



Postoperativ strålebehandling af brystkræft

Version 3.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

13. december 2022 (DBCG)

Administrativ godkendelse

10. marts 2023 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2024

INDEKSERING

Strålebehandling, brystkræft, DBCG

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	4
Rationale for adjuverende strålebehandling	4
Dosis ved adjuverende strålebehandling	4
Definition af targets og normalvæv	5
Planlægning og levering af strålebehandling	5
Timing af strålebehandling og systemisk behandling	6
Kvalitetssikring af strålebehandling	6
English summary.....	7
Rationale for postoperative radiotherapy	7
Dose for postoperative radiotherapy.....	7
Definition of targets and normal tissues.....	8
Planning and delivery of radiotherapy	8
Timing of radiotherapy and systemic treatment.....	9
Quality assurance of radiotherapy	9
2. Introduktion	10
3. Grundlag	11
Rationale for adjuverende strålebehandling	11
Dosis ved adjuverende strålebehandling.....	16
Definition af targets og normalvæv	20
Planlægning og levering af strålebehandling	30
Timing af strålebehandling og systemisk behandling	41
Kvalitetssikring af strålebehandling	44
4. Referencer	45
5. Metode	52
6. Monitorering	55
7. Bilag	56
8. Om denne kliniske retningslinje.....	58

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring <i>Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor)</i>
Anbefaling 1-26	Sproglig revision og opdatering af referencer svarende til hele dokument
Anbefaling 4	Aldersgrænse for delbryststrålebehandling sænkes fra 60 år til 50 år, mens øvrige kriterier fastholdes
Anbefaling 6	På baggrund af DBCG SKAGEN-1 studiet er moderat hypofraktionering med 40 Gy/15F standard ved lokoregional strålebehandling
Anbefaling 9	Anbefaling for indtegning af tumorleje er ændret således at CT snit over/under clips ikke længere inkluderes
Anbefaling 13	På baggrund af konsensusbeslutning anbefales ikke længere markering af cikatrice ved lumpektomi
Anbefaling 14	På baggrund af konsensusbeslutning anbefales bolus alene ved hudinvækst eller inflammatorisk brystkræft
Anbefaling 17	På baggrund af konsensusbeslutning anbefales i videst muligt omfang brug af simultant integreret boost
Anbefaling 18	Efter gennemgang af data fra DBCG HYPO og SKAGEN-1 er tilføjet vejledende percentiler for dosisbegrænsning til ipsilaterale- og kontralaterale lunge, kontralaterale bryst samt hjertet
Anbefaling 18	40% dosiskrav for CTVp-CTVp_tumorbed er fjernet
Anbefaling 20	Tilføjet omtale af protonterapi der som udgangspunkt gives protokollert

Anbefaling 24	Tilføjet anbefaling om at planlægning af strålebehandling ved primær systemisk behandling forud for operation baseres på oprindelige T- og N-sygdom
Anbefaling 26	Dosisindberetning til DBCG er ændret fra mediansdosis til ordineret dosis
Bilag 1	Oversigt over historiske stråleterapiteknikker i DBCG

1. Anbefalinger (Quick guide)

Rationale for adjuverende strålebehandling

1. Efter lumpektomi for invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorf LCIS anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter uanset alder (A)
2. Efter lumpektomi for invasiv cancer med T3 sygdom eller biopsiverificeret N+ sygdom anbefales postoperativ lokoregional strålebehandling til alle patienter uanset primærtumors størrelse (A)
3. Efter mastektomi for invasiv cancer anbefales postoperativ lokoregional strålebehandling til alle patienter, som opfylder ét af følgende: T3-T4, biopsiverificeret N+ sygdom, ikke radikal operation (A)
4. Delbryst-strålebehandling anbefales til kvinder fyldt 50 år og opereret med lumpektomi for en unifokal, non-lobulær brystkræft, som opfylder følgende: pT1, pN0, ER positiv, HER2 normal, grad 1-2 og resektionsrande ≥ 2 mm (A)
5. Boost efter lumpektomi anbefales til alle under 50 år på dato for diagnose samt til kvinder 50 år eller ældre, hvor der ikke er frie resektionsrande (A)

Dosis ved adjuverende strålebehandling

6. Ved postoperativ strålebehandling er den anbefalede dosis moderat hypofraktioneret strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner (A)
7. Den anbefalede dosis for sekventielt boost er som følger (A):
 - 40 år eller yngre: 16 Gy/8 fraktioner
 - 41- 49 år: 10 Gy/5 fraktioner
 - Ikke frie resektionsrande: 16 Gy/8 fraktioner uanset alder (A)
8. Den anbefalede dosis ved simultant integreret boost afhænger af den øvrige strålebehandling og patientens alder jvf. anbefaling 7 og er som følger (D):
 - 40 Gy/ 15 fraktioner + 10 Gy/ 5 fraktioner: 45,75 Gy / 40 Gy / 15 fraktioner
 - 40 Gy/ 15 fraktioner + 16 Gy/ 8 fraktioner: 52,2 Gy / 42,3 Gy / 18 fraktioner

Definition af targets og normalvæv

9. Target og risikoorganer indtegnes i henhold til konsensus fra European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (D)
10. Ved lokoregional sygdom tilpasses udstrækningen af lymfeknudestationer tumor karakteristika, N-stadiet og omfanget af det kirurgiske indgreb (+/- aksildissektion) (D)
11. Det anbefales, at den postoperative strålebehandling klassificeres i syv standardtyper, A-G, på baggrund af lokalisation og det kliniske targetvolumen (CTV) (D)

Planlægning og levering af strålebehandling

12. Det anbefales, at den postoperative strålebehandling baseres på CT-skanning med maksimal snittykkelse på 3 mm uden IV-kontrast, med patient i rygleje og ipsilaterale arm over hovedet (D)
13. Der anbefales opmærkning af residualbrystet eller det tidligere brysts placering og af cicatrice ved anvendelse af bolus (D)
14. Der anbefales daglig bolus ved indvækst i huden samt ved inflammatorisk brystkræft (D)
15. Respirationstilpasset strålebehandling (gating) anbefales ved venstresidig helbryst samt ved lokoregional strålebehandling (B)
16. Der anbefales som standard 3D-konform planlægning med tangentiell fotonbestråling af bryst/brystvæg. Et evt. periklav-/aksilområde behandles med anteriore/evt. posteriore felter (D)
17. Ved boost anbefales videst muligt brug af simultant integreret boost (D)
18. Det anbefales, at stråleplaner overholder de i Tabel 4 og 5 angivne dosiskrav og prioriteringer (B)
19. Det anbefales, at IMRT/VMAT-teknikker anvendes med forsigtighed, og at middeldoser til kontralaterale organer som lunge og bryst minimeres svarende til, hvad der må forventes for en tangentiell behandling (D)

20. Protonbehandling anses som eksperimentel behandling og bør som udgangspunkt udføres indenfor rammerne af DBCGs proton studie, SKAGEN II (D)
21. Billedtagning i form af kV/kV-, kV/MV-billeder eller CBCT anbefales til daglig verifikation af patientopsætning (D)

Timing af strålebehandling og systemisk behandling

22. Ved primær operation anbefales, at stråleterapi påbegyndes så hurtigt som muligt, det maksimale tidsinterval fra operation til strålebehandling bør ikke overskride 12 uger (B)
23. Ved primær operation anbefales at give kemoterapi først og derefter postoperativ strålebehandling, tidsinterval fra operation til strålebehandling bør være kortest muligt (A)
24. For patienter, som får primær systemisk behandling forud for operation, planlægges strålebehandling ud fra deres højeste T- og N-sygdom jvf. ovenstående retningslinjer (D)
25. Det anbefales, at patienter starter/fortsætter den antihormonelle behandling under strålebehandlingen (B)

Kvalitetssikring af strålebehandling

26. Det anbefales, at ordinationsdosis til CTVp_ partial/_breast/_chestwall med angivelse af de relevante targetvoluminae indberettes til DBCGs sekretariat for alle patienter, der behandles i DBCG-regi (C)

English summary

Rationale for postoperative radiotherapy

1. **Postoperative radiotherapy is recommended following breast conserving surgery for invasive cancer and/or DCIS and/or pleomorf LCIS, irrespective of patient age (A)**
2. **Postoperative, locoregional radiotherapy is recommended for all patients following breast conserving surgery for invasive cancer with T3 disease and/or node positive disease, irrespective of primary tumor size (A)**
3. **Postoperative, locoregional radiotherapy is recommended after mastectomy for all patients with one of the following: T3-T4 disease, biopsy-verified node-positive disease, positive surgical margins (A)**
4. **Partial breast irradiation is recommended for women ≥ 50 years, who have had breast conserving surgery for a unifocal, non-lobular breast cancer who fulfill the following criteria: pT1, pN0, ER positive, HER2 normal, grade 1-2, and surgical margins ≥ 2 mm (A)**
5. **Boost after breast conserving surgery is recommended for women ≤ 49 years at date of diagnosis as well as for women ≥ 50 years when the surgical margins are positive (A)**

Dose for postoperative radiotherapy

6. **In postoperative radiotherapy the recommended radiation dose is 40 Gy/15 Fractions (A)**
7. **The recommended dose for sequential boost is the following (A):**
 - 40 years or younger: 16 Gy/8 Fractions
 - 41-49 years: 10 Gy/5 fractions
 - Positive surgical margins: 16 Gy/8 Fractions, irrespective of age
8. **The recommended dose for simultaneous integrated boost is dependent upon the primary radiotherapy and the patient age, cf recommendation no. 7, and is as follows:**

- 40 Gy/15 fractions + 10 Gy/5 fractions: 45,75 Gy /40 Gy /15 fractions
- 40 Gy/15 fractions + 16 Gy/8 fractions: 52,2 Gy /42,3 Gy /18 fractions

Definition of targets and normal tissues

9. Targets and organs at risk are contoured according to the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) consensus guidelines (D)
10. For locoregional disease, the extent of the lymph node levels are adjusted to tumor characteristics, N-stage and surgical procedure (+/- axillary lymph node dissection) (D)
11. It is recommended for postoperative radiotherapy to be classified into seven standard types, A-G, based on localisation and the clinical target volume (D)

Planning and delivery of radiotherapy

12. It is recommended that postoperative radiotherapy is based on a 3D CT-scanning with a maximal slice thickness of 3 mm, without iv-contrast, with the patient in the supine position and the ipsilateral arm raised above the head (D)
13. An external marking of the breast or the chestwall, and of the surgical scar when bolus is used, is recommended (D)
14. It is recommended to use a daily bolus for skin invasion or inflammatory breast cancer (D)
15. Respiratory-gated radiotherapy is recommended for left sided and locoregional treatments (B)
16. 3D conformal planning with a tangential field set-up using photons is recommended as the standard treatment of the breast/chestwall. Periclavicular/axillary fields are to apply an anterior/or posterior field set-up (D)
17. A simultaneous integrated boost is to be used if at all possible, in boost treatments (D)
18. It is recommended that radiotherapy plans adhere to the DBCG dose constraints and priorities, as mentioned in Table 4 and 5 (B)

19. It is recommended that IMRT/VMAT techniques are applied with caution and mean doses to the contralateral organs as lung and breast are to be minimized and should correspond to what can be expected with tangential planning (D)
20. Proton therapy is considered as an experimental treatment and should be performed within the framework of the DBCG proton trial, SKAGEN II (D)
21. Set-up verification in the form of kV/kV, kV/MV-imaging, or CBCT is recommended for daily image guidance (D)

Timing of radiotherapy and systemic treatment

22. Following primary surgery, it is recommended for radiotherapy to start as soon as possible, the maximum time from surgery to start of radiotherapy should not exceed 12 weeks (B)
23. Following primary surgery, it is recommended to administer chemotherapy first and then start radiotherapy, the time interval from surgery to start of radiotherapy should be as short as possible (A)
24. The radiotherapy planning for patients who receive systemic treatment prior to surgery should be based on the maximum T- and N-stage, cf recommendations above (D)
25. It is recommended that patients initiate/continue antihormonal treatment during radiotherapy (if indicated) (D)

Quality assurance of radiotherapy

26. Prescribed dose to the CTVp__{partial/_breast/_chestwall} including relevant target volumes should be reported to the DBCG database for all patients (C)

2. Introduktion

I Danmark ses god lokal kontrol efter operation for brystkræft med en 5-års lokal recidivrate på 2,4% (95%CI 2,1-2,8%) (1), hvilket kan tilskrives screening, et standardiseret og centraliseret brystkræftforløb med høj specialisering indenfor radiologi, kirurgi og patologi samt optimeret systemisk behandling til patienterne, hvor flere kvinder end tidligere behandles med mere effektiv medicinsk behandling samt en forbedret strålebehandlingsteknik.

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. Den generelle konklusion fra disse studier er, at maksimal sygdomskontrol, lokoregionalt såvel som systemisk, har signifikant betydning for det ultimative resultat, nemlig overlevelse.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af alle onkologiske afdelinger i Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje er gældende for alle patientforløb for tidlig brystkræft (DC50) eller DCIS (DD05.9), hvor der udføres operation. Patienter, der har dissemineret brystkræft, er således ikke omfattet af denne retningslinje.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle på de danske stråleterapifdelinger.

3. Grundlag

Rationale for adjuverende strålebehandling

1. Efter lumpektomi for invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorf LCIS anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter uanset alder (A)

Efter lumpektomi for invasiv cancer med T3 sygdom eller biopsiverificeret N+ sygdom anbefales postoperativ lokoregional strålebehandling til alle patienter uanset primærtumors størrelse (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling bygger på flere Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) metaanalyser [1a].

Brystbevarende behandling er i dag en veletableret standardbehandling, og lumpektomi er den af DBCG anbefalede kirurgiske strategi til kvinder med tidlig brystkræft. Evidensen for denne behandling er hovedsagelig baseret på resultater fra 6 randomiserede undersøgelser, hvor mastektomi sammenlignes med brystbevarende operation + strålebehandling (2) [1b]. I disse studier, som blev gennemført i løbet af 70'erne og 80'erne, fandt man ikke signifikant forskel i overlevelsen mellem de to behandlingsgrupper. I alle 6 randomiserede studier bestod det kirurgiske indgreb i makroradikal fjernelse af tumor i brystet (lumpektomi til kvadrantektomi) og aksildissektion (partiell eller radikal). Resultaterne er senere bekræftet i flere metaanalyser udført af EBCTCG(3-5) [1a]. Da man indførte brystbevarende behandling, var man bekymret for, at det kunne lede til flere tilbagefald og en øget risiko for død. Flere observationsstudier, herunder et DBCG studie publiceret i 2018, peger nu på det modsatte (6,7) [2c].

En EBCTCG metaanalyse (17 studier, 11.000 patienter) har undersøgt gevinsten af adjuverende strålebehandling efter brystbevarende operation i forhold til 10 års risiko for ethvert recidiv og 15 års risiko for død af brystkræft(8). I gruppen af patienter med lymfeknudenegativ sygdom (N>7.200 patienter) reducerede strålebehandling 10 års risikoen for ethvert recidiv fra 31% til 15,6% (RR 0,49; 95% CI 0,45-0,55) og 15 års risikoen for brystkræftdød fra 20,5% til 17,2% (RR 0,83; 95% CI 0,73-0,95). De tilsvarende tal for de lymfeknudepositive patienter (N=1050) var en reduktion i 10 års risikoen for ethvert recidiv fra 63,7% til 42,5%, (RR 0,53; 95% CI 0,44-0,64) og 15 års risiko for brystkræftdød fra 51,3% til 42,8%, (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 [1a].

Patientværdier og – præferencer

For de fleste kvinder er det af stor betydning for livskvaliteten, at de kan bevare brystet. Det vurderes derfor vigtigt, at alle relevante patienter tilbydes brystbevarende operation og postoperativ strålebehandling.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at man ved brystbevarende operation og efterfølgende strålebehandling opnår god lokal kontrol, få tilbagefald og færrest mulige senfølger.

Bemærkninger og overvejelser

For visse patientgrupper bør genetisk udredning være et tilbud i forbindelse med den brystbevarende strategi.

2. Efter mastektomi for invasiv cancer anbefales postoperativ lokoregional strålebehandling til alle patienter, som opfylder ét af følgende: T3-T4, biopsiverificeret N+ sygdom, ikke radikal operation (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 2 RCT [1b] samt 4 store EBCTCG metaanalyser [1a] med i alt > 40.000 patienter.

Postmastektomi strålebehandling (PMRT) er en adjuverende behandling efter mastektomi som omfatter regio mammae og et varierende omfang af regionale lymfeknuder. Effekten af PMRT er vurderet i en række ældre, randomiserede studier, hvor man har sammenlignet mastektomi alene med samme mastektomi efterfulgt af PMRT. En samlet EBCTCG metaanalyse heraf viste, at PMRT reducerer risikoen for lokoregionalt recidiv (LRR) efter 10 år fra 27,2% til 8,8% og en signifikant reduktion i brystkræftdødsfald. Der var dog ingen gevinst i total overlevelse efter 20 år (37,1% vs. 35,9%, $p=0,06$) pga død af andre årsager. I en senere metaanalyse (abstract-format, 14 studier, 13.000 patienter) var dette dog kun gældende for studier udført før 1998, og skyldtes primært en øget død som følge af hjertekarsygdom og lungekræft pga en øget dosis til hjerte og lunger med ældre strålebehandling (4,9) [1a]. Det er imidlertid vigtigt at tilføje, at de største randomiserede studier af PMRT er DBCG 82b&c, hvor 30 års-opgørelsen har dokumenteret betydelig gevinst af PMRT og ingen øget risiko for død af hjertesygdom blandt >3000 patienter (10).

I en EBCTCG metaanalyse fra 2005 (25 studier, >8.500 patienter) er med PMRT for lymfeknude positive patienter demonstreret en 20% reduktion i lokal-recidivfrekvens efter 10 år, og efter 15 år både en signifikant gevinst i brystkræftoverlevelse på 5,4% og i samlet overlevelse på 4,4% (5). En anden EBCTCG meta-analyse fra 2014 (22 studier, >8.000 patienter) undersøgte effekten af PMRT hos kvinder med 1-3 positive lymfeknuder, og her blev gevinsten af PMRT på lokalrecidivfrekvens og brystkræftdødelighed bekræftet. Effekten var størst hos kvinder med 1-3 positive lymfeknuder ($N=1.314$), også når systemisk behandling blev givet ($N=1.133$). Der var ingen gevinst af strålebehandling hos patienter ($N=700$) uden tumorpositive lymfeknuder i aksillen (3). Der er således god evidens for effekten af PMRT til højrisiko patienter [1a].

Efter indførelsen af sentinel node (SN) teknik, som medfører forfinet histopatologisk diagnostik, påvises et øget antal tilfælde med en eller flere mikrometastaser i SN uden tegn på metastasering til de øvrige lymfeknuderregioner. 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, og hvor der ikke er evidens for postoperativ strålebehandling (11–13) [4c].

Der er fortsat ikke international konsensus om, at patienter med store tumorer (T3 og T4) og N0 sygdom har gevinst af strålebehandling men flere undersøgelser viser en effekt (14), ligesom resultatet fra DBCG 82b studiet bekræfter denne indikation (15,16).

DBCG har derfor valgt, at PMRT bør anbefales til patienter med [5]:

- tumorpositive lymfeknuder (makrometastaser) i aksillen, uanset antal og primærtumors størrelse
- primær tumor > 50 mm
- ikke radikal operation

Patientværdier og –præferencer

Der lægges vægt på at patienterne skal have en gevinst af strålebehandling efter mastektomi. Hos ældre patienter, samt patienter med svær kardiell eller pulmonal komorbiditet, må man i samråd med patienten diskutere gevinst af versus senfølger til strålebehandling ved N+ sygdom og sammen tage en beslutning om strålebehandling skal tilbydes.

Rationale

Grundet risiko for kardiotoxicitet lægges der i anbefalingen vægt på, at strålebehandling kun anbefales til patienter, hvor der er evidens for gevinst heraf.

3. Delbryst-strålebehandling anbefales til kvinder fyldt 50 år og opereret med lumpektomi for en unifokal, non-lobulær brystkræft, som opfylder følgende: pT1, pN0, ER positiv, HER2 normal, grad 1-2 og resektionsrande \geq 2 mm (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 2 meta-analyser [1a] og 2 RCTs [1b]

Undersøgelser af mønsteret for tilbagefald i brystet (ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR) tyder på, at de fleste sande tilbagefald oftest findes indenfor den samme kvadrant som den oprindelige tumor var lokaliseret (17,18). Derfor har man for patienter med lav-risiko brystkræft undersøgt muligheden for delbryst strålebehandling (partiell breast irradiation, PBI). Ved PBI bestråles kun et begrænset volumen af brystet svarende til området omkring tumorlejet. PBI kan gives intrakavitært, interstitielt, intraoperativt og med ekstern strålebehandling.

Effekten af PBI versus helbryst (whole breast radiotherapy, WBRT) er undersøgt i en Cochrane meta-analyse over 9 RCTS med 15.187 kvinder med invasivt carcinom eller DCIS (6,3%) med T1-T2N0-1M0, grad I-II, unifokale tumorer (<2 cm eller \leq 3 cm) og negative marginer. Studier med alle ovenstående typer af delbryst strålebehandling er inkluderet. Konklusionen er, at lokal tilbagefaldsfri overlevelse er marginalt mindre med PBI sammenlignet med WBRT (HR 1,21, 95% CI 1,03-1,42, 8 studier, moderat-sikkerhed af evidens) ligesom også kosmese er værre med WBRT (OR 1,57, 95% CI 1,31-1,87, 6 studier, moderat-sikkerhed af evidens). Total overlevelse er den samme (HR 0,99, 95% CI 0,88-1,12, 8 studier, høj-sikkerhed af evidens), og der er lille til ingen forskel for andre onkologiske endemål (19) [1a].

I en meta-analyse (N=15.561, 13 studier, >40 år [6,8% <50 år], T \leq 30 mm, ER+: 83%, N0: 91,2%, DCIS: 9,8%, median FU 8,6 år [2-17]), hvor der blev korrigeret for strålebehandlingsteknik, blev PBI leveret med brug af ekstern strålebehandling i 9 studier (konventionel fraktionering: 1, hypofraktionering: 5, accelereret

hypofraktionering: 4), og med intraoperativ strålebehandling og interstitiel brachyterapi i hver 3 studier. Opdelt for teknikker var 5-års IBTR med PBI ikke statistisk forskellig fra WBI (2,47% vs. 1,46%; OR 1,61; 95% CI 0,97-2,66; $p=0,066$), og der var signifikant heterogenitet mellem studierne. PBI med intraoperativ teknik demonstrerede signifikant dårligere 5-års IBTR rater (3,07% vs. 0,90%; OR = 3,39; 95% 1,64-7,00; $p=0,001$) sammenlignet med de andre teknikker. Med PBI fandtes signifikant flere, men numerisk få, IBTR (OR 1,75; 95% CI 1,07-2,88; $p<0,001$), og ved tilbagefald var tumorerne efter WBI hyppigere lokaliseret svt primære tumorleje og efter PBI lokaliseret inden for hele brystet. Sygdomsspecifik overlevelse var længere med WBRT, og der var ingen forskel i risikoen for kontralateral brystkræft eller anden kræft mellem WBRT og PBI (20) [1a].

PBI blev indført i Danmark i 2016 på baggrund af resultaterne fra DBCGs PBI (21) og UK IMPORT LOW studierne (22) [1b]. I begge studier blev PBI fundet non-inferior til WBI med en generelt meget lav forekomst af lokalrecidiv. I IMPORT LOW studiet var incidensen af 5-års lokalrecidiv 1,1% (95% CI 0,5-2,3%) ved WBI og hhv 0,2% (95% CI 0,02-1,2%) og 0,5% (95% CI 0,2-1,4%) i de to grupper med PBI. I DBCGs PBI studie var 5-års risikoen for locoregionalt recidiv 0,7% (95% CI 0,2-1,9) for WBI og 1,2% (95% CI 0,4-2,6) for PBI. Der blev fundet signifikant lavere grad af stråleinduceret fibrose ved PBI sammenlignet med WBI.

PBI tilbydes i Danmark kun med ekstern strålebehandling, og pr 1. marts 2021 var kriterierne for at modtage PBI følgende:

≥ 50 år, unifokal, non-lobulær, pT1, pN0, grad 1-2, ER positiv, HER2 normal, resektionsrande ≥2mm

Det er ved konsensus besluttet at [5]:

- en evt DCIS-komponent må ikke overstige 20% af det samlede tumorvolumen
- isolerede tumorceller (ITC) tillades.

Patientværdier og – præferencer

Da der ikke er fundet signifikant højere risiko for tilbagefald ved PBI taler hensynet til kosmetisk outcome og lavere risiko for senfølger med reduceret hjerte og lungedosis for anbefaling af PBI.

Rationale

Der er konsensusbeslutning i DBCG's radioterapi udvalg om, at man ikke ønsker at bruge ekstrem hypofraktionering da data om senfølger endnu ikke er tilgængelige. Derfor tilbydes PBI med 40 Gy på 15 fraktioner.

Bemærkninger og overvejelser

Aktuelt undersøges det i et randomiseret nationalt forsøg (DBCG Natural) om patienter ≥60 år, der i henhold til retningslinjerne tilbydes PBI, har gavn af strålebehandlingen eller om denne helt kan udelades. Patienter bør som udgangspunkt tilbydes indgang i dette forsøg.

4. Boost efter lumpektomi anbefales til alle under 50 år på dato for diagnose samt til kvinder 50 år eller ældre, hvor der ikke er frie resektionsrande (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 2 RCT [1b] og en Cochrane meta-analyse [1a]

Det har i de fleste europæiske lande såvel som i USA tidligere været rutine at give et boost til tumorlejet udover adjuverende strålebehandling af residualt brystvæv efter lumpektomi ud fra rationalet om, at en øget stråledosis til området med størst tumorbyrde må formodes at reducere risikoen for lokalt recidiv.

Et fransk studie undersøgte om boost var nødvendigt for alle patienter (N=1024, T \leq 30 mm, FU median 3,3 år) behandlet med lumpektomi og strålebehandling med 50 Gy/20F til hele brystet og randomiseret til +/- boost på 10 Gy til tumorlejet. Kaplan Meyer 5-års-estimatet for lokalrecidiv var 3,6% med boost vs. 4,5% uden boost, og det blev ikke observeret store kosmetiske forskelle mellem de 2 arme(23) [1b].

Et større EORTC studie (N=5.318, T1-2N0-1, median FU 17,2 år) randomiserede efter 50 Gy/25F til hele brystet mellem intet eller et 16 Gy/8F boost til tumorlejet. Den kumulative incidens af lokalrecidiv efter 20 år var 12% (95% CI 9,8-14,4%) vs. 16,4% (99% CI 14,1-18,8%) til fordel for boost. Effekten af boost var mest udtalt for kvinder \leq 40 år med en 20 års risikoreduktion på 11,6%. Risikoreduktionen 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 5,2% (99% CI 3,6-6,4%) efter 20 år med boost vs. 1,8% (99% CI 1,1-2,5%) uden boost. Der var ikke forskel mellem grupperne hvad angår hyppigheden af fjernmetastaser, brystkræft-relateret død og død af alle årsager(24,25). I samme studie blev også patienter, hvis tumorleje ikke havde frie rande, randomiseret mellem boost på 10 vs 26 Gy (N=251, planlagt 600 inkluderet). Der var ingen signifikant forskel på lokal kontrol eller overlevelse med en høj boostdosis vs. en lav boostdosis (HR=0,97; 95% CI 0,59-1,5), til gengæld var svær fibrose hyppigere hos patienter behandlet med en høj boostdosis(26) [1b].

I en Cochrane meta-analyse (N=8.325, 5 studier) var lokal kontrol bedre for kvinder, der modtog boost vs. ingen boost (HR 0,64; 95% CI 0,55-0,75, 5 studier, lav evidens kvalitet). Der var ingen forskel i total overlevelse (HR 1,04; 95% CI 0,94-1,12, 2 studier, moderat evidens kvalitet) og sygdomsfri overlevelse (HR 0,94; 95% CI 0,87-1,02, 3 studier, lav evidens kvalitet). Senfølger i form af brysttilbagetrækning (brystfibrose) var ens med og uden boost (middelforskel 0,38; 95% CI 0,18-0,93, 2 studier, meget lav evidens kvalitet). Kosmese vurderet ved et panel var bedre uden boost (OR 1,41, 95% CI 1,07-1,85, 2 studier, lav evidens kvalitet) og vurderet af læge ens med og uden boost (OR 1,58, 95% CI 0,93-2,69, 2 studier, meget lav evidens kvalitet). Der var ingen data for tidlig toxicitet, livskvalitet og udgifter(27) [1a].

Patientværdier og – præferencer

Grundet den øgede risiko for svær fibrose efter boost er der lagt vægt på, at effekten af boost er større for yngre patienter.

Rationale

Med hensyn til risiko for fibrose skal der lægges vægt på at det primære mål med behandlingen er at give patienten den optimale overlevelse og at dette tilsidesætter hensyntagen til kosmetiske outcomes.

Bemærkninger og overvejelser

Størstedelen af ovenstående studier er baseret på normofraktioneret strålebehandling hvor standardbehandling i dag er moderat hypofraktionering.

Dosis ved adjuverende strålebehandling

5. Ved postoperativ strålebehandling er den anbefalede dosis moderat hypofraktioneret strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 5 RCTs [1b].

I Danmark og det meste af den øvrige verden har standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter brystbevarende operation traditionelt været 45-50 Gy givet i daglige fraktioner á 2 Gy (= normofraktionering). Grundlaget for dette har været bekymring om brug af hypofraktionering. Tidlige erfaringer fra DBCG med hypofraktionering (> 3 Gy pr. fraktion) efter mastektomi viste betydeligt forøgede senkomplikationer (fibrose i bløddele og lunger, telangiectasier i huden, øget risiko for lymfødem, nedsat skulderbevægelighed og costafrakture)(28). Et canadisk studie viste yderligere en øget hjertedødelighed hos patienter med venstresidige tumorer behandlet med fraktions-doser > 2,5 Gy (29). Anbefalingen fra DBCG har derfor tidligere været at anvende konventionel fraktionering efter mastektomi såvel som efter lumpektomi [1b].

På grund af begrænset strålekapacitet til et stadigt stigende antal kvinder med tidlig brystkræft var der grund til at undersøge brug af hypofraktioneret strålebehandling efter lumpektomi (30–33). Rationalet er, at sensitiviteten af brystkræftceller overfor fraktioneringsstørrelsen, dvs dosis pr fraktion, ligner den for det sent-reagerende normalvæv. Dermed bliver korte og intensive regimer med relativt få fraktioner lige så effektive som det tidligere standard-regime med 50 Gy/25F, uden at der ses en tilsvarende øget morbiditet. I et canadiske studie (N=1.234, T1-3N0, median FU 12 år, ingen boost) blev patienter randomiseret til konventionel strålebehandling (50 Gy/25 F) versus hypofraktioneret strålebehandling (42,5 Gy/16 F) (31). Der var ingen signifikant forskel på 10-års lokalrecidiv frekvens eller overlevelse mellem de to behandlingsarme, og det kosmetiske resultat var ligeværdigt mellem grupperne. En subgruppeanalyse viste dog en 3 gange øget risiko for lokalt recidiv blandt de hypofraktionerede i forhold til normofraktionerede kvinder ved en grad 3 tumor (HR 3,08; 95% CI 1,22-7,76).

De britiske START undersøgelser inkluderede 4.451 lumpektomerede kvinder med tidlig brystkræft (T1-3N0-1). I START A (N= 2.236, median FU 5,1 år) blev randomiseret mellem konventionel strålebehandling (50 Gy/25 F) og hypofraktionering med 39 Gy/13 F eller 41.6 Gy/13 F - alle over 5 uger. I START B (N=2.215, median FU 9,9 år) blev randomiseret mellem 50 Gy/25 F og 40 Gy/15 F. I begge studier fandtes ingen forskel på lokalrecidiv frekvensen i de forskellige behandlingsarme, og der blev ikke fundet signifikant øget risiko for senfølger (fibrose, telangektasier og brystødem) med den hypofraktionerede behandling. Der er ikke rapporteret problemer med hjerte- eller lungetoksicitet (32–34)[1b].

I DBCG HYPO studiet (N= 1.854, T1-2N0/1(mi), boost tilladt, median FU 7,3 år) blev kvinder > 40 år randomiseret mellem 50 Gy/25 fraktioner og 40 Gy/15 fraktioner. Der var ingen forskel i lokalrecidiv

frekvensen, og 3-års raten af fasthed i brystet var 11,8% i 50 Gy-armen vs. 9,0% i 40 Gy-armen, hverken systemisk behandling eller boost øgede risikoen. Anden toxicitet (teleangiektasier, dyspigmentering, udseende af operationsar, lymfødem, smerter) samt patienttilfredshed med brystets udseende var enten den samme eller i favør af 40 Gy sammenlignet med 50 Gy. Der var ingen forskel på lokal recidiv frekvens eller overlevelse (30) [1b].

På baggrund af ovennævnte studier valgte man i England og Holland ud fra kapacitetsmæssige hensyn at ekstrapolere resultaterne fra patienter, der udelukkende blev strålebehandlet på brystet, til patienter, som skulle have bestråling af både bryst/brystvæg og lymfeknuderregioner. Dog repræsenterer patienter, der fik lokoregional strålebehandling kun 7% af de i alt >7.000 patienter (ovenfor nævnte studier). DBCGs SKAGEN I-studie randomiserede mellem 50 Gy/25 F og 40 Gy/15 F til patienter med lymfeknudepositiv sygdom, uagtet lumpektomi (+/- simultant integreret boost) eller mastektomi, ligesom alle typer systemisk behandling blev accepteret. Primære endepunkt var ipsilateral armlymfødem, mens alle andre strålerelaterede morbiditeter samt recidivmønster var sekundære endepunkter. I forbindelse med ESTRO 2022 blev data fra studiet præsenteret efter i alt 1.012 patienter havde været fulgt i 3 år mht. det primære endepunkt. Baseret på første analyse af ikke-oprensede data fandtes en lavere end forventet risiko for armlymfødem i hele kohorten, og især var ikke nogen øget forekomst efter hypofraktionering. Der var ikke nogen indikation på, at 40 Gy/15F øgede risikoen for recidiv lokalt, regionalt eller for fjermetastaser (35) [1b].

Baseret på data fra START studierne har man efterfølgende retrospektivt estimeret brystkræftcellers følsomheden for fraktionering, og med et α/β estimat på 3,5 Gy er den maximale øvre grænse for hypofraktionering muligvis endnu ikke fundet. Dette er undersøgt yderligere i de britiske FAST og FAST-Forward studier. I FAST (N=915, T1-2N0, median FU 10 år) blev kvinder > 40 år randomiseret til 50 Gy/25 F versus 30 Gy/5 F eller 28,5 Gy/5F. Normalvævstoxicitet var højere med 30 Gy/5F, men ens for 50 Gy/25 F og 28,5G/5 F (36) [1b]. I FAST-Forward (N=4.096, T1-3N0-1, median FU 71,5 mdr) blev randomiseret mellem 40 Gy/15 F, 27Gy/5 F og 26 Gy/5 F. Primære endepunkt var ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) og sammenlignet med 40 Gy/15 F var HR 0,86 (95% CI, 0,51-1,44) med 27 Gy/5 F og 0,67 (95%CI 0,38-1,16) med 26 Gy/5 F. Lægelig morbiditetsvurdering havde sammenlignet med 40 Gy/15 F en OR på 1,55 (95% CI 1,32-1,83, p<0,0001) med 27Gy/5 F og 1,12 (95% CI 0,94-1,34, p=0,20) med 26 Gy/5 F. Fotografisk vurdering af brystudseende dokumenterede en højere normalvævstoxicitet med 27 Gy/5 F vs. 40 Gy/15 F, men ikke for 26 Gy/5 F vs. 40 Gy/15 F (37) [1b].

Baseret på internationale data sammenholdt med resultater fra DBCGs egne studier anbefales det, at alle patienter med tidlig brystkræft modtager postoperativ strålebehandling med 40 Gy/15 F over 3 uger med ekstern strålebehandling [1b].

Ved yderligere hypofraktionering er det terapeutiske interval meget smalt, idet regimer på 5 fraktioner (givet over 1 uge) med en forskel på blot 0,2 Gy/F medfører en øget normalvævstoxicitet, hvilket der også historisk er klinisk erfaring for (38). Yderligere hypofraktionering anbefales derfor ikke udenfor protokollert behandling.

Patientværdier og – præferencer

Patienter med indikation for strålebehandling får 3 ugers behandling, hvilket afkorter behandlingslængden med 2 uger i forhold til tidligere. Det vurderes at de fleste patienter ønsker dette.

Rationale

I ovenstående studier opnås samme lokalkontrol ved 40 Gy/15 F sammenlignet med 50Gy/ 25 F samtidig med, at der ses færre senfølger med den korte behandling.

6. Den anbefalede dosis for sekventielt boost er som følger (A):

- **40 år eller yngre: 16 Gy/8 fraktioner**
- **41- 49 år: 10 Gy/5 fraktioner**
- **Ikke frie resektionsrande: 16 Gy/8 fraktioner uanset alder**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen baseres på et stort EORCT-studie samt data fra DBCGs 82b&c og 89 studier [1b].

I DBCG 82 og 89 studierne (15,16) blev givet boost på 10 Gy/5 F efter radikal operation til alle kvinder. I det i anbefaling 5 nævnte EORTC-studie var boostdosis dog 16 Gy/8 F til alle <50 år (25) [1b].

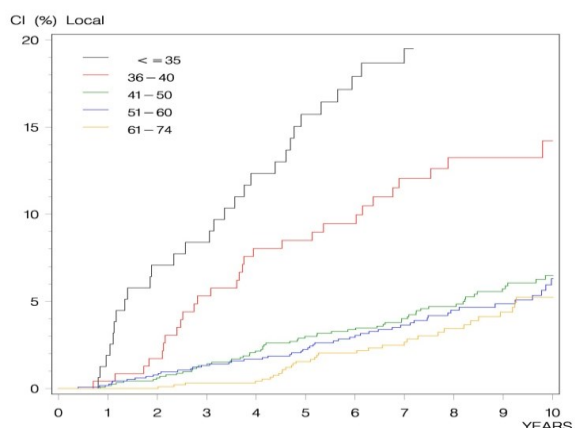
I en opgørelse over hyppigheden af lokalrecidiver i DBCG 89-studiet (N=3.758) var der særligt blandt de unge <40 år en høj frekvens af lokalrecidiv (se figur 1), hvorimod de 41-50-årige havde en sammenlignelig frekvens med de > 50-årige ved et boost på 10 Gy/5 F. Det blev derfor besluttet at anbefale et boost på 16 Gy/8 F til kvinder 40 år eller yngre, og på 10 Gy/5 F for kvinder 41-49 år, på dato for diagnose [4].

Derudover anbefales boost til patienter, hvor der ikke er frie resektionsrande fra såvel invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorft LCIS. Ved snæver resektionsmargin superficielt eller til bundfascie er der ikke indikation for boost, hvis fascierne er medtaget ved operationen. Er der derimod gennemvækst af fascie og snæver resektionsmargin bør der suppleres med boost svarende til 16 Gy/8 F [1b].

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at mindske risikoen for lokalrecidiv for de yngste patienter.

Figur 1: Lokalkontrol for aldersgrupper over tid i DBCG 89B (upublicerede data)



Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på at mindske risikoen for lokalrecidiv for de yngste patienter og færrest mulige senfølger.

Bemærkninger og overvejelser

I dag accepteres "not on ink" af brystkirurgerne som frie resektionsrande, hvorimod DBCGs RT udvalg har opretholdt definition af frie rande som ≥ 2 mm. Efter operation, hvor margin alene er defineret som 'not on ink', vil dette hos kvinder ≥ 50 år udløse et boost på 16 Gy ved strålebehandling.

7. Den anbefalede dosis ved simultant integreret boost afhænger af den øvrige strålebehandling og patientens alder jvf. anbefaling 7 og er som følger (D):

- 40 Gy/ 15 fraktioner + 10 Gy/ 5 fraktioner: 45,75 Gy / 40 Gy / 15 fraktioner
- 40 Gy/ 15 fraktioner + 16 Gy/ 8 fraktioner: 52,2 Gy / 42,3 Gy / 18 fraktioner

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling baseres på 2 RCT [1b].

Traditionelt har man givet boost sekventielt, det vil sige enten før eller – oftest – efter strålebehandling af hele brystet med en øget behandlingslængde til følge. Ved simultant integreret boost (SIB) gives boostdosis samtidig med den øvrige strålebehandling, hvorved dosis pr fraktion i høj-risikoområdet øges.

Der findes data fra 2 RCT vedrørende effektivitet og morbiditet af SIB vs. sekventielt boost:

Det største studie er det engelske IMPORT HIGH (N= 2.617, pT1-3pN0-pN3a), hvor der blev randomiseret mellem 40 Gy/15 F til helbryst med 16 Gy/8 F som sekventielt boost til tumorlejet (40+16 Gy) versus 36 Gy/15 F til hele brystet med 40 Gy til delbrystvolumen og 48 Gy (dvs. en 36/40+48 Gy dosisgradient) eller 53 Gy (dvs. 36/40+53 Gy dosisgradient) til tumorlejet på 15 F som SIB. Det primære endepunkt var 5-års IBTR. Studiet lukkede i 2015 og de første resultater blev præsenteret på ESTRO 2021: Efter median 74 mdr var HR for 5-års IBTR overfor 40+16 Gy på 1,04 (95% CI 0,56-1,92) for 36/40+48 Gy og 1,76 (95% CI 1,02-3,04) for 36/40+53 Gy, og der var således non-inferioritet for 36/40+48 Gy ift 40+16 Gy. Morbiditeten var generelt lav og vurderet ens (39) [1b].

Det andet, mindre IMRT-C2 studie er fra Tyskland (N=502), hvor der blev randomiseret mellem 3DCRT-sekventielt boost med 50,4 Gy/28 F + 16 Gy/8 F vs. IMRT-SIB med 50,4/64,4 Gy/28 F. De primære endepunkter var lokalkontrol efter 2 og 5 år samt kosmese efter 6 uger og 2 år. Efter median 5,1 år blev demonstreret non-inferioritet med IMRT-SIB for både lokalkontrol (HR=0,602; 95% CI 0,123-2,452) og kosmese efter 6 uger og 2 år (forskell i medianscore hhv. 9,1% vs. 9,1% og 10,4% vs. 9,8%; 95% CI -0,317-0,107 %). Der var diskret bedre livskvalitetsscore efter SIB(40) [1b].

Forud for disse RCT har der været prospektive som retrospektive undersøgelser af gennemførlighed som sikkerhed af SIB ved moderat hypofraktionering (41–43) [1b, 2b].

SIB blev introduceret i Danmark som led i SKAGEN I-studiet i 2015 med følgende regimer for SIB:

Tabel 1: Oversigt over sammenhæng mellem dosisniveauer ved sekventielt og simultant integreret boost.

Sekventielt boost		Simultant integreret boost	
Standard-fraktionering	Boost-fraktionering	Standardfraktionering	SIB-fraktionering
50 Gy/25F	10 Gy/5F	50 Gy/25F	57 Gy/25F
	16 Gy/8F	51,52 Gy/28F	63 Gy/28F
40 Gy/15F	10 Gy/5F	40 Gy/15F	45,75 Gy/15F
	16 Gy/8F	42,3 Gy/18F	52,2 Gy/18F

De angivne 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.

Efter indførelsen af moderat hypofraktionering til alle patienter med tidlig brystkræft er den anbefalede boostdosis dermed [5]:

- 40 Gy/ 15 fraktioner + 10 Gy/ 5 fraktioner: 45,75 Gy / 40 Gy / 15 fraktioner
- 40 Gy/ 15 fraktioner + 16 Gy/ 8 fraktioner: 52,2 Gy / 42,3 Gy / 18 fraktioner

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at afkorte den samlede behandlingstidslængde.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at boost kan gives såvel sekventielt som simultant, blot skal man sikre at dette indberettes til DBCG's database for den enkelte patient.

Definition af targets og normalvæv

8. Target og risikoorganer indtegnes i henhold til konsensus fra European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling bygger på konsensusbeslutning [5].

Target ved postoperativ strålebehandling er residuale bryst eller thoraxvæg svarende til det fjernede brysts udbredning samt regionale lymfeknuder parasternalt, interpektoralt, periklavikulært og i aksillen ved lokoregional sygdom.

DBCGs RT udvalg har valgt at definere targets for lokoregional strålebehandling som beskrevet i ESTRO's konsensus for target indtegnning (44–46) [5]. Denne konsensus er meget inspireret af et DBCG arbejde med target definition (47) og derudover er der taget udgangspunkt i lokaliseringen af regionale recidiver blandt ca. 100 patienter behandlet i Århus(48). Overordnet er nomenklaturen for targets (gross tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV) og planning target volume (PTV)) og risikoorganer baseret på anbefalinger i ICRU 62 (49).

I området for lokoregional strålebehandling 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(50–54). Efter skift til ESTRO's konsensus for target indtegnning er der for de fleste patienter tale om en mindre reduktion i strålefelternes størrelse i forhold til tidligere.

Strålevoluminae skal nøje vurderes hos hver enkelt patient. Ved planlægningen af behandlingen skal man generelt tilstræbe, at de med * markerede voluminae herunder som minimum indtegnes. For detaljerede definitioner henvises til Tabel 2-3 og ESTRO guidelines (44–46) [5]:

GTV: GTV er 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 ikke radikal operation skal områder med efterladt tumorvæv defineres.

Targets i delbryst/det residuale bryst/thoraxvæggen:

CTVp_tumorbed*: Ved postoperativ strålebehandling omfatter dette volumen selve tumorlejet defineret ud fra synlig kavitet og eventuelle klips. Cikatricen er ikke inkluderet og operationskanalen som hovedregel heller ikke. Hvis der er usikkerhed om tumorlejts 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 og knogle (se Figur 2). CTVp_tumorbed ved standardbehandling består af følgende volumener under hensyntagen til kirurgisk teknik:

- Konventionel kirurgi:
 - o Ved klips (standard 4-8 stk.): Klips og synlig kavitet indtegnes, hertil lægges 5 mm.
 - o Ved manglende klips: Området under cikatricen (operationskanalen) i en afstand af 1 cm fra denne og ned til fascien. Ventralt er grænsen 5 mm under huden + synlig kavitet +1 cm margin.
- Onkoplastisk kirurgi:
 - o Ved klips (standard 4 i bund og 4 i top af lumpektomi-kaviteten): klips og synlig kavitet + 5 mm.
 - o Ved manglende klips: Kirurgen medvirker til identificering af lumpektomi-kaviteten +1 cm margin

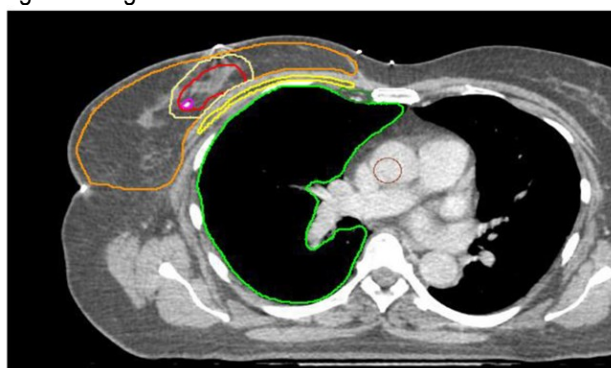
CTVp_partial*: Delbryst-CTVp skal være indeholdt i helbrystvolumen. Først defineres tumorlejet ved klips og synlig kavitet som beskrevet ovenfor. Der tillægges en margin på 1,5 cm som modificeres til CTVp_breast.

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 typisk maks. til sternalkanten. Lateralt/posteriort til de små aksillærkar og herefter vinkelret ind til thoraxvæg. Kranielt maksimalt til underkanten af sterno-klavikulærlæddet. Klips og tumorleje skal være inkluderet (Figur 2)

CTVp_chestwall (postmastektomi)*: Skal indeholde vævet svarende til regio mammaria 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.

Figur 2. Targetdefinition i mamma



CTVp_breast:	orange
Klips:	pink
Tumorlejet:	rød
CTVp_tumorbed:	khaki
CTVn_interpect:	gul

Targets i lymfeknudeområdet:

CTVn_IMN*: Skal indeholde de ipsilaterale parasternale lymfeknude-regioner i IC 1-3, IC 4 inkluderes jvf situationer i figur 5. CTVn_IMN defineres som 5 mm medio-lateralt for a. og v. thoracica interna. Dorsalt indtegnes til pleura, og ventralt til intercostalmuskulaturen.

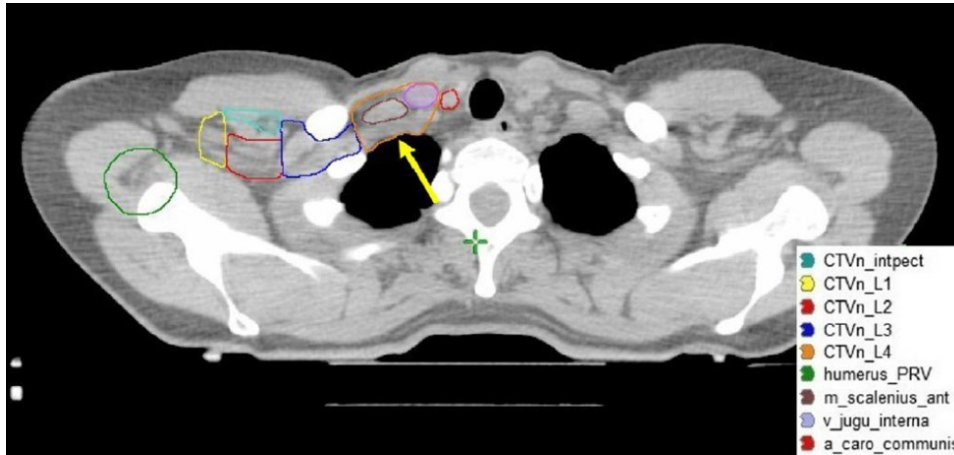
CTVn_L1, CTVn_L2, CTVn_L3, CTVn_L4*: De relevante lymfeknuder følger venerne i regio periklavicularis. Således skal inkluderes med 5 mm margin v. axillaris samt v. subclavia, mens v. jugularis interna inkluderes uden margin medially, så midlinjestrakturerne skånes for stråling. Volumen skal indeholde de ipsilaterale periklavikulære lymfeknuder (CTVn_L4) og aksil level II-III (CTVn_L2 og CTVn_L3) samt - for type A og D - level I (CTVn_L1). Hvis operationen har efterladt tumorvæv i aksillen, inkluderes det suspekterede område med relevant margin. Level I er beliggende lateralt for pectoralis minor, level II dorsalt for pectoralis minor og level III medially for pectoralis minor (Figur 3).

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. Kraniocaudalt indtegnes på de snit, hvor der også er indtegnet CTVn_L2

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

PTV: Se anbefaling 16 i denne retningslinje.

Figur 3. Eksempel på indtegning af CTVn



Tabel 2: Oversigt over guidelines for indtegning af aksilære og periklavikulære lymfeknuder

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_interpectoralis	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. sternocleidomastoideus og claviculas 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

Tabel 3: Oversigt over guidelines for indtegnning af parasternale lymfeknuder, interpektorale lymfeknuder, residuele mamma, og regio mammaria

Grænser	Mammaria interna IMN CTVn_IMN	Spatium interpectoralis CTVn_interpectoralis	Residuele mamma CTVp_breast	Thoraxvæggen regio mammaria CTVp_chestwall
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

Risikoorganer:

Risikoorganer (OARs) indtegnes i dosisplanlægningssystemet, så feltteknik og dosisoptimering kan afpasses herefter. Navngivning sker i overensstemmelse med Santanam *et al.* (55). Som udgangspunkt indtegnes alle risikoorganer, der er omfattet af strålefeltet, og hvortil, der stilles krav til dosis (se anbefaling 18):

Heart: Hjerterindtegningen er defineret med henblik på at opnå en klinisk relevant og konsistent struktur og er baseret på publikationer af Feng og Lorenzen (56,57). Hjerter inklusiv perikardie indtegnes i hele sin cirkumferens fra apex til lige caudalt for afgang af venstre a. pulmonalis. Kaudalt inkluderes perikardiet - også selvom ingen hjertemuskelatur er synlig (hermed sikres, at koronararterierne er inkluderet).

Lung_ipsilat, Lung_contralat: Kan visualiseres direkte på en CT-skanning (Figur 4).

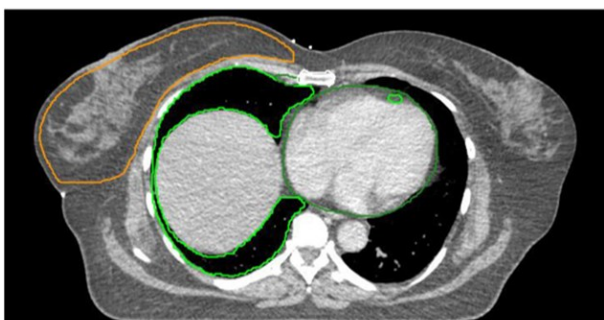
Breast_contralat: Skal indeholde corpus mamma og processus aksillaris og indtegnes på samme vis som CTVp_breast. Middeldosis skal holdes så lavt som muligt.

BrachialPlexus: På CT-skanningsnit fra vertebra C7 til TH1 er plexus brachialis beliggende mellem m. scalenius anterior og m. scalenius medius. Ud for vertebra TH2 danner plexus brachialis en veldefineret struktur posterior/lateralt for karrene. Sv.t. TH3-4 kan der ses en mindre struktur lige bag de store halskar (58).

SpinalCord: Medulla beliggende i canalis spinalis. Ved indtegning 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, hvorfor indtegningen kan udelades. 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/VMAT-teknik skal medulla ligeledes indtegnes (58).

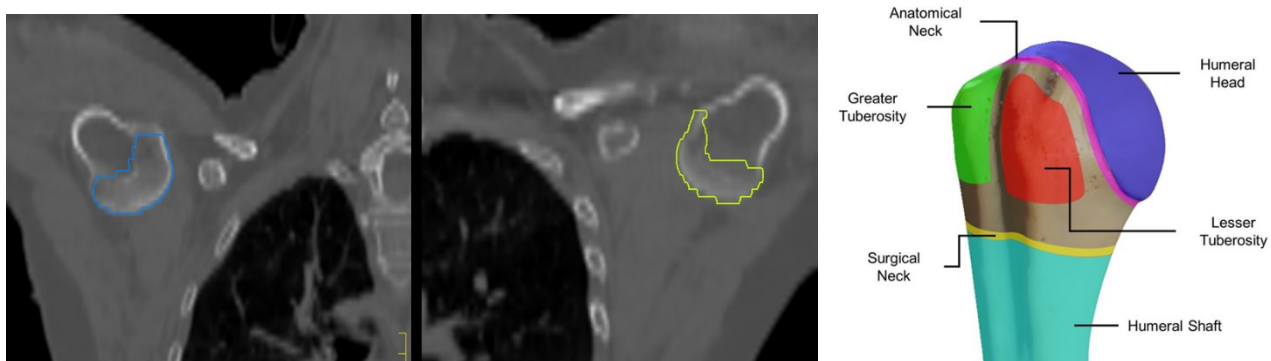
HumeralHead: Indtegnes på knoglevindue og afgrænses efter 'anatomical head' (Figur 5).

Figur 4. Indtegning af risikoorganer



Lung_ipsilat:	lysegrøn
Heart:	mørkegrøn
LADCA:	lysegrøn

Figur 5. Eksempler på indtegning af caput humeri



Patientværdier og –præferencer

Det vurderes at patienter ønsker ensartet behandling på tværs af landet.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for indtegning af targets og risikoorganerne sikres ensartet indtegning og optimal behandling på alle centre i Danmark.

9. Ved lokoregional sygdom tilpasses udstrækningen af lymfeknudestationer tumor karakteristika, N-stadiet og omfanget af det kirurgiske indgreb (+/- aksildissektion) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 3 RCTs samt DBCG IMN studiet [2b].

Risikoen for recidiv i aksillen afhænger af omfanget af aksildissektionen (ALND). I DBCG 82 perioden blev der kun fjernet få lymfeknuder (median 7), hvorimod der nu, ved fund af tumorpositive lymfeknuder, foretages en egentlig rømning af level I og II svarende til fjernelse af mindst 10 lymfeknuder. Det er veldokumenteret, at frekvensen og sværhedsgraden af arm-morbiditet (lymfødem, nedsat skulderbevægelighed) øges ved en kombination af omfattende kirurgi og strålebehandling (51–53).

Indtil 2015 var der ikke international ikke konsensus om, hvorvidt de parasternale lymfeknuder var target efter operation for brystkræft, fordi ingen studier havde kunnet dokumentere en gevinst af bestråling (59–61). Et randomiseret EORTC studie (N= 4.004, median FU 9,4 år) med patienter med mediale/centralt beliggende tumorer (N0/N1) samt alle andre med N+ sygdom kunne påvise en forskel til fordel for lymfeknudebestråling på 1,9% for brystkræftdød (HR 0,82; 95% CI 0,70-0,97) og på 1,6% på total overlevelse (HR 0,87; 95% CI 0,76-1,0) (62). En langtidsopfølgning efter median 15,7 år bekræftede resultaterne med en reduceret risiko på 2,6% for tilbagefald af brystkræft (HR=0,87; 95% CI 0,77-0,98) og på 3,8% for brystkræftdød (HR=0,81; 95% CI 0,7-0,94), men der var ingen signifikant effekt på total overlevelse (63) [1b].

Et canadisk studie (N=1.832, median FU 10,9 år) randomiserede N0 højrisiko patienter (tumor >5 cm, grad III, ER negativ, karinvasion og tumor >2 cm, hvor der var fjernet <10 lymfeknuder) samt N+ patienter til +/- lymfeknudebestråling inklusiv ipsilaterale parasternale lymfeknuder (IMN) efter lumpektomi og fandt en forskel til fordel for lymfeknudebestråling på 5% med hensyn til sygdomsspecifik overlevelse (HR 0,76, p=0,01). Der var ingen forskel i overlevelsen mellem grupperne (64) [1b].

DBCG IMN-studiet (N=3.011, alle pN+), hvor kvinder med venstresidige tumorer ikke modtog IMN RT mens kvinder med højresidige tumorer fik IMN RT, demonstrerede en fordel med IMN RT på 2,4% med hensyn til brystkræftdød (HR 0,85, p=0,03) og på 3,5% med hensyn til total overlevelse (HR = 0,83, p=0,006). Risikoen for isoleret regionalt recidiv blandt pN+ patienter efter lokoregional strålebehandling var under 1% med 9 års median opfølgning (65) [2b]. 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 (66).

I AMAROS studiet (N=4.806, heraf 1.425 cN0 med en/flere positiv SN, median FU 6,1 år) randomiseredes mellem ALND og axil RT. 5-års axil recidivraten var 0,43% (95% CI 0-0,92%) efter ALND og 1,19% (95% CI 0,31-2,08%) efter axilbestråling. Non-inferioritetstesten var under-powered pga det lave antal events (4 vs. 7 axilrecidiver). Der var signifikant mindre lymfødeme blandt patienter, som ikke blev aksilerømmet (67) [1b].

Baseret på ovennævnte anbefales følgende:

Axillens level I inkluderes ikke i target, hvis der er udført en mikroskopisk radikal aksildissektion af level I og II. Axillens level I inkluderes i target når:

- der ikke er udført ALND, og der er påvist makrometastase ved SN diagnostik
- der er udført ALND, er påvist makrometastase og fjernet <10 axillære lymfeknuder
- der er udført ALND og påvist massiv tumorinfiltration, defineret som ≥ 6 makrometastaser eller $\geq 50\%$ involverede lymfeknuder

IMN inkluderes som udgangspunkt i target ned til IC3

IMN skal udvides til IC4 når

- tumor er beliggende i nedre mediale kvadrant
- der er inflammatorisk brystkræft

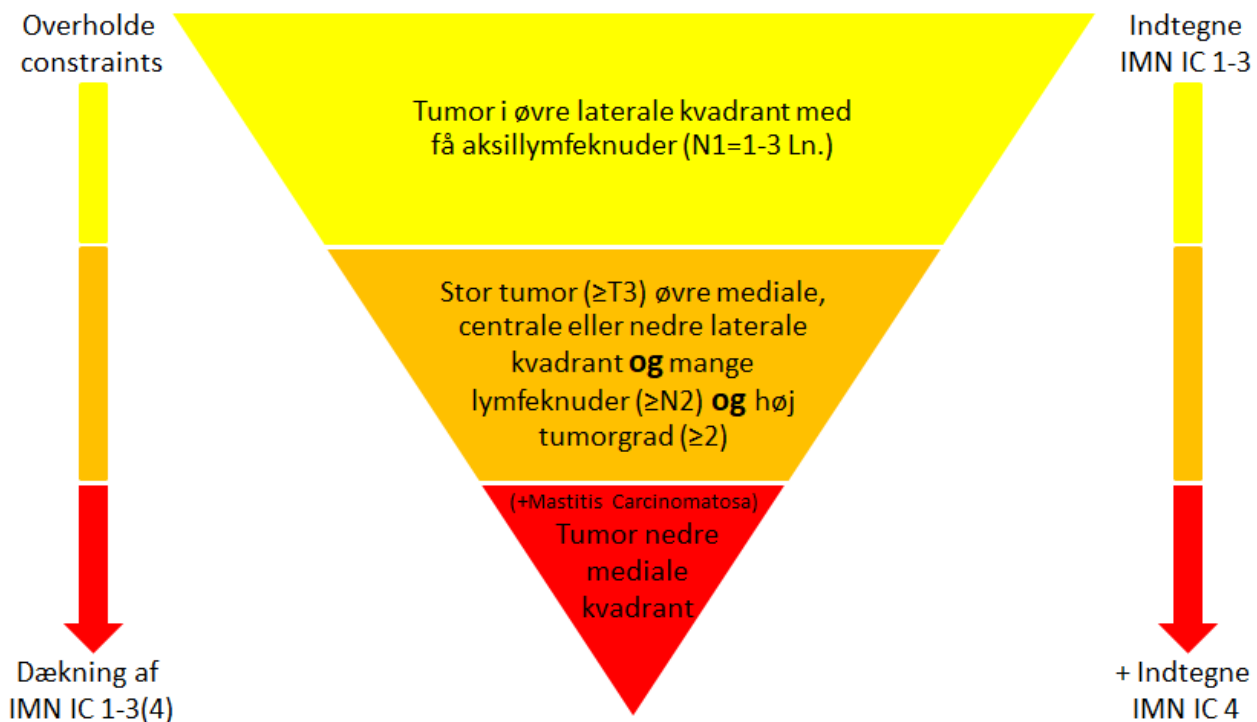
IMN kan udvides til IC4 ved udvalgte høj-risiko patienter, hvor høj-risiko er defineret som

- stor tumor ($\geq T3$) i øvre mediale, centrale eller nedre laterale kvadrant **og**
- mange lymfeknuder ($\geq N2$) **og**
- høj tumorgrad (≥ 2)

Prioritering illustreres i Figur 5 ud fra risiko for lymfedrænage til IMN(68) [2b].

Figur 6. Prioritering af IMN og medinddragelse af IMN IC4

Prioritering af IMN og medinddragelse af IMN IC4



Med i overvejelserne om dækning af IMN IC 1-3(4) medtages også comorbiditet og rygerstatus!
Gul = IC4 medtages aldrig, **Orange** = IC4 medtages i udvalgte tilfælde, **Rød** = IC4 bør medtages

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at mindske risikoen for lokoregionalt recidiv ved lymfeknude positiv sygdom samt øge den totale overlevelse hos patienter med høj risiko for recidiv. Der kan være tilfælde, hvor dosis til risikoorganer ikke kan overholdes, hvis target skal dækkes. Her kan et kompromis være nødvendigt og den enkelte case må vurderes ud fra sygdomsbyrde og patients komorbiditet. Patienten kan inddrages dele af i beslutningsprocessen.

Rationale

Der er i anbefalingen lagt vægt på, at target tilpasses sygdomsstadiet. Inklusion af IMN giver højere hjertedosis, særligt ved venstresidig brystkræft, men da gevinsten overstiger risiko for hjertetoxicitet hos patienter med høj risiko for tilbagefald, er der lagt vægt på at IMN så vidt muligt skal inkluderes i strålefeltet.

Bemærkninger og overvejelser

Der bør være særligt fokus på patienter med tidligere hjertesygdom, som har særlig høj risiko for stråleinduceret kardiomyopati. I tilfælde af, at hjerte- eller lungedosis ikke kan overholdes, bør patienten vurderes med henblik på deltagelse i DBCGs proton studie (Skagen II) jvf anbefaling 20.

10. Det anbefales, at den postoperative strålebehandling klassificeres i syv standardtyper, A-G, på baggrund af lokalisation og det kliniske targetvolumen (CTV) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger alene på konsensusbeslutning i DBCG [5].

Der skelnes mellem nedenstående behandlingstyper afhængigt af CTV:

Mastektomerede patienter:

- Type A: Regio mamma, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, IV, interpectoralt og parasternalt (IMN).
- Type B: Regio mamma, samsidige lymfeknuder i level II, III, IV, interpectoralt og parasternalt (IMN).
- Type C: Regio mamma.

For udvalgte mastektomerede patienter inkluderer target også cicatricen (se anbefaling 13).

Lumpektomerede patienter:

- Type D: Residuale mamma, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, IV, interpectoralt og parasternalt (IMN).
- Type E: Residuale mamma, samsidige lymfeknuder i level II, III, IV, interpectoralt og parasternalt (IMN).
- Type F: Residuale mamma.
- Type G: Partielle mamma.

Patientværdier og – præferencer

Klassifikationen skal sikre en ensartet behandling af brystkræftpatienter i Danmark.

Rationale

Opdelingen er baseret på lokalisation og definition af CTV.

Planlægning og levering af strålebehandling

11. Det anbefales, at den postoperative strålebehandling baseres på CT-skanning med maksimal snittykkelse på 3 mm uden IV-kontrast, med patient i rygleje og ipsilaterale arm over hovedet (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling bygger på årelang klinisk erfaring samt danske og internationale dosisplanlægningsstudier og guidelines til indtegnning [5].

Ved CT-skanningen fikseres patienten i rygleje så vidt muligt med enten begge arme symmetrisk over hovedet eller kontralaterale arm ned langs siden. Patienten lejres med hovedet lige ud og hagen løftet lidt eller med hovedet drejet ca. 15° mod den raske side. Det tilstræbes at undgå boluseffekt af hudfolder i samsidige supraklavikulære region.

Ved skanningen tilstræbes, at hele den raske side så vidt muligt inkluderes i billedet af hensyn til komplet indtegning og dosisberegning. Skanning foretages fra midtcervikalt til mindst 4 cm kaudalt for regio mamma/mamma og inklusive hele samsidige lunge. Der skal skannes med maksimalt 3 mm snittykkelse.

Patientværdier og – præferencer

Det prioriteres, at lejringen er relativt enkel og kan tilpasses den enkelte patient og dennes eventuelle begrænsninger i mobilitet.

Rationale

Reproducerbar lejring ved skanning er vigtigt for hele strålebehandlingsforløbet. Lejring skal sikre, at guidelines for indtegning kan anvendes. Indtegning af små strukturer som lymfeknudeområdet skal foretages på tilstrækkelig højt opløst billedmateriale.

12. Der anbefales opmærkning af residualbrystet eller det tidligere brysts placering og af cicatrice ved anvendelse af bolus (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen baseres på konsensusbeslutning [5]

Forud for CT-skanningen anbefales, at der foretages opmærkning af residualbrystets placering (lumpektomi) eller af det tidligere brysts placering (mastektomi) og cicatricen som vejledning til indtegning af target [5]. For sidstnævnte patientgruppe foretages opmærkningen med begge arme i samme position. Opmærkningen foretages med kobbertråd eller lignende, der kan ses på CT-skanningen.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Indtegning forbedres når denne er guidet af markering af brystets (tidligere) placering.

13. Der anbefales daglig bolus ved indvækst i huden samt ved inflammatorisk brystkræft (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling baseres på konsensusbeslutning [5].

Da lokalrecidivraten efter mastektomi er lav (<3%), og bolus medfører øget hudtoxicitet, besluttede DBCG's radioterapiudvalg i 2017, at der ikke skal anvendes bolus til mastektomerede patienter, der modtager postoperativ strålebehandling efter T1-2 sygdom (tumorstørrelse ≤ 5 cm). Ved T4 sygdom skal der pålægges bolus. Dette er i tråd med et større review om gavn af bolus versus hudtoksitet ved mastektomibestråling (69) [5].

Ved indikation for bolus ved postmastektomistrålebehandling, skal bolus så vidt muligt skannes med. Bolus skal have en tykkelse på 3-5 mm og skal tilpasses tumors lokalisation og det kirurgiske indgreb.

Patientværdier og – præferencer

Brug af bolus giver øget toxicitet i huden, men da huden netop er target ved T4 tumores er det vurderet nødvendigt.

Rationale

Anbefalingen er en afvejning mellem at sikre tilstrækkelig dosis i huden og undgå senfølger.

14. Respirationstilpasset strålebehandling (gating) anbefales ved venstresidig helbryst samt ved lokoregional strålebehandling (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på studier, der rapporterer stråledoser til hjerte og lunge med forskellige strålebehandlingsteknikker med og uden anvendelse af gating [1b-4].

Begrebet respirationstilpasset strålebehandling dækker over alle strålebehandlingsteknikker, hvor åndedrættet udnyttes til at styre patientens strålebehandling. Formålet med teknikken er at opnå en bedre dækning af target samt at minimere dosis til risikoorganer (hjerte og lunge).

Moderne CT-planlægning med tangentiell feltteknik og høj fotonenergi giver mulighed for at modificere eksponering af hjertet (70,71). Især dybe tangentielle felter kan dog stadig afsætte høje stråledoser i den mest anteriore del af hjertet, 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 (72). Teknikken varierer fra simple metoder med frivillig, non-monitoreret, holdt dyb inspiration til avancerede metoder med kontrolleret respiration via kompleks hardware (73–77). Teknikken kræver ekstra personale- og apparatressourcer, hvilket nødvendiggør en relevant patientsektion, men teknikken har høj patient-compliance og reproducerbarhed (78) [1b]. Respirationstilpasset behandling kan forbedre targetdækning, inklusive dækning af IMN, samtidig med at dosis til hjerte og lunge holdes lav (79–82) [2b-4].

Alle centre i Danmark tilbyder respirationsvejledt strålebehandling

Den typisk anvendte gatingteknik ved strålebehandling af brystkræft i Danmark 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. Inspirationsniveauet skal svare til ca. 70-80 % af maksimalt opnåeligt holdt åndedræt.

Der findes forskellige systemer, som bruges til respirationstilpasset strålebehandling. Systemer til DIBH kan deles op i to grupper:

- Systemer, som bruger et eksternt surrogatsignal til at måle respirationen. Det kan f.eks. være en optisk markør sat på patientens thorax eller optisk måling af thoraxoverfladen. Sidstnævnte princip anvendes i Surface Guided Radiation Therapy (SGRT).
- Systemer, som måler respirationflow, mens patienten trækker vejret igennem et mundstykke.

Kvalitetssikring af teknikken indebærer, at den leverede dosis er uafhængigt af, om acceleratoren opererer vha. patientens respiration eller ej. Ved gating anbefales daglig IGRT, da patienter kan ændre deres respirationsmønster i behandlingsforløbet.

Patientværdier og – præferencer

Gating er en veletableret teknik i Danmark med høj patient-compliance. Teknikken hjælper til at sikre god targetdækning samtidig med, at dosis til normalvæv som lunge og hjerte minimeres.

Rationale

Gating anbefales til patienter, som enten er opererede for venstresidige tumorer eller skal have lokoregional strålebehandling. Det samme gælder for patienter med kendt svækket hjerte- eller lungefunktion.

Tilsvarende tilbydes også gating til patienter med bilateral brystkræft, da disse patienter typisk får en større del af det samlede lungevolumen bestrålet end patienter med unilateral brystkræft.

15. Der anbefales som standard 3D-konform planlægning med tangentiell fotonbestråling af bryst/brystvæg. Et evt. periklav-/aksilområde behandles med anteriore/evt. posteriore felter (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på studier, der rapporterer opsætnings- og indtegningsusikkerhed [4].

Det anbefales, at standardbehandling er fotonbehandling med tangentiell bestråling af bryst/brystvæg med tangentielle felter med divergensfri bagkant(83,84). Der anvendes skinflash for at tage hensyn til en eventuel hævelse af brystet/brystvæggen under behandlingen samt til daglig opsætningsusikkerhed. Der bør tages hensyn til lejeabsorption.

Skal periklav-/aksilområder medbestråles, anbefales halfbeam-teknik med ét isocenter, og området dækkes med et anteriort felt, der typisk er vinklet 10-15 grader mod rask side. Efter behov suppleres med posterioirt felt. Den longitudinelle placering af sammenstyknungen mellem periklavfeltet og de tangentielle felter vælges under hensyntagen til, at dosis til lunge og kontralaterale side minimeres.

Opsætnings- og indtegningsusikkerhed inddrages i form af et Planning Target Volume (PTV). Dette genereres ved at lægge en margin til CTV, der skal tage højde for Intern Margin (IM) og Set-up Margin (SM), som kan variere med feltlokalisering og patientfiksering. For CTV i mamma-/ thoraxvæg-/IMN-området udgør IM ved thorakalt fikserede og ryglejrede patienter med roligt åndedræt 1-4 mm anteroposteriort (71) og 1-3 mm i beam's eye view (85). IM for CTV i periklav/aksil-området er ubetydelig. Derimod udgør IM for hjertet og lungebasis 10-25 mm kranio-kaudalt (86) [4]. En typisk CTV til PTV-margin er 5 mm men vil afhænge af både fikserings- og billedvejledningsstrategi. Alle PTV'er begrænses til 5 mm ift. huden, for at den kliniske evaluering af PTV-dækning ikke påvirkes af upræcise build-up-effekter i dosisberegningen. Dækning i dette område sikres af førnævnte skinflash.

Alle specificerede doser relaterer til CTV, og homogen dosis tilstræbes. Hvis planen inkluderer separat boost, skal dosisfordelingen vurderes på baggrund af sumplanen.

Patientværdier og – præferencer

Den anbefalede planlægningsstrategi er bygget på årtiers klinisk praksis og er erfaringsvis med lav og kendt bivirkningsprofil med henblik på at minimere dosis til hjerte og lunge.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for behandlingsteknik og dosisberegning sikres ensartet og erfaringsbaseret behandling i Danmark.

16. Ved boost anbefales videst muligt brug af simultant integreret boost (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling baseres på konsensusbeslutning [5]

Boost kan gives med enten fotoner eller elektroner. Førstnævnte giver mulighed for simultant integreret boost (SIB), hvorved felter ofte kan gøres lidt mindre end ved sekventielt boost, da boost gives i et 'dose bath' fra den primære behandling, samtidig med, at behandlingsforløbet afkortes. Feltvinkler kan afvige fra vinkler i den primære behandling [5].

Ved SIB skal det gennem dagligt IGRT (se anbefaling 20) sikres, at boostområdet er dækket som tilsigtet. I modsat fald kan sekventielt boost være en bedre løsning.

Patientværdier og – præferencer

Under forudsætning af, at præcist match sikres ved de daglige behandlinger også for boost-området, er patienterne bedst tjent med så få fremmøder som muligt.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for behandlingsteknik og dosisberegning sikres ensartet og erfaringsbaseret behandling i Danmark.

17. Det anbefales, at stråleplaner overholder de i Tabel 4 og 5 angivne dosiskrav og prioriteringer (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på erfaringer med sygdomskontrol og bivirkninger, observeret i DBCG's protokoller [2b].

Udgangspunktet for nedenstående dosiskrav er ordineret dosis for de tilhørende CTVer. For n-target antages dosisniveauet at være som for det primære CTVp_breast eller CTVp_chestwall. Ved anvendelse af SIB- eller sekventielt boostregime vælges dosiskrav svarende til basisfraktioneringen. Ved sekventielt boost vurderes dosiskrav via sumplanen. For risikoorganer (organs at risk, OAR) er dosis angivet absolut (undtagen plexus brachialis, hvor dosis angives ift. ordination (se nedenfor)). Dosis til ikke-indtegnede OAR bør altid vurderes via isodosisniveauer på CT.

For hjertet har flere studier vist, at der er en forøget risiko for hjertesygdom efter strålebehandling (54,87–90) [2a-3b]. Denne er muligvis større for yngre (<45 år) patienter (89) [3b]. Dosiskrav for hjertet i form af V17Gy og V35Gy har primært en historisk berettigelse, der dog underbygges af, at kravene indgår i de nye, store DBCG studier (21,30,35,91).

For lungen medfører strålebehandling forøget risiko for stråleinduceret lungecancer (92,93) og pneumonitis (92,94). En maksimal middeldosis på 18 Gy ved medstråling af regionale lymfeknuder er vist at svare til en risiko for pneumonitis på <5%(94). I DBCG HYPO-studiet var det muligt at overholde en middeldosis på 10 Gy ved bestråling af residuale mamma alene for 98% af patienterne. Lungens V17Gy-krav (svarende til V20Gy ved normofraktionering) er beskrevet i et svensk studie (94).

Særligt for unge (<40 år) patienter er der påvist en forøget risiko for stråleinduceret brystkræft i det kontralaterale bryst(95).

Plexus brachialis er ifølge litteraturen fraktioneringsfølsom og bør ikke få over 2 Gy pr fraktion (96,97), især ikke, hvis patienten samtidig får kemoterapi. En total dosis på 60 Gy giver 5% risiko på 5 år for læsion. Erfaringen fra DBCGs RT Udvalg er, at holdes dosis under 53,5 Gy på 25 fraktioner i periklavområdet (107% hotspot), er det ikke forbundet med væsentlig risiko for komplikationer med de nuværende planlægningsteknikker. I litteraturen angives α/β for plexus brachialis til ≈ 2 Gy. Ved omregning fås tolereret EQD2 til 55,4 Gy. Med en konservativ α/β på 1 Gy fås for 40 Gy/15 F, at 107% dosis (42,8 Gy) svarer til 55 Gy EQD2. Højere dosis pr fraktion til plexus brachialis, f.eks. som følge af SIB, frarådes. Løsningen kan her være skift til sekventielt boost.

Dosiskravet til medulla spinalis er baseret på eksisterende guidelines samt resultater fra QUANTEC(98), hvor 45 Gy EQD2 anses for sikkert med en risiko for grad 2 eller højere myelitis på 0,03% for den cervikale del af medulla og anslået lavere for den thorakale del. 45 Gy på 25 fraktioner svarer til 38 Gy på 15 fraktioner med en α/β på 0,87 Gy. For enkelthedens skyld vælges 38 Gy som grænse for både hypo- og normo-fraktionering med en tilstræbt maksimal dosis på 10 Gy, da dette erfaringsmæssigt er opnåeligt, hvis ikke CTVn_L4 ligger nær spinalkanalen.

Som noget nyt er der angivet dosisniveauer for middeldoser baseret på 80%- og 95%-percentiler fra hypofraktioneret planlægning i HYPO- og SKAGEN I-studierne for ipsilaterale- og kontralaterale lunge, kontralaterale bryst og hjerte (upublicerede data).

Table 4. Dosiskriterier for CTV'er og risikoorganer ved dosisplanlægning af type C, F og G

Prioritet	Struktur	Type C/F/G	80%-percentil*	95%-percentil*
1	SpinalCord $D_{\max} \leq 10$ Gy tilstræbes	$D_{\max} \leq 38$ Gy	-	-
1	BrachialPlexus	$D_{\max} < 107\%$	-	-
2	CTVp_tumourbed Er området ikke indtegnet, skal der visuelt være god inddækning omkring klips/tumorleje.	$V_{95\%boost} \geq 98\%$ $V_{107\%boost} \leq 1 \text{ cm}^3$	-	
3	Heart	$V_{35Gy} \leq 1\%$ $V_{17Gy} \leq 5\%$	Venstresidig behandling: $D_{\text{mean}} \leq 1,5$ Gy Højresidig behandling: $D_{\text{mean}} \leq 1$ Gy	Venstresidig behandling: $D_{\text{mean}} \leq 2,5$ Gy Højresidig behandling: $D_{\text{mean}} \leq 1$ Gy
4	Lung_ipsilat	$V_{17Gy} \leq 25\%$	$D_{\text{mean}} \leq 8$ Gy	$D_{\text{mean}} \leq 9,5$ Gy
5	CTVp_partial/breast/chestwall For lobulære carcinomer bør hele CTVp_breast/chestwall prioriteres højt	$V_{95\%} \geq 98\%$ $98\% \leq D_{\text{median}} \leq 102\%$	-	-
6	Breast_contralat	Strålefeltet bør gå maks. 5 cm over midtlinje (ved kvinder <40 år skal dosis overvejes særligt)	$D_{\text{mean}} \leq 1$ Gy	$D_{\text{mean}} \leq 2,5$ Gy
7	Lung_contralat		$D_{\text{mean}} \leq 0,5$ Gy*	$D_{\text{mean}} \leq 1$ Gy*
8	CTVp fraregnet CTVp_tumourbed	SIB dosisniveauer bør kun forefindes på niveau med PTVp_tumourbed, og ikke kranielt eller kaudalt herfor.		

9	CTVp_partial/breast/che stwall	$V_{107\%} \leq 2\%$ $V_{110\%} \leq 1 \text{ cm}^3$	-	-
10	PTV	Dækning af PTV for hver targetstruktur er en forudsætning for, at dækning af CTV kan anses for opnået.		
11	External fraregnet CTV	$V_{107\%} \leq 5 \text{ cm}^3$ $V_{110\%} \leq 1 \text{ cm}^3$	-	-
12	Esophagus, Thyroid, HumeralHead	Lavest mulig	-	-

* Data stammer fra DBCGs HYPO-studie (ikke-publicerede data), hvor disse OAR ikke er tegnet systematisk ind.

Tabel 5. Dosiskriterier for CTV'er og risikoorganer ved dosisplanlægning af type A, B, D og E

Prioritet	Struktur	Type A/B/D/E	80%-percentil*	95%-percentil*
1	SpinalCord	$D_{\max} \leq 38 \text{ Gy}$ $D_{\max} \leq 10 \text{ Gy}$ tilstræbes	-	-
1	BrachialPlexus	$D_{\max} < 107\%$	-	-
2	CTVp_tumourbed	$V_{95\% \text{ boost}} \geq 98\%$ $V_{107\% \text{ boost}} \leq 1 \text{ cm}^3$ Er området ikke indtegnet, skal der visuelt være god inddækning omkring klips/tumorleje.	-	-
3	CTVn_IMN	$V_{90\%} \geq 98\%$ Ved små, lateralt beliggende tumorer kan IMN nedprioriteres ift. hjerte og lunger.	-	-
4	Heart	$V_{35\text{Gy}} \leq 5\%$ $V_{17\text{Gy}} \leq 10\%$	Venstresidig behandling: $D_{\text{mean}} \leq 3,5 \text{ Gy}$	Venstresidig behandling: $D_{\text{mean}} \leq 5 \text{ Gy}$ Højresidig behandling:

			Højresidig behandling: $D_{\text{mean}} \leq 1 \text{ Gy}$	$D_{\text{mean}} \leq 1,5 \text{ Gy}$
5	Lung_ipsilat	$V_{17/20\text{Gy}} \leq 35\%$	$D_{\text{mean}} \leq 13,5 \text{ Gy}$	$D_{\text{mean}} \leq 14 \text{ Gy}$
6	CTVp_breast/chestwall	$V_{95\%} \geq 98\%$ $98\% \leq D_{\text{median}} \leq 102\%$ For lobulære karcinomer bør hele CTVp_breast/chestwall prioriteres højt	-	-
7	CTVn_periclav Foreningsmængden af CTVn_L1-L4 og CTVn_interpect	$V_{90\%} \geq 98\%$	-	-
8	Breast_contralat	Strålefeltet bør gå maks. 5 cm over midtlinje (ved kvinder <40 år skal dosis overvejes særligt)	$D_{\text{mean}} \leq 1,5 \text{ Gy}$	$D_{\text{mean}} \leq 2,5 \text{ Gy}$
9	Lung_contralat	-	$D_{\text{mean}} \leq 0,5 \text{ Gy}$	$D_{\text{mean}} \leq 1 \text{ Gy}$
10	CTVp fraregnet CTVp_tumourbed	SIB dosisniveauer bør kun forefindes på niveau med PTVp_tumourbed, og ikke kranielt eller kaudalt herfor.	-	-
11	CTVp_breast/chestwall CTVn_periclav og CTVn_IMN	$V_{107\%} \leq 2\%$ $V_{110\%} \leq 1 \text{ cm}^3$	-	-
12	PTV	Dækning af PTV for hver targetstruktur er en forudsætning for, at dækning af CTV kan anses for opnået.	-	-
13	External fraregnet CTV	$V_{107\%} \leq 5 \text{ cm}^3$ $V_{110\%} \leq 1 \text{ cm}^3$	-	-

14	Esophagus, Thyroid, HumeralHead	Lavest mulig	-	-
----	---------------------------------	--------------	---	---

**Data kommer fra opgørelse af DBCGs HYPO- og SKAGEN I-studier.*

Tabellens prioritering anvendes vejledende, når ikke alle dosiskrav kan overholdes, og den anførte rækkefølge er meget afhængig af en lang række faktorer, som der ikke er taget hensyn til (tumorkarakteristika og tumorposition i brystregionen, comorbiditet (f.eks. tidligere hjertesygdom, lungesygdom), anatomiske forhold (pectus excavatum eller meget boksformet thorax). Ingen af de ovennævnte doser er sikkerhedsværdier, og der skal altid stræbes mod lavest mulige dosis til risikoorganer. Samlet set vil det således være en individuel afvejning, hvordan man vælger at lave kompromis i hver enkelt stråleplan, hvis der er behov for det. Derfor skal godkendelsen af stråleplaner fastholdes som en speciallægeopgave. Det anbefales at onkologer med erfaring indenfor behandling af brystkræft godkender dosisplaner.

Patientværdier og – præferencer

Anvendelse af DBCGs krav til planlægning sikrer en ensartet kvalitet af strålebehandling i Danmark, som tager højde for både gevinsten ved bestråling af tilbageværende tumorceller og kendte risici ved strålebehandling i området.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for dækningskrav, dosisgrænser og prioritering sikres et ensartet niveau i Danmark.

18. Det anbefales, at IMRT/VMAT-teknikker anvendes med forsigtighed, og at middeldoser til kontralaterale organer som lunge og bryst minimeres svarende til, hvad der må forventes for en tangentiel behandling (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling baseres på konsensusbeslutning [5]

Ved at anvende inverts optimering (IMRT/VMAT) er det muligt at opnå dosisfordelinger, der ligger tæt på 3D-konforme stråleplaner, hvorved IMRT/VMAT også anvendes. Ligeledes kan IMRT/VMAT være en god løsning for patienter, hvor det ikke er muligt at overholde guidelines for targetinddækning og dosis til risikoorganer. Det anbefales, at IMRT/VMAT-teknikker anvendes med forsigtighed, og det tilstræbes, at middeldoser til kontralaterale organer som lunge og bryst minimeres svarende til, hvad der er opnåeligt i en tilsvarende tangentiel behandling [5].

Patientværdier og – præferencer

Med IMRT/VMAT kan tiden for afvikling af en fraktion nedsættes.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for behandlingsteknik og dosisberegning sikres ensartet og erfaringsbaseret behandling i Danmark. Den mulige bedre targetinddækning og nedsatte dosis til kritiske risikoorganer kan retfærdiggøre brug af IMRT/VMAT-teknik hos udvalgte patienter.

19. Protonbehandling anses som eksperimentel behandling og bør som udgangspunkt udføres indenfor rammerne af DBCGs proton studie, SKAGEN II (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling baseres på konsensusbeslutning [5]

I 2020 åbnede Dansk Center for Partikel Terapi (DCPT) for behandling af danske patienter. Partikelterapi (PT) til patienter opereret for brystkræft anses for at være eksperimentel behandling, og derfor har DBCGs RT udvalg initieret DBCG proton trial (NCT04291378), SKAGEN II, hvor selekterede patienter randomiseres mellem standard strålebehandling og PT. Selektionen af patienter til PT er baseret på høj stråledosis til hjerte og/eller lunge. Alle patienter, som opfylder kriterierne for at indgå i studiet, bør informeres om muligheden for at deltage i studiet.

Patientværdier og – præferencer

Det antages at patienter har interesse i evidensbaseret behandling og dermed i at indgå i protokoller mhp at opbygge et evidensgrundlag for PT af brystkræft.

Rationale

Med PT kan sikres dosis til targetområder, samtidig med lav dosis til risikoorganer. Der mangler imidlertid evidens på området, og hvorfor flest muligt bør inkluderes i DBCG Proton trial fremfor at blive henvist udenfor protokol.

20. Billedtagning i form af kV/kV-, kV/MV-billeder eller CBCT anbefales til daglig verifikation af patientopsætning (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på konsensusbeslutning [5].

Det anbefales, at IGRT (Image Guided RadioTherapy) anvendes til dagligt at sikre, at det tilsigtede behandlingsvolumen bestråles og at risikoorganer skånes. Billedvejledt strålebehandling kan foregå som en kombination af kV- og MV-billeder eller cone beam computed tomography (CBCT). Fælles for nævnte teknikker er, at den ekstra dosis til patienten skal stå mål med den kliniske gevinst for patienten.

Det anbefales derfor endvidere, at der afhængigt af teknikken for daglig billedvejledning etableres deciderede protokoller for tiltag ved overskridelser af prædefinerede tolerancer.

Surface Guided RadioTherapy (SGRT) i form af optisk overfladescanning af mammakonturen og thoraxvæggen/arme/hoved kan supplere ovenstående teknikker men næppe stå alene. En lignende fordel opnås ved behandling på MR-linac, hvor man desuden vil kunne drage nytte af høj bløddelskontrast og mulighed for billeddannelse under selve behandlingen.

Følgende matchstrukturer kan med fordel anvendes som surrogatstrukturer for targets: klaviklen, sternum, indersiden af thoraxvæggen og lungetoppen, samt evt. mamas kaudale kontur/sulcus inframammaria. Ved delbryst- og boostbehandling bør klips inddrages i match.

Patientværdier og – præferencer

Daglig billedtagning øger opsætningsnøjagtigheden og giver mulighed for at tage hensyn til ændringer i lejrning, anatomi og vejtræningsmønster, som opstår undervejs i behandlingsforløbet, eksempelvis gennem adaptive strategier som re-skanning og re-planlægning.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for billedvejledt strålebehandling sikres præcis opsætning og behandling af høj standard i hele Danmark.

Timing af strålebehandling og systemisk behandling

- 21. Ved primær operation anbefales, at stråleterapi påbegyndes så hurtigt som muligt, det maksimale tidsinterval fra operation til strålebehandling bør ikke overskride 12 uger (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 2 reviews over retrospektive studier [2a].

Strålebehandling kan påbegyndes, såfremt såret er lægt og der ikke er øvrige postoperative komplikationer.

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der belyser det minimale eller maksimale acceptable tidsinterval mellem operation og start på strålebehandling. Der er publiceret to reviews over retrospektive studier om emnet (99,100) [2a]. 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 (100). For hele gruppen af brystkræftpatienter fandtes derimod ingen signifikant påvirkning af overlevelsen med stigende ventetid til strålebehandling (99). 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 (101) [2b].

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 lokalrecidiv-frekvensen, sygdomsspecifik overlevelse eller den samlede overlevelse (102).

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

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at undgå unødigt ventetid fra operation til patienten påbegynder strålebehandlingen.

Rationale

Der er i anbefalingen lagt vægt på, at det maksimale tidsinterval fra operation til strålebehandling påbegyndes især har betydning for patienter, hvor strålebehandling er eneste behandlingsmodalitet.

Bemærkninger og overvejelser

I tilfælde af manglende sårheling eller infektion efter operation må start på strålebehandling udskydes.

22. Ved primær operation anbefales at give kemoterapi først og derefter postoperativ strålebehandling, tidsinterval fra operation til strålebehandling bør være kortest muligt (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger primært på et Cochrane review [1a] samt international konsensus [5]

Der foreligger kun få undersøgelser, som belyser betydningen af rækkefølgen af strålebehandling og adjuverende kemoterapi efter operation. Et Cochrane review (N=1166, 3 studier, FU 10 år), hvori der dog kun indgik studier med 1. generationskemoterapeutika (dvs. hverken antracyclin eller taxan), fandt ingen betydning af sekvensen på lokal kontrol, total overlevelse, tilbagefaldsfri overlevelse eller metastasefri overlevelse såfremt strålebehandling gives indenfor 7 mdr efter operation. Med konkomitant behandling var en øget risiko for anæmi, teleangiectasier, og pigmentering (103).

Der er international konsensus (NIH, St. Gallen) om at give postoperativ strålebehandling efter adjuverende kemoterapi (ved primær operation), selvom der reelt ikke findes tilstrækkelig dokumentation ved nuværende kemoterapiregimer [5].

Patientværdier og – præferencer

Det skal gøres klart for patienterne, at strålebehandling anbefales effektueret umiddelbart efter operation eller efter endt kemoterapi for at optimere effekten. Der kan være tilfælde hvor patient ønsker at udskyde start af stråleterapi, ulemper må diskuteres med patient inden endelig beslutning tages.

Rationale

Der er bedre effekt af strålebehandling desto hurtigere strålebehandling effektueres, derfor skal det være en undtagelse, at strålebehandling udskydes.

Bemærkninger og overvejelser

I tilfælde af manglende sårheling eller infektion efter operation må start på strålebehandling udskydes.

23. For patienter, som får primær systemisk behandling forud for operation, planlægges strålebehandling ud fra deres højeste T- og N-sygdom jvf ovenstående retningslinjer (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling bygger på konsensusbeslutning i DBCGs RT udvalg [5].

For patienter, som modtager primær systemisk behandling forud for operation (neoadjuverende kemoterapi (NACT) eller endokrin terapi (NET)) planlægges strålebehandling på samme vis, som for patienter, der primært opereres. Strålefelt defineres ud fra patientens højeste T- og N-sygdom, dvs stadium forud for systemisk behandling, medmindre patienten progredierer under neoadjuverende behandling.

Der skal være særlig opmærksomhed på patienter som primært var cN-positive, idet lymfeknude status kan ændres, ligesom der også nogle gange afstås fra axilrømning, såfremt pt er gået i komplet respons.

DBCGs RT udvalg har besluttet følgende, for patienter, der er cN-positive forud for systemisk behandling:

- Såfremt der refterer fortsat malignt udseende lymfeknuder efter NACT/operation (fx PET-positive) anbefales et 16 Gy/8 F boost
- Såfremt der refterer makroskopisk synlige lymfeknuder, som var tilstede ved diagnose og ikke er fjernet ved operation anbefales et 10 Gy/5 F boost
- Lymfeknude-boost skal gives sekventielt

Patientværdier og – præferencer

Det antages at patienten ønsker højest mulig chance for helbredelse.

Rationale

Da der findes lille til ingen evidens på området, berettiger manglende evidens ikke til at indskrænke strålefelt, uagtet respons på neoadjuverende behandling.

24. Det anbefales, at patienter starter/fortsætter den antihormonelle behandling under strålebehandlingen (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling bygger på retrospektive data [4] og et RCT [1b]

Samtidig strålebehandling og antihormon i form af tamoxifen anses for sikkert ud fra retrospektive studier (104–106) og mangeårig klinisk erfaring. Fra et randomiseret fase II studie (N=150) er vist at brug af letrozol og konkomitant strålebehandling er sikkert (107), hvilket også er i overensstemmelse med mangeårig klinisk praksis.

Patientværdier og – præferencer

Det tilstræbes at al den adjuverende behandling opstartes så hurtigt som muligt.

Rationale

Der er ingen øget toxicitet af strålebehandling under endokrin behandling

Kvalitetssikring af strålebehandling

- 25. Det anbefales, at ordinationsdosis til CTVp_partial/_breast/_chestwall med angivelse af de relevante targetvoluminae indberettes til DBCG's sekretariat for alle patienter, der behandles i DBCG-regi (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på et studie der belyser kvaliteten af til DBCG indberettede data [4].

Anvendelsen af Den Nationale Dosisplanbank til indsamling af data om planlagt strålebehandling i form af dicom-filer fra de respektive planlægningsystemer har vist sig at være manuel indsamling af data overlegen, både med hensyn til datakvalitet og i forhold til arbejdsbyrde, hvorfor manuel indtastning bør minimeres (108) [4].

Patientværdier og – præferencer

Ingen særlige bemærkninger

Rationale

Indberetning af ordinerede dosis til DBCG's sekretariat sikrer kontinuitet i DBCG's database, der er central i kvalitetssikringen af brystkræftbestråling i Danmark. Anvendelse af Den Nationale Dosisplanbank til indsamling af protokoldata sikrer et bredt datamateriale af høj kvalitet i DBCG's strålebehandlingsstudier.

4. Referencer

1. DBCG årsrapport 2021. Available from: https://www.sundhed.dk/content/cms/79/4679_dbcgaarsrapport2021offentliggjort30062022.pdf
2. 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. *The cancer journal from Scientific American*. 1997;3(1):6–12.
3. McGale P, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, 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. *The Lancet*. 2014;383(9935):2127–35.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2000;355(9217):1757–70.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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. *The Lancet*. 2005;366(9503):2087–106.
6. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1158–70.
7. Christiansen P, Carstensen SL, Ejlersen B, Kroman N, Offersen B, Bodilsen A, et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival—a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncologica*. 2018;57(1):19–25.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, others. 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. *The Lancet*. 2011;378(9804):1707–16.
9. Dodwell D, Taylor C, McGale P, Coles C, Duane F, Gray R, et al. Abstract GS4-02: Regional lymph node irradiation in early stage breast cancer: An EBCTCG meta-analysis of 13,000 women in 14 trials. *Cancer Research*. 2019;79(4_Supplement):GS4-02.
10. Overgaard M, Nielsen HM, Tramm T, Højris I, Grantzau TL, Alsner J, et al. Postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer patients given adjuvant systemic therapy. A 30-year long-term report from the Danish breast cancer cooperative group DBCG 82bc trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2022;170:4–13.
11. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2013;14(4):297–305.
12. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2011;305(6):569–75.
13. Nieweg O, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2004;40(2):179–81.
14. 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;80(3):758–64.
15. 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. *The Lancet*. 1999;353(9165):1641–8

16. 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. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(14):949–55.
17. Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, Martinez AA, Vicini FA. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2004;60(3):731–40.
18. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2000;48(5):1281–9.
19. Hickey BE, Lehman M. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;(8).
20. Haussmann J, Budach W, Strnad V, Corradini S, Krug D, Schmidt L, et al. Comparing local and systemic control between partial-and whole-breast radiotherapy in low-risk breast cancer—A meta-analysis of randomized trials. *Cancers*. 2021;13(12):2967.
21. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Stenbygaard L, et al. Partial Breast Irradiation Versus Whole Breast Irradiation for Early Breast Cancer Patients in a Randomized Phase III Trial: The Danish Breast Cancer Group Partial Breast Irradiation Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(36):4189–97.
22. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;390(10099):1048–60.
23. 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. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(3):963–8.
24. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3259–65.
25. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, 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. *The lancet oncology*. 2015;16(1):47–56.
26. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A, et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2009;90(1):80–5.
27. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(11).
28. Overgaard M, Bentzen S, 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. *Radiotherapy and Oncology*. 1987;9(1):1–11.
29. 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1999;43(4):755–62.
30. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, et al. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: the DBCG HYPO trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(31):3615–25.

31. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(6):513–20.
32. Trialists' Group TS. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The lancet oncology*. 2008;9(4):331–41.
33. Trialists' Group TS. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet*. 2008;371(9618):1098–107.
34. 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. *The lancet oncology*. 2013;14(11):1086–94.
35. Offersen B, Alsner J, Nielsen H, Bechmann T, Nielsen M, Mjaaland I, et al. OC-0102 DBCG phase III randomized trial of hypo-vs standard fractionated RT in 2879 pN+ breast cancer pts. *Radiotherapy and Oncology*. 2022;170:S76–7.
36. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(28):3261.
37. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10237):1613–26.
38. Overgaard M, Juul Christensen J. Postoperative radiotherapy in DBCG during 30 years. Techniques, indications and clinical radiobiological experience. *Acta Oncologica*. 2008;47(4):639–53.
39. Coles C, Haviland J, Kirby A, Bhattacharya I, Brunt A, Chan C, et al. IMPORT HIGH trial: Dose escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2021;161(S1):S197–9.
40. Forster T, Hommertgen A, Häfner MF, Arians N, König L, Harrabi SB, et al. Quality of life after simultaneously integrated boost with intensity-modulated versus conventional radiotherapy with sequential boost for adjuvant treatment of breast cancer: 2-year results of the multicenter randomized IMRT-MC2 trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2021;163:165–76.
41. Bantema-Joppe EJ, Vredeveld 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. *Radiotherapy and oncology*. 2013;108(2):269–72.
42. Cante D, Petrucci E, Sciacero P, Piva C, Ferrario S, Bagnera S, et al. Ten-year results of accelerated hypofractionated adjuvant whole-breast radiation with concomitant boost to the lumpectomy cavity after conserving surgery for early breast cancer. *Medical Oncology*. 2017;34(9):1–6.
43. Dellas K, Vonthein R, Zimmer J, Dinges S, Boicev AD, Andreas P, et al. Hypofractionation with simultaneous integrated boost for early breast cancer. *Strahlentherapie Und Onkologie*. 2014;190(7):646–53.
44. Kaidar-Person O, Offersen BV, Hol S, Arenas M, Aristei C, Bourgier C, et al. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2019;137:159–66.
45. 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. *Radiotherapy and oncology*. 2015;114(1):3–10.

46. 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. *Radiotherapy and oncology*. 2016;118(1):205–8.
47. 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 oncologica*. 2013;52(4):703–10.
48. Nielsen HM, Offersen BV. Regional recurrence after adjuvant breast cancer radiotherapy is not due to insufficient target coverage. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2015;114(1):1–2.
49. International Commission On Radiation Units and Measurements, Bethesda, USA. ICRU Report 62: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50: International Commission on Radiation Units and Measurements). 1999;
50. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2015;114(1):56–65.
51. 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 oncologica*. 2000;39(3):355–72.
52. Johansen J, Overgaard J, Rose C, Engelholm SA, Gadeberg CC, Kjær M, et al. Cosmetic outcome and breast morbidity in breast-conserving treatment. *Acta Oncologica*. 2002;41(4):369–80.
53. Johansen J, Overgaard J, Blichert-Toft M, Overgaard M. Treatment morbidity associated with the management of the axilla in breast-conserving therapy. *Acta Oncologica*. 2000;39(3):349–54.
54. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;100(2):167–75.
55. Santanam L, Hurkmans C, Mutic S, van Vliet-Vroegindeweij C, Brame S, Straube W, et al. Standardizing naming conventions in radiation oncology. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;83(4):1344–9.
56. 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;79(1):10–8.
57. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;108(2):254–8.
58. Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, Hurkmans CW, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;81(5):1442–57.
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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2013;86(5):867–72.
60. Kurtz J. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2002;38(15):1961–74.
61. 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2016;95(2):617–31.
62. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(4):317–27.

63. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I–III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(12):1602–10.
64. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(4):307–16.
65. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø 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. *Journal of clinical oncology*. 2016;34(4):314–20.
66. Thorsen LB, Overgaard J, Matthiessen LW, Berg M, Stenbygaard L, Pedersen AN, et al. Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;JCO-22.
67. 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. *The lancet oncology*. 2014;15(12):1303–10.
68. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RAV, Emiel JT, Kroon BB, others. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Annals of surgery*. 2004;239(2):232.
69. Dahn HM, Boersma LJ, De Ruyscher D, Meattini I, Offersen BV, Pignol JP, et al. The use of bolus in postmastectomy radiation therapy for breast cancer: A systematic review. *Critical Reviews in oncology/Hematology*. 2021;163:103391.
70. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007;69(5):1484–95.
71. Hurkmans CW, Cho BJ, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiotherapy and oncology*. 2002;62(2):163–71.
72. Korreman SS, Pedersen AN, Josipović M, Aarup LR, Juhler-Nøttrup T, Specht L, et al. Cardiac and pulmonary complication probabilities for breast cancer patients after routine end-inspiration gated radiotherapy. *Radiotherapy and oncology*. 2006;80(2):257–62.
73. 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. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2002;4(2):265–71.
74. Damkjær 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 Oncologica*. 2013;52(7):1458–63.
75. Pedersen AN, Korreman S, Nyström H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiotherapy and oncology*. 2004;72(1):53–60.
76. 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2003;55(2):392–406.
77. Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2001;49(1):199–204.
78. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;108(2):242–7.

79. Berg M, Lorenzen EL, Jensen I, Thomsen MS, Lutz CM, Refsgaard L, et al. The potential benefits from respiratory gating for breast cancer patients regarding target coverage and dose to organs at risk when applying strict dose limits to the heart: results from the DBCG HYPO trial. *Acta Oncologica*. 2018;57(1):113–9.
80. Hjelstuen MH, Mjaaland I, Vikström 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 Oncologica*. 2012;51(3):333–44.
81. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;106(1):28–32.
82. 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;82(5):1605–11.
83. 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2002;52(5):1220–30.
84. 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 Oncologica*. 2008;47(4):654–61.
85. 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 oncologica*. 2014;53(6):802–8.
86. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2001;50(1):265–78.
87. Taylor CW, Brønnum D, Darby SC, Gagliardi G, Hall P, Jensen MB, et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977–2001. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;100(2):176–83.
88. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the heart in breast cancer radiation therapy: a systematic review of heart doses published during 2003 to 2013. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2015;93(4):845–53.
89. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, Schaapveld M, Hauptmann M, Hooning MJ, et al. Radiation dose-response for risk of myocardial infarction in breast cancer survivors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2019;103(3):595–604.
90. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(11):987–98.
91. Lorenzen EL, Rehammar JC, Jensen MB, Ewertz M, Brink C. Radiation-induced risk of ischemic heart disease following breast cancer radiotherapy in Denmark, 1977–2005. *Radiotherapy and Oncology*. 2020;152:103–10.
92. Aznar MC, Duane FK, Darby SC, Wang Z, Taylor CW. Exposure of the lungs in breast cancer radiotherapy: a systematic review of lung doses published 2010–2015. *Radiotherapy and oncology*. 2018;126(1):148–54.
93. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15):1641.
94. Goldman UB, Anderson M, Wennberg B, Lind P. Radiation pneumonitis and pulmonary function with lung dose–volume constraints in breast cancer irradiation. *Journal of radiotherapy in practice*. 2014;13(2):211–7.

95. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice Jr JD, Shore RE, Andersson M, et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;72(4):1021–30.
96. Gosk J, Rutowski R, Reichert P, Rabczyński J. Radiation-induced brachial plexus neuropathy–aetiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Folia Neuropathologica*. 2007;45(1):26–30.
97. Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen L, Schrøder H, Rose C. Radiation-induced brachial plexopathy: neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1993;26(1):43–9.
98. Kirkpatrick JP, Van Der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose–volume effects in the spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010;76(3):S42–9.
99. 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. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;87(1):3–16.
100. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacémi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009;71(2):102–16.
101. Jobsen J, 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. *British journal of cancer*. 2013;108(4):820–5.
102. 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;80(2):398–402.
103. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(4).
104. Ahn PH, Vu HT, Lannin D, Obedian E, DiGiovanna MP, Burtness B, et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(1):17–23.
105. Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(1):11–6.
106. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(1):24–9.
107. Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *The lancet oncology*. 2010;11(3):258–65.
108. Brink C, Lorenzen EL, Krogh SL, Westberg J, Berg M, Jensen I, et al. DBCG hypo trial validation of radiotherapy parameters from a national data bank versus manual reporting. *Acta Oncologica*. 2018;57(1):107–12.
109. Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CP, Legendijk JJ, Battermann JJ, Hillen B. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiotherapy and oncology*. 2004;71(3):287–95.

5. Metode

Denne retningslinje fremstår som en gennemgribende omskrivning af seneste version, og er udført af en arbejdsgruppe bestående af en læge og en fysiker fra radioterapiudvalget. Der er lagt væk på mindre historie og tydeligere fremstilling af anbefalingerne.

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc over tid, hvorfor der ikke foreligger en egentlig søgestrategi bag anbefalingerne.

Litteraturgennemgang

Denne version af retningslinjen for postoperativ strålebehandling af brystkræft bygger delvist på tidligere versioner af DBCG's anbefalinger på området. Den litteratur, der danner baggrund for anbefalingen, er gennemgået og vurderet af en eller flere medlemmer af arbejdsgruppen nedsat af DBCG's radioterapiudvalg (se nedenfor) og derefter præsenteret for den øvrige høringsgruppe.

Der har udelukkende været søgt i dansk- og engelsksproget litteratur. Evidensgradering bygger på Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)). Alle referencer er evidensgraderet af 2 forfattere.

Formulering af anbefalinger

Oplæg til anbefalingerne er formuleret af arbejdsgruppen, hvorefter der er opnået konsensus på møder i DBCG's radioterapiudvalg.

Der er i høj grad anvendt 'bør' fremfor 'skal' i anbefalingerne, da individuelle hensyn vejer tungest.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af patienter, andre DMCG-er eller interessegrupper i arbejdet.

Høring

Ej anført.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Retningslinjen har været til høring i DBCG's Retningslinjeudvalg og er herefter tiltrådt af DBCG's bestyrelse.

Administrativ godkendelse:

10. marts 2023

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der vurderes ikke at være anbefalinger i den aktuelle retningslinje, der udløser betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

DBCG's radioterapiudvalg har løbende gang i nye forskningsprojekter, der skal skabe evidens for justering af retningslinjerne.

Forfattere og habilitet

Aktuelle retningslinje er gennemgribende opdateret/omskrevet af en arbejdsgruppe bestående af Maja Maraldo og Martin Berg. Medlemmer af radioterapiudvalget, hvor alle radioterapiafdelinger er repræsenteret, har deltaget i høring af retningslinjerne:

Aalborg

- Mette Møller, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Ingelise Jensen, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital - ingen interessekonflikter.

Århus

- Birgitte Vrou Offersen, Overlæge Professor, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Esben Yates, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital - ingen interessekonflikter.

Vejle

- Else Maae, Læge PhD, Onkologisk Afdeling, Vejle, Syddansk Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Martin Berg, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Vejle, Syddansk Universitetshospital - ingen interessekonflikter.

Odense

- Mette Holck Nielsen, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Ebbe Lorenzen, Fysiker PhD, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital. - ingen interessekonflikter.

Næstved

- Sami Al Rawi, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Kirsten Legaard Jakobsen, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital - ingen interessekonflikter.

Herlev

- Louise Wichmann Matthiesen, Overlæge PhD, Onkologisk Afdeling, Herlev Universitetshospital - ingen interessekonflikter.
- Karen Andersen, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Herlev Universitetshospital - ingen interessekonflikter.

Rigshospitalet

- Maja Maraldo, Afdelingslæge PhD, Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet - ingen interessekonflikter.
- Kristian Boye, Fysiker, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet - ingen interessekonflikter.

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Derudover har andre deltagere i DBCGs RT udvalgs møder haft høringsret og medvirket til ovenstående revision af retningslinjerne, dette gælder særligt for fysikere Harald Spejlborg (Aarhus), Line Bjerregaard Stick (DCPT) og Henrik Nissen (Vejle), afdelingslæger Marie-Louise Milo (Aalborg) og Henrik Villibald Hansen (Rigshospitalet) samt overlæge Saskia Eßer-Naumann (Næstved).

Plan for opdatering

Ej anført.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DBCG databasen i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indicatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

Som monitorering af denne retningslinje skal jævnligt undersøges, hvorvidt de af DBCG's radioterapiudvalg ønskede data mht. indberetning for strålebehandling reelt bliver registreret i DBCG databasen. Der skal være højt fokus på komplet indberetning. Sekundært skal der være høj komplethed af indberetning af øvrige patient- og tumor-karakteristika.

Plan for audit og feedback

DBCG's radioterapiudvalg forventer, at RKKP kontinuert sikrer komplette data i databasen.

Radioterapiudvalget fortsætter med at iværksætte studier, som skal undersøge forskellige aspekter af moderne stråleterapi, således at der hele tiden er studier i gang.

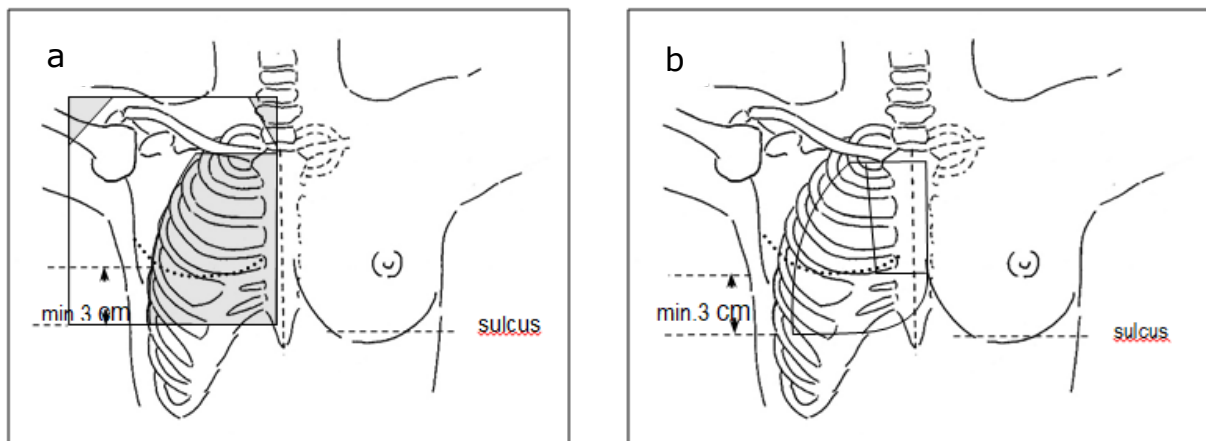
Den foreliggende retningslinje erstatter retningslinjen 'Postoperativ strålebehandling af brystkræft, Version 2.0' med faglig godkendelse 20. januar 2021 (DBCG). Retningslinjerne er løbende til drøftelse i DBCG's radioterapiudvalg. Næste revision forventes gennemført i 2024.

7. Bilag

Bilag 1 - Oversigt over historiske stråleterapiteknikker i DBCG til anvendelse ved bestråling, hvor tidligere givet behandling ikke er tilgængelig baseret på CT-skanning

I de tidligste danske retningslinjer for strålebehandling af brystkræft fra 1977 blev feltteknikken baseret på feltgrænser ud fra benede strukturer og ikke CT-baseret targetdefinition. Den teknik, som DBCG anbefalede til postmastektomibestråling, var baseret på at forfra fotonfelt (typisk vinklet 10-15° mod kontralaterale side) mod lateral thoraxvæg og aksil/periklavikulær-regionen (se Figur 7a) sammenstykket med elektronfelter (med gantry i 0°) mod mediale thoraxvæg og parasternale lymfeknuder (se Figur 7b).

Figur 7. Traditionel feltkonfiguration ved simulering og anvendelse af kombination af fotonfelter (a) elektronfelter (b) ved strålebehandling efter mastektomi



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 indtegning af de kliniske targets på CT-billeder samt anbefalede dosis-volumen-begrænsninger primært til brug for postlumeptomibehandling.

I 2004 udkom et hollandsk studie, som mere detaljeret beskrev de tredimensionelle forhold vedrørende de regionale lymfeknunders placering på CT(109) [4]. Dette arbejde bekræftede DBCGs principper for bestråling af IMN og supplerede retningslinjerne om aksil/periklavikulærregionen, som ikke var udførligt beskrevet i retningslinjerne fra 2003. Samme år begyndte arbejdet med at revidere og udvide retningslinjerne til også at omfatte postmastektomibehandling.

I 2002 kom et dosisplanlægningsstudie fra Ann Arbor(83) [4], som sammenlignede DBCG's postmastektomiteknik med en række andre teknikker. Studiet konkluderede, at den såkaldte Partial Wide Tangent (PWT) teknik bestående af to tangentielle fotonfelter mod thoraxvæggen og IMN sammenstykket med et fotonfelt mod aksil/periklavikulær-regionen var det mest fordelagtige kompromis mellem targetdækning og risiko for komplikationer.

Ved ny kontralateral mammacancer, hvor der er ønske om at genskabe tidligere strålefelter fra før CT-baseret indtegnning/planlægning, kan følgende derfor anvendes som udgangspunkt for tidligere feltgrænser:

- Sammenstykning mellem tangentielle felter mod residuale mamma/elektronfelter mod thoraxvæg og periclavfelt lå i underkanten af claviculas tilhæftning på sternum.
- Elektronfelter og periclavfelt gik 1 cm over på kontralaterale side må på huden.

Det anbefales derfor, at ny feltgrænse lægges 1 cm fra gammel feltgrænse.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.