtegnet targets og risikoorganer således, at der nu forelægger en samlet national retningslinje for postoperativ strålebehandling med tilhørende CT atlas indeholdende konsensus indtegninger(6). DBCG konsensus indtegningen var en vigtig brik i det arbejde, der er foregået i 2013-2014 på internationalt plan med henblik på at skabe en ESTRO konsensus for targetindtegnning til postoperativ strålebehandling af brystkræft patienter. Denne konsensus er nu publiceret(7, 8) og i DBCG's radioterapiudvalg er det besluttet at det er den, der fremover vil blive anvendt i DBCG's retningslinjer.

5.2.1.1 Kompatibilitet med tidligere retningslinjer

I de tidligere retningslinjer for ikke CT-baseret strålebehandling var feltdefinitionen baseret på feltgrænser. I feltranden er dosis 50 % af dosis i feltet, og PTV ligger derfor typisk 0,5-1,0 cm indenfor feltafgrænsningen, idet penumbraen er af denne størrelsesorden for de anvendte stråle-kvaliteter og feltteknikker.

Der skelnes mellem nedenstående behandlingstyper afhængig af det kliniske target-volumen CTV:

Mastektomerede patienter

Type A Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, IV, interpectoralt og parasternalt (IMN).

Type B Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level II, III, IV, interpectoralt og parasternalt (IMN).

Type C Regio mammae inklusiv cicatricen.

Lumpektomerede patienter

Type D Residuale mammae, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, IV, interpectoralt og parasternalt (IMN).

Type E Residuale mammae, samsidige lymfeknuder i level II, III, IV, interpectoralt og samt parasternalt (IMN).

Type F Residuale mammae.

1. Type G Partiel mammae.

5.2.1.2 Definitioner ved planlægning og rapportering

For at sikre et ensartet sprogbrug i forbindelse med ordination, planlægning og rapportering af strålebehandling har International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) udgivet en række publikationer. ICRU 50(9) indeholder centrale definitioner i forhold til 3D konform stråleterapi. I ICRU 62(10) blev begreberne Intern Margin (IM) og Set-up Margin (SM) indført, mens ICRU 83(11) har udvidet definitionerne til også at omfatte mere avancerede behandlingsteknikker som intensitetsmoduleret stråleterapi (IMRT) og volumetrisk terapi (VMAT). I DBCG's retningslinjer anvendes nomenklaturen fra ICRU's publikationer.

5.2.2 Lejring og CT-skanning

Patienten fikseres i rygleje, så vidt muligt med begge arme anbragt symmetrisk over hovedet. Det tilstræbes at patientens hoved er drejet ca. 15° mod den raske side, dog skal bolus-effekt af hudfolder i samsidige supraklavikulær region så vidt muligt undgås.

Forud for CT-skanningen kan der foretages opmærkning af residualbrystets placering (lumpektomi) eller af det tidligere brysts placering (mastektomi); for sidstnævnte patientgruppe foretages opmærkningen med begge arme i samme position.

Lumpektomi- eller mastektomicikatricen markeres ligeledes. Opmærkningen foretages med kobbertråd eller lignende, der kan ses på CT-skanningen

Ved post-mastektomi strålebehandling skal der altid lægges bolus på cikatricen. Bolus skal have en tykkelse på 3 - 5 mm, og skal strække sig 3 cm vinkelret på cikatricen kranielt og kaudalt. Medialt og lateral skal bolus strække sig 0,5 cm ud over den del af cikatricen, som ligger indenfor regio mammae, under hensyntagen til primær tumors beliggenhed.

Ved skanningen tilstræbes det, at hele den raske side så vidt muligt inkluderes i det scannede "field of view", så brystets placering på den raske side kan vurderes i forbindelse med indtegnning. Skanning foretages fra midt-cervikalt til mindst 4 cm kaudalt for markeringerne og inklusive hele samsidige lunge. Der skal skannes med max 3 mm snittykkelse.

5.2.3 Respirationstilpasset behandling (gating)

Respirationstilpasset strålebehandling (gating) tilbydes typisk:

- patienter med venstresidig sygdom,
- patienter, hvor der er indikation for IMN bestråling,
- patienter med bilateralt sygdom,
- patienter med historie af hjerte og/eller lunge problemer.

Kontraindikation er manglende compliance med teknikken.

Formålet med teknikken er at opnå en bedre target-inddækning samt at minimere dosis til risikoorganer (hjerte og lunge).

Begrebet respirationstilpasset strålebehandling dækker alle strålebehandlings teknikker, hvor respirationen udnyttes til at styre patientens strålebehandling. De typisk anvendte teknikker i strålebehandlingen af brystkræft er:

- Inspiration breath hold, herunder deep inspiration breath hold (DIBH) hvor patienten trækker vejret ind og holder det, imens behandlingen gives. Ved DIBH opfordres

patienten til at trække vejret meget dybt ind og holde det (ca. 70-80 % af det maksimalt opnåelige holdte åndedræt).

- Inspiration gating, herunder enhanced inspiration gating, hvorved forstås at behandlingen kun gives mens patientens respirationscyklus er i inspirationen. Ved enhanced inspiration gating opfordres patienten til et dybere åndedræt i forhold til den normale spontane respiration.

Der findes forskellige systemer, som bruges til respirationstilpasset strålebehandling. De typisk anvendte systemer kan deles op i to grupper:

- Systemer, som bruger et eksternt surrogat signal til at måle respirationen (f.eks. en optisk markør sat på patientens thorax eller optisk måling af thorax overfladen). Disse systemer kan bruges både til DIBH og inspiration gating.
- Systemer, som måler respirations flow og lunge volumen, mens patienten trækker vejret igennem et mundstykke. Disse systemer kan bruges primært til DIBH behandling.

5.2.3.1 Kvalitetssikring af teknikken

De dosimetriske forhold ved acceleratorene, dvs. det leverede output skal være ens, uanset om acceleratoren opererer vha. patientens respiration eller ej. I forbindelse med dosisplanlægningen skal sikres at der anvendes teknikker der kan bruges ved respirationstilpasset strålebehandling. Under strålebehandlingen er billedvejledning nødvendig ofte igennem hele behandlingsforløbet, da patienter kan ændre deres respirations mønster.

5.2.4 Targetdefinitioner i DBCG

Strålevolumen skal nøje vurderes hos hver enkelt patient, og i nogle tilfælde kan fuld dosis til PTV ikke sikres på grund af hotspots eller dosis til kritisk normalvæv. CT-baseret dosisplanlægning kombineret med åndedrætsvejledt behandling, IMRT eller VMAT kan bidrage til at optimere dosisfordeling i target og/eller reducere dosis i kritisk normalvæv.

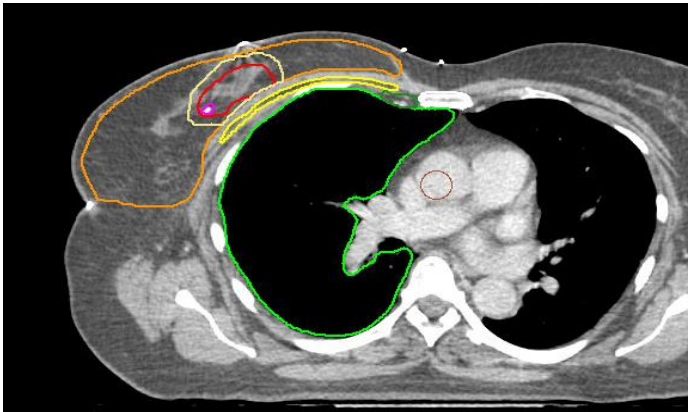
Ved planlægningen af behandlingen skal man generelt tilstræbe, at de med * markerede volumina som minimum defineres (=indtegnes). For detaljeret definitioner henvises til Tabel I og ESTRO guidelines (7, 8).

5.2.4.1 GTV

Makroskopisk tumor i T og N position vurderet ud fra klinisk undersøgelse og billeddiagnostiske procedurer. For postoperativ strålebehandling er der som hovedregel intet GTV. Ved uradikal operation skal områder med efterladt tumorvæv defineres.

5.2.4.2 CTVp_tumorbed *

Ved postoperativ strålebehandling omfatter dette volumen selve tumorlejet defineret ud fra synlig kavitet og eventuelle klips. Cikatricen er ikke target og operationskanalen er som hovedregel heller ikke target. Hvis der er usikkerhed om tumorlejets afgrænsning kan det vejledt af mammografi-, operations- og patologibeskrivelse vurderes, hvor stor en del af operationskanalen, der eventuelt skal medinddrages. Der korrigeres ved anatomisk barriere som f.eks. fascie, knogle (se fig. 5.4).



CTV-mamma:	orange
Klips:	pink
Tumorbed:	rød
CTV-boost:	khaki
Interpectoral LN:	gul

Figur 5.4

CTVp_tumorbed ved standardbehandling består af følgende volumina under hensyntagen til kirurgisk teknik:

Konventionel kirurgi:

- Ved klips (*standard 4-8 stk.*): klips og synlig kavitet indtegnes, hertil lægges 0,5 cm.
- Ved manglende klips: Området under cikatricen (operationskanalen) i en afstand af 1 cm fra denne og ned til fascien – ventralt ligger grænsen 5 mm under huden + synlig kavitet med 1 cm margin.

Onkoplastisk kirurgi:

- Ved klips (*standard 8 stk., 4 i bund og 4 i top af lumpektomi-kaviteten*): klips og synlig kavitet + 0,5 cm.
- Ved manglende klips: skal kirurgen medvirke til identificering af lumpektomi-kaviteten. Til dette område skal tillægges 1 cm margin.

5.2.4.3 CTVp_PBI

Partielt bryst CTV er ikke en veldefineret anatomisk struktur, men er tilnærmelsesvis sv.t. en brystkvadrant.

Først defineres tumorlejet ved klips og synlig kavitet som beskrevet under punkt 5.2.4.2. Hertil lægges et ekstra snit såvel kranielt som kaudalt. Der tillægges en margin på 15 mm (i stedet for 5 mm).

Delbryst CTVp skal holdes indenfor grænserne af helbryst CTV.

5.2.4.4 Residuale bryst/thoraxvæggen

CTVp_breast (postlumpektomi)*

Skal indeholde corpus mamma og processus axillaris. Kobbertrådsmarkering af mamma kan være en hjælp.

Ventralt ligger grænsen for CTV-mamma 5 mm under hudoverfladen, profund til fascien af pectoralis major, medially og profund dog max. til sternal kanten. Lateralt / posterior til de små aksillærkar og herefter vinkelret ind til thorax væg. Kranielt maksimalt til underkanten af sterno-klavikulærledet. Klips og tumorleje skal være inkluderet (se fig. 5.4).

CTVp_chestwall (postmastektomi)*

Skal indeholde vævet sv.t. regio mammae fra 5 mm under hudoverfladen til ydersiden af pectoralisfascien, dvs svarende til et CTV-mamma. Udstrækningen af dette område kan visualiseres på CT-skanning med pålagt kobbertråd, der anbringes vejledt af det kontralaterale brysts placering. CTV omfatter desuden huden omkring den del af cicatricen, der ligger indenfor regio mammae: 3 cm kranielt og kaudalt samt 0,5 cm medialt og lateralt for cicatricen.

5.2.4.5 Lymfeknuderegioner

For detaljeret information om definition af de forskellige lymfeknudeområder henvises til ESTRO's konsensus for target delineation (7, 8). Ved indtegnning af lymfeknudeområder opfordres til særligt fokus på, at de resulterende strålefelter ikke ender med at blive større end de ville have været med tidligere stråleteknikker.

CTVn_interpect*

Skal indeholde de interpectorale lymfeknuder beliggende mellem pectoralis minor og major. Ventralt/ dorsalt er rummet beliggende mellem pectoralis minor og major, medio-lateralt sv.t. afgrænsningen af m. pectoralis minor og kranio-kaudalt sv.t. CTVn_L2.

CTVn_IMN*

Skal indeholde de ipsilaterale parasternale lymfeknuderegioner i IC 1 – 3, dog overvejes inklusion af IC 4 ved tumor beliggende i nedre mediale kvadrant. Beliggenheden af de parasternale lymfeknuder er undersøgt på CT skanningsbilleder (12). CTVn_IMN defineres som 5mm medio-lateralt for a. og v. thoracica interna. Dorsalt indtegnes til pleura, og ventralt til intercostalmuskulaturen.

CTVn_L1, CTVn_L2, CTVn_L3, CTVn_L4 *

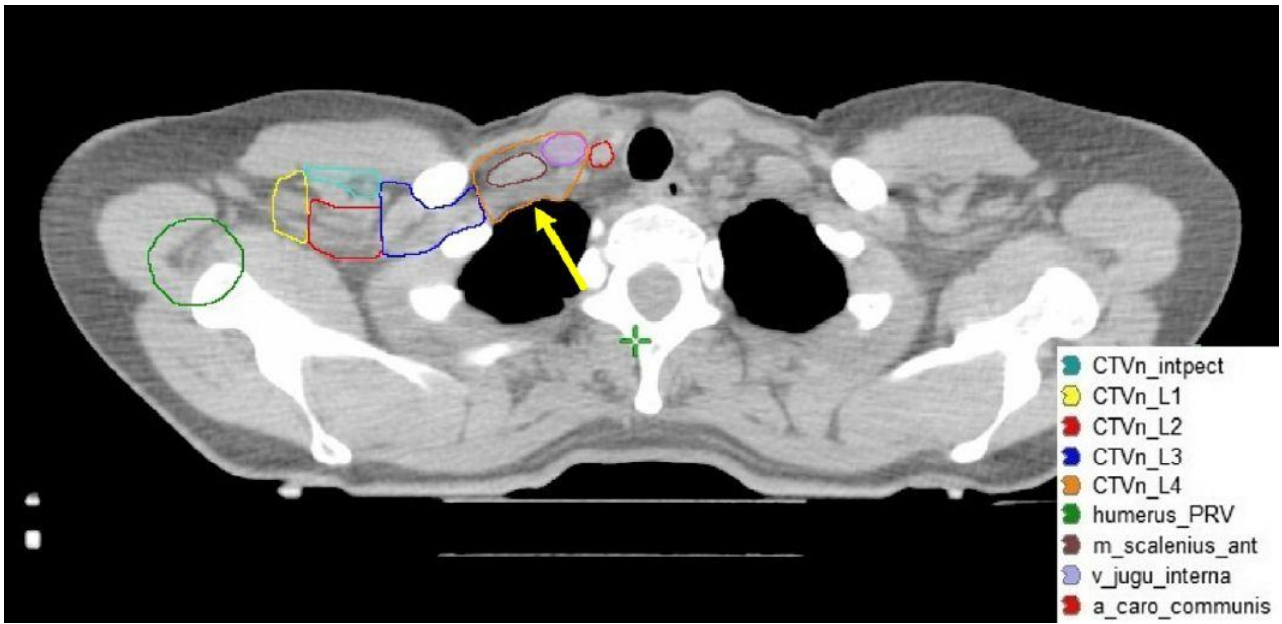
De relevante lymfeknuder følger venerne i regio periklavikularis således skal inkluderes med 5 mm margin v. axillaris samt v. subclavia, mens v. jugularis interna inkluderes uden margin medialt, således at midtlinjestrukturerne skånes for stråling. Volumenet skal indeholde de ipsilaterale periklavikulære lymfeknuder (CTVn_L4) og aksil level II,III (CTVn_L2 og CTVn_L3) + samt ved type A og D level I (CTVn_L1). Hvis der er efterladt tumorvæv i aksillen ved operationen inkluderes det suspekterede område med relevant margin. Level I er beliggende lateralt for pectoralis minor, level II dorsalt for pectoralis minor og level III medialt for pectoralis minor (*Fig. 5.5*) (1, 13, 14).

CTVn_interpect*

Skal indeholde de interpectorale lymfeknuder beliggende mellem pectoralis minor og major. Ventralt/ dorsalt er rummet beliggende bag pectoralis major og foran pectoralis minor, lateralt og kaudalt svarende til pectoralis minors udstrækning. Medialt indtegnes til sternalrand hvis muligt. Kranielt til de thoraco-acromiale kar.

CTVn

Som hjælp ved dosisplanlægning og sikring af dækning kan CTVn oprettes som foreningsmængden af CTVn_L1-L4 og CTVn_interpect.



Figur 5.5

Tabel I Targetdefinition ved postoperativ strålebehandling efter brystkræft

Grænser	Regio axillaris Level 1, CTVn_L1	Regio axillaris Level 2, CTVn_L2	Regio axillaris Level 3, CTVn_L3	Regio periclavicularis Level 4, CTVn_L4
Kranial	Medialt: 5 mm kranielt for v. axillaris Lateral: 1 cm under caput humeri 5 mm omkring vasa axillares	Øverste afgrænsning af a. subclavia, dvs 5 mm kranielt for v. axillaris	Øverste afgrænsning af a. subclavia og 5 mm kranielt for v. axillaris	Øverste afgrænsning af a. subclavia og 5 mm kranielt for v. axillaris
Kaudal	Costa 5 (IC 4 - costa 4/5)	Tilhæftningen af m. pectoralis minor, dvs. samme kaudale grænse som CTVn_interpectorales	5 mm under v. subclavia	5 mm under v. subclavia til den øverste afgrænsning af CTVn_IMN
Ventral	mm. pectorales	m. pectoralis minor	m. pectoralis major	m. sternoicleidomastoideus og clavículas bagside
Dorsal	Kranielt: vasa thoracodorsalis Kaudalt: virtuel linje mellem forkanten af m. latissimus dorsi og til mm. intercostales	5 mm bag v. subclavia eller til costae / mm. interpectorales	5 mm bag v. subclavia eller til costae / mm. interpectorales	Pleura
Medial	Level 2 og thoraxvæggen	Mediale rand af m. pectoralis minor	Omfattende v. subclavia / vv. jugulares int. og hen til CTVn_L4	Inkluderende v. jugularis (uden margin), <u>ekskluderende</u> gl. thyreoidea og a. carotis int.
Lateral	Kranielt: virtuel linje mellem m. pectoralis major og m. deltoideus Kaudalt: virtuel linje mellem m. pectoralis major og m. latissimus dorsi	Laterale rand af m. pectoralis minor	Mediale rand af m. pectoralis minor	Inkluderende m. scalenus ant. og hen til den mediale grænse af CTVn_L3

Grænser	Mammaria interna, IMN (internal mammary nodes) CTVn_IMN	Spatium interpectoralis CTVn_interpectoralis	Residuale mamma CTVp_breast	Thoraxvæggen regio mamma CTVp_thoracic wall
Kranial	Underkanten af CTVn_L4: fra 5 mm under v. subclavia	Øverste afgrænsning af a. subclavia og 5 mm kranielt for v. axillaris	Max op til nedre afgrænsning af articulatio sternoclaviculare	Max op til nedre afgrænsning af art. sternoclaviculare / guidet af kontralaterale mamma
Kaudal	Overkanten af costa 4 (= IC 1-3) (nedre/medialt lokaliserede tumorer: overkanten af costa 5 = IC 1-4)	Tilhæftningen af m. pectoralis minor, dvs. samme kaudale grænse som CTVn_L2	Sidste CT-snit med mammavæv	Guidet af kontralaterale mamma
Ventral	Vasa mammarias forreste udstrækning	m. pectoralis major	5 mm under hudoverfladen	5 mm under hudoverfladen
Dorsal	Pleura	m. pectoralis minor	Overfladen af m. pectoralis major / mm. intercostales	Overfladen af m. pectoralis major / mm. Intercostales
Medial	5 mm fra v. mamma interna (kranielt inkluderende IC 1 og langs a. mam int.)	Mediale kant af m. pectoralis minor	Svarende til mediale grænse for CTVn_IMN / ipsilaterale sternal rand	Guidet af kontralaterale mamma og svarende til mediale grænse for CTVn_IMN / ipsilaterale sternalrand
Lateral	5 mm fra a. mamma interna (kranielt inkluderende IC 1 og langs a. mam int.)	Laterale kant af m. pectoralis minor	Til 'brystfolden' / a. thoracodorsalis	Guidet af kontralaterale mamma og sædvanligvis foran MCL

5.2.4.6 PTV

PTV genereres ved at lægge en margen rundt om CTV, der skal tage højde for IM og SM, som kan variere med feltlokalisering og patient fiksering. Alle PTV'er cropes til 5 mm under huden. IM for CTV-mamma/ thoraxvæg/ parasternal ved thorakalt fikserede og ryg-lejrede patienter med roligt åndedræt udgør kun 1 - 4 mm anteroposteriort (15) og 1-3 mm i beam's eye view (16). IM for CTV-periklav/aksil er ubetydeligt. Derimod udgør IM for hjertet og lungebasis 10 - 25 mm kranio-kaudalt (17). En typisk CTV til PTV margen er 5 mm, men den afhænger af afdelingens fikseringstype og billedvejledningsstrategien ved de daglige behandlinger.

5.2.5 Risikoorganer (OARs)

I brystregionen omfatter disse altid hjertet, samsidig lunge og modsidige mamma. I visse tilfælde kan medulla spinalis og samsidig plexus brachialis være relevante at definere. De relevante organer indtegnes i dosisplanlægningssystemet og feltteknik afpasses herefter. Dosisbegrænsninger er vist i Tabel II, III og indtegningerne for cor og LADCA følger guidelines efter Feng et al(18).

Tabel II: Anbefalede dosiskrav (constraints) i forhold til ordineret dosis -sekventielt boost

Dosis	10 Gy	16 Gy
CTV_boost	$V_{95\%} = 99\%$ $V_{107\%} = 0\%$	$V_{95\%} = 99\%$ $V_{107\%} = 0\%$

Tabel III: Anbefalede dosiskrav (constraints) i forhold til ordineret dosis

Type	C/F/G	A/B/D/E	
Ordineret dosis	40 Gy/15 frak.	40 Gy / 15 frak. SKAGEN-protokol	50 Gy / 25 frak.
Hjerte	$V_{17Gy} \leq 5\%$ $V_{35Gy} \leq 1\%$ Max. dosis ≤ 40 Gy Ekstraordinært tillades*: $V_{17Gy} \leq 10\%$ $V_{35Gy} \leq 5\%$	$V_{17Gy} \leq 10\%$ $V_{35Gy} \leq 5\%$ Max. dosis ≤ 40 Gy Ekstraordinært tillades*: $V_{17Gy} \leq 15\%$ $V_{35Gy} \leq 10\%$	$V_{20Gy} \leq 10\%$ $V_{40Gy} \leq 5\%$ Max. dosis ≤ 50 Gy Ekstraordinært tillades*: $V_{20Gy} \leq 15\%$ $V_{40Gy} \leq 10\%$
Ipsilaterale lunge	Middeldosis ≤ 16 Gy $V_{17Gy} \leq 25\%$	Middeldosis ≤ 16 Gy $V_{17Gy} \leq 35\%$ Ekstraordinært tillades*: $V_{17Gy} \leq 40\%$	Middeldosis ≤ 18 Gy $V_{20Gy} \leq 35\%$ Ekstraordinært tillades*: $V_{20Gy} \leq 40\%$
Medulla spinalis	Max. dosis = 38 Gy	Max. dosis = 38 Gy	Max. dosis = 45 Gy
Plexus brachialis	Max. dosis = 46 Gy	Max. dosis = 46 Gy	Max. dosis = 54 Gy
CTVp_breast CTVp_chestwall	$V_{95\%} \geq 98\%$ $V_{105\%} \leq 2\%$ $V_{108\%} = 0\%$	$V_{95\%} \geq 98\%$ $V_{105\%} \leq 2\%$ $V_{108\%} = 0\%$	$V_{95\%} \geq 98\%$ $V_{107\%} \leq 2\%$ $V_{110\%} = 0\%$
CTVn_L1-4 CTVn_interpect CTVn_IMN	-	$V_{90\%} \geq 98\%$ $V_{106\%} \leq 2\%$	$V_{90\%} \geq 98\%$ $V_{108\%} \leq 2\%$
Treated volume (uden for PTVer)	$V_{108\%} = 0\%$	$V_{108\%} = 0\%$	$V_{110\%} = 0\%$
Modsidige mamma (19)	Lavest mulig – især for yngre patienter	Lavest mulig – især for yngre patienter	Lavest mulig – især for yngre patienter

*Ved patienter hvor IMN prioriteres særlig højt – se afsnit 5.2.5.5 for prioriteringer.

5.2.5.1 Hjerte* og LADCA

Hjerte

Hjerteindtegnning er defineret efter at opnå en klinisk relevant samt konsistent indtegnning og er baseret på publikationer af Feng og Lorenzen(18, 20).

Hjerte inklusiv perikardie indtegnes i hele sin cirkumferens fra apex til starten af truncus pulmonalis der hvor truncus ses som en isoleret rund/-oval struktur (regnet kranielt fra). Kaudalt inkluderes perikardiet, også selvom ingen hjertemuskulatur er synlig (hermed sikres at koronararterierne er inkluderet).



Ipsilaterale lunge:	lysegrøn
Hjerte:	mørkegrøn
LADCA:	lysegrøn
CTV-mamma:	orange

Figur 5.6

Det er påvist at strålebehandling af brystkræft, herunder især venstresidig brystkræft, kan medføre en forøget risiko for kardiell morbiditet(21-26). For at estimere denne risiko for stråleinduceret hjertesygdom for en given middel-dosis til hjertet henvises til Darby et al, NEJM 2013(25). Afhængig af tumors lokalisation og karakteristika kan det være nødvendigt at acceptere en vis dosis til hjertet, fordi gevinsten af strålebehandlingen overfor brystkræften er større end risikoen for en senere hjertesygdom.

LADCA

I et studie baseret på svenske kvinder behandlet for brystkræft, er der vist en øget frekvens af koronarstenose i LADCA (left anterior descending coronary artery) blandt kvinder strålebehandlet med en teknik med høj risiko for høj dosis til LADCA sammenlignet med kvinder der har modtaget en behandling med lav eller ingen risiko for dosis til LADCA(27). Dette studie indeholdt dog ingen dosis-estimer til LADCA og derfor ingen dosis respons. Darby et al.(25) viste at inklusion af dosis til LADCA ikke gav et signifikant bedre estimat af senere risiko for hjertesygdom end ved at benytte middel-dosis til hjertet alene.

På baggrund af dette samt den høje indtegningsusikkerhed der er observeret for LADCA sammenlignet med hjertet(20) anbefales det ikke at anvende LADCA som et dosis-begrænsende OAR.

I SKAGEN Trail 1 er det fortsat et krav at LADCA indtegnes og at max. dosis til strukturen rapporteres.

LADCA kan være svær at visualisere og på flere CT-snit er det derfor ofte nødvendigt at indtegne denne efter bedste estimat.

LADCA indtegnes fra sit udspring (bemærk at den ind imellem ses kranielt for truncus) og til apex cordis ved at følge sulcus atrioventricularis.

Som hjælp til indtegnning kan nævnes at LADCA ligger altid indenfor perikarditet, jo mere kaudalt jo mere lateralt/posteriort ligger LADCA. Kaudalt ender den i små forgreninger – når den ikke kan ses længere estimeres kvalificeret ned til apex.

(http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/DBCG_CT_contouring_Atlas.pdf).

5.2.5.2 Lunge (Figur 5.6) *

Kan visualiseres direkte på en CT-skanning. Hvis bestrålet lungevolumen holdes under 15 % og 18 % for henholdsvis højre og venstre lunge (bestrålingen er ens på de to sider, men da venstre lunge er mindre end højre, vil den procentvise andel af bestrålet lunge være større på venstre side) svarende til en 'central lung distance' på 3 cm, vil der ikke være risiko for stråleinduceret pneumonitis(28). Hvis den apikale del af lungen medbestråles, som det er tilfældet hos højrisiko patienter, vil yderligere ca. 12 % lungevolumen blive bestrålet. Hvis middeldosis til den samsidige lungedosis holdes under 18 Gy er risikoen for pneumonitis under 5%(29).

5.2.5.3 Modsidige mamma

Skal indeholde corpus mamma og processus aksillaris. Det bestrålede volumen skal holdes så lavt som muligt.

5.2.5.4 Øvrige risikoorganer

Plexus brachialis

På CT-skanningsnit fra vertebra C7 til TH1 er plexus brachialis beliggende mellem m. scalenius anterior og m. scalenius medius. Udfør vertebra TH2 danner plexus brachialis en veldefineret struktur posteriort/lateralt for karrene. Sv.t. TH3-4 kan der ses en mindre struktur lige bag de store halskar. Da data tyder på at plexus brachialis er mere sårbar over for en høj dosis pr fraktion bør dosis pr fraktion ikke overstige 2 Gy især hvis patienten også behandles med kemoterapi(30).

Medulla spinalis

Beliggende i canalis spinalis. Ved indtegnning kan man benytte den indvendige benede afgrænsning af canalis spinalis, hvorved medulla sikres en vis margin.

Ved type F bestråling er risikoen for medbestråling af medulla spinalis begrænset, og man kan derfor undlade indtegnning af denne region.

Ved supraklavikulær-bestråling kan der være behov for at rykke den mediale feltafgrænsning for at få inddækning af CTV. I så fald bør medulla indtegnes.

Ved anvendelse af IMRT-teknik skal medulla indtegnes og dosis skal holdes lavest muligt, pragmatisk bør medulla dosis ikke overskride 20 Gy.

Under særlige omstændigheder kan en højere dosis til medulla være nødvendig, men dosis max skal holdes under 45 Gy. De 45 Gy er valgt for at opnå konsensus med retningslinjerne for de øvrige Danske Multidisciplinære Cancer Grupper – se tabel II.

5.2.5.5 Prioriteringer

For lumpektomier skal dækning af volumen svarende til CTVp_tumorbed typisk prioriteres højest.

Overskridelser af de i tabellen angivne krav for risikoorganer skal altid holdes op mod patientens øvrige komorbiditet og risici.

Prioritering af IMN er baseret på Thorsen et al (5).

Prioritering af dosiskrav type C, F og G:

- hensyntagen til hjerte og lunger prioriteres typisk over dækning af brystet bortset fra CTVp_tumorbed.

- eventuelle kompromisser laves så vidt muligt "modsat" (lateralt/medialt/kranielt/kaudalt) beliggenheden af CTVp_tumorbed

- for kvinder ≤ 40 år er risikoen for en ny primær cancer i kontralaterale bryst særlig høj, hvorfor betydning af felter over midtlinjen skal overvejes særligt her

Prioriteringsrækkefølge:

$V_{95\%}$ for CTVp_tumorbed

> V_{35Gy} og V_{17Gy} for hjerte

> V_{17Gy} og middeldosis for lunge

> $V_{95\%}$ for CTV_mamma/thorax væg

> modsidige bryst

> hotspots

Prioritering af dosiskrav type A, B, D og E:

- IMN prioriteres typisk over hjerte, og lunge

- dog kan hjerte og lunge prioriteres over IMN for små laterale tumorer

- eventuelle kompromisser laves så vidt muligt "modsat" (lateralt/medialt) beliggenheden af CTVp_tumorbed

- for kvinder ≤ 40 år er risikoen for en ny primær cancer i kontralaterale bryst særlig høj, hvorfor felter over midtlinjen skal overvejes særligt her

- om nødvendigt må der gås længere end 5 cm over på kontralaterale bryst for at dække IMN

- V_{20Gy}/V_{17Gy} for ipsilaterale lunge bør ikke overskride 40%. Inden 35 % overskrides skal andre løsninger/prioritering være afdækket.

Prioriteringsrækkefølge:

$V_{95\%}$ for CTVp_tumourbed

> $V_{95\%}$ for CTVp_breast/chestwall og $V_{90\%}$ for CTVn_IMN, CTVn_L1-4 og CTVn_interpect

> V_{40Gy}/V_{35Gy} og V_{20Gy}/V_{17Gy} for hjerte

> V_{20Gy}/V_{17Gy} og middeldosis for lunge

> modsidige bryst (mere end 5 cm over midtlinien skal overvejes)

> hotspots

For lobulære karcinomer – som kan recidivere diffust lokalt – bør hele CTV-mamma/thorax væg prioriteres højt.

Hvis dosisbegrænsningerne til normalvæv ikke kan overholdes med konventionel teknik (se nedenfor) uden, at CTV dækningen kompromitteres, bør man overveje anvendelse af

IMRT/ARC-terapi og det må vurderes om det er klinisk acceptabelt at undlade f.eks. strålebehandling af de parasternale lymfeknuder.

5.2.6 Dosis og fraktionering

Ved hver fraktion skal alle felter behandles. Såfremt der sker en utilsigtet afbrydelse af behandlingen forlænges den samlede behandlingstid tilsvarende. Der skal ikke anvendes pausekorrektion. Dosis til de enkelte targets er:

CTVp_tumorbed, : sekventielt:

- 16 Gy på 8 fraktioner med 5 fraktioner per uge til kvinder ≤ 40 år og til alle med insufficient resektionsmargin.
- 10 Gy på 5 fraktioner med 5 fraktioner per uge til kvinder på 41-49 år (begge inklusive). Hertil kommer dosis fra CTV-mamma.

CTVp_tumorbed ,simultant integreret:

- Den anbefalede dosis for simultant integreret boost afhænger af den øvrige behandling samt patientens alder jvf. ovenstående, og vil være som følgende:
 - 50 Gy/25 fr. + 10 Gy/5 fr. : 57 Gy / 50 Gy / 25 fr.
 - 50 Gy/25 fr. + 16 Gy/8 fr. : 63 Gy / 51.52 Gy / 28 fr.
 - 40 Gy/15 fr. + 10 Gy/5 fr. : 45.75 Gy / 40 Gy / 15 fr.
 - 40 Gy/15 fr. + 16 Gy/8 fr. : 52.2 Gy / 42.3 Gy / 18 fr.

CTVp_breast

- For kvinder, som skal have strålebehandling a.m. DBCG F/G 40 Gy på 15 fraktioner med 5 fraktioner per uge.
- For kvinder, som skal have loco-regional strålebehandling a.m. DBCG D/E 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner per uge.

CTVp_chestwall

- For kvinder, som skal have strålebehandling a.m. DBCG C 40 Gy på 15 fraktioner med 5 fraktioner per uge.
- For kvinder, som skal have loco-regional strålebehandling a.m. DBCG A/B 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner per uge.

CTV_n

- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner per uge

5.2.6.1 Dosisplanlægning og beregning af dosis

Det anbefales, at man som udgangspunkt anvender en enkelt isocenter teknik med to tangentielle felter med divergensfri bagkant. Der anvendes skinflash for at tage hensyn til en eventuel hævelse af brystet/brystvæggen under behandlingen.

Eventuelle periklav-/aksilområder, som skal medbestråles, dækkes med et anteriort felt vinklet 10-15 grader mod raske side. Efter behov kan suppleres med posteriort felt. Den longitudinelle placering af sammenstykningslinjen mellem aksilfeltet og de tangentielle felter

vælges under hensyntagen til, at lungedosis bliver så lav som muligt. Det skal sikres, at de tangentielle felter indeholder den kaudale del af periklav-/aksilområdet. Isocenteret bør desuden placeres, så de tangentielle felter netop går fri af caput humerus.

Til et eventuelt boostfelt anvendes enten et elektronfelt eller fotonfelter, som gerne må vinkles anderledes end de oprindelige felter.

Alle specificerede doser relaterer til CTV og der skal altid tilstræbes homogen dosis. Der henvises til Tabel II mhp dosisniveauer.

Hvis planen inkluderer boost, bygges vurderingen af dosis på sumplanen.

5.2.6.2 Bolus under behandling

Ved **postmastektomi** strålebehandling skal der altid være en bolus med tykkelsen 3 - 5 mm omkring cicatricen. Bolus lægges på huden omkring cicatricen i 3 cm afstand vinkelret på denne. Medialt og lateral skal bolus kun strække sig 1 cm ud over den del af cicatricen, som ligger indenfor regio mammae. Bolus skal så vidt muligt fremstilles inden skanningen og skannes med. Der behandles principielt med bolus i hele behandlingsforløbet, men hvis der undervejs kommer udtalt hudreaktion, fjernes bolus under resten af behandlingen. Såfremt patienten ikke er skannet med bolus, skal der genereres en relevant bolus i forbindelse med dosisplanlægningen.

Ved **brystimplantat**, og hvor huden er meget tynd over implantatet, bør der lægges 3 mm bolus over dette område for at sikre sufficient dosis i target, som er beliggende mellem implantatet og huden.

5.2.7 Rapportering af strålebehandlingsoplysninger

For alle patienter indberettes middeldosis i CTVp_breast/chestwall webbaseret/elektronisk til DBCG sekretariatet.

Reference Liste

1. Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CP, Lagendijk JJ, Battermann JJ, Hillen B. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol.* 2004;71(3):287-95.
2. Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, Normolle DP, Koelling T, Marsh RB, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(5):1220-30.
3. Thomsen MS, Berg M, Nielsen HM, Pedersen AN, Overgaard M, Ewertz M, et al. Post-mastectomy radiotherapy in Denmark: from 2D to 3D treatment planning guidelines of The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* 2008;47(4):654-61.
4. Thorsen LBJ, Thomsen MS, Overgaard M, Overgaard J, Offersen BV. Quality assurance of conventional non-CT-based internal mammary lymph node irradiation in a prospective Danish Breast Cancer Cooperative Group trial: The DBCG-IMN study. *Acta Oncol.* 2013;52(7):1526-34.

5. Thorsen LB, Thomsen MS, Berg M, Jensen I, Josipovic M, Overgaard M, et al. CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects. *Acta Oncol.* 2014;53(8):1027-34.
6. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, Andersen K, Glavicic V, Jakobsen EH, et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* 2013;52(4):703-10.
7. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol.* 2015; 114(1):3-10.
8. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol.* 2016;118(1):205-8.
9. International Commission on Radiation U, Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50). Washington D.C.: ICRU; 1993.
10. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62). Bethesda: ICRU; 1999. p. lx +52.
11. ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT)(ICRU Report 83). Bethesda, ICRU, 2010.
12. Bentel G, Marks LB, Hardenbergh P, Prosnitz L. Variability of the location of internal mammary vessels and glandular breast tissue in breast cancer patients undergoing routine CT-based treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(5):1017-25.
13. Bentel G, Marks LB, Hardenbergh PH, Prosnitz LR. Variability of the depth of supraclavicular and axillary lymph nodes in patients with breast cancer: is a posterior axillary boost field necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(3):755-8.
14. Takeda A, Shigematsu N, Kondo M, Amemiya A, Kawaguchi O, Sato M, et al. The modified tangential irradiation technique for breast cancer: How to cover the entire axillary region. *Int J Radiat Oncol.* 2000;46(4):815-22.
15. Pedersen AN, Korreman S, Nystrom H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol.* 2004;72(1):53-60.
16. Thomsen MS, Harrov U, Fledelius W, Poulsen PR. Inter- and intra-fraction geometric errors in daily image-guided radiotherapy of free-breathing breast cancer patients measured with continuous portal imaging. *Acta Oncol.* 2014; 53(6):802-8.
17. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):265-78.
18. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):10-8.
19. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond A, Janus CPM, Krol AD, van der Maazen RW, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2499-511.
20. Lorenzen EL, Taylor CW, Maraldo M, Nielsen MH, Offersen BV, Andersen MR, et al. Inter-observer variation in delineation of the heart and left anterior descending coronary artery in radiotherapy for breast cancer: a multi-centre study from Denmark and the UK. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):254-8.
21. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer—application of the relative seriality model. *B J Radiol.* 1996;69(825):839-46.
22. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S77-85.

23. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol.* 2011;100(2):167-75.
24. Paszat LF, Vallis KA, Benk VM, Groome PA, Mackillop WJ, Wielgosz A. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol.* 2007;82(3): 294-300.
25. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-98.
26. Taylor CW, Bronnum D, Darby SC, Gagliardi G, Hall P, Jensen MB, et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977-2001. *Radiother Oncol.* 2011;100(2):176-83.
27. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):380-6.
28. Das IJ, Cheng EC, Freedman G, Fowble B. Lung and heart dose volume analyses with CT simulator in radiation treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(1):11-9.
29. Kwa SLS, Lebesque JV, Theuws JCM, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: An analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(1):1-9.
30. Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen L, Schroder H, Rose C. Radiation-induced brachial plexopathy: neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26(1):43-9.