



Postoperativ strålebehandling af brystkræft

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

20. januar 2021 (DBCG)

Administrativ godkendelse

25. januar 2021 (Retningslinjer på
Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 5. december 2022

INDEKSERING

DBCG, strålebehandling, brystkræft

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion	6
3. Grundlag	8
4. Referencer	45
5. Metode	53
6. Monitorering	55
7. Bilag	55
8. Om denne kliniske retningslinje.....	56

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefaling 2 er ændret således, at delbryst strålebehandling nu kan anbefales til kvinder fyldt 50 år (og ikke 60 år) og opereret med lumpektomi for en unifokal non-lobulær brystkræft.
Litteratur- og evidensgennemgang	På baggrund af fire nye større randomiserede studier besluttede DBCG RT Udvalget, at pr 1. marts 2021 skal aldersgrænsen for at bruge PBI ekstern strålebehandling 40Gy/15 fr som standard sænkes fra 60 år til 50 år, mens de øvrige kriterier blev fastholdt.

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. Efter lumpektomi (invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorf LCIS) anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter uanset alder (A)
2. Delbryst strålebehandling kan anbefales til kvinder fyldt 50 år og opereret med lumpektomi for en unifokal non-lobulær brystkræft, som opfylder følgende: pT1, pN0, ER pos, HER2 neg, grad 1-2, resektionsmargin minimum 2 mm, og hvor tumorlejet med sikkerhed kan identificeres på planlægnings-CT-scanningen. Behandlingen gives med ekstern strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner (A)
3. Efter brystbevarende operation for brystkræft uden makrometastaser i regionale lymfeknuder er den anbefalede dosis hypofraktioneret stråle-behandling med 40 Gy/15 fraktioner. Hvis der var makrometastaser i regionale lymfeknuder anbefales lokoregional strålebehandling med 50 Gy/25 fraktioner (A)
4. Boost efter lumpektomi anbefales til alle under 50 år på operationsdagen, uanset størrelsen af margin til sideresektionsrand fra invasiv cancer, DCIS og/eller pleomorf LCIS, samt til kvinder 50 år eller ældre, hvor der er under 2 mm fri margin til sideresektionsranden (A)
5. Boost kan gives enten sekventielt eller integreret. Den anbefalede dosis for sekventielt boost for kvinder 40 år eller yngre er 16 Gy/8 fraktioner, 5 fraktioner pr. uge. For kvinder mellem 41- 49 år er den anbefalede dosis 10 Gy/5 fraktioner. Ved margin under 2 mm er dosis 16 Gy/8 fraktioner uanset alder (A)
6. Den anbefalede dosis for simultant integreret boost afhænger af den øvrige strålebehandling og patientens alder jvf. ovenstående, og vil være som følgende: (D)
 - 50 Gy/ 25 fr. + 10 Gy/ 5 fr.: 57 Gy / 50 Gy / 25 fr.
 - 50 Gy/ 25 fr. + 16 Gy/ 8 fr.: 63 Gy / 51,52 Gy / 28 fr.
 - 40 Gy/ 15 fr. + 10 Gy/ 5 fr.: 45,75 Gy / 40 Gy / 15 fr.
 - 40 Gy/ 15 fr. + 16 Gy/ 8 fr.: 52,2 Gy / 42,3 Gy / 18 fr.

7. Efter mastektomi anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter med makrometastase i regionale lymfeknuder uanset primærtumors størrelse og til alle patienter med tumor > 5 cm eller efter uradikal operation (A)
8. Den anbefalede standarddosis ved mastektomi er 50 Gy/25 fraktioner. Udstrækningen af target tilpasses sygdomsstadie (N-stadie) og omfanget af det kirurgiske indgreb (SN +/- aksildissektion) (A)
9. DBCG anbefaler, at radioterapi startes så hurtigt som muligt efter operation, når såret er lægt, og der ikke er postoperative komplikationer, sædvanligvis ca. 3 uger efter kirurgi. Hvis der er komplikationer, beror starttidspunkt på et lægeligt skøn. Det maximale tidsinterval fra operation til start af strålebehandling bør ikke overskride 12 uger, såfremt det er den eneste adjuverende behandling (B)
10. DBCG anbefaler at give kemoterapi først og derefter postoperativ strålebehandling (kan fraviges hvis den primære operation er uradikal). Endvidere anbefales at patienter starter/fortsætter den antihormonelle behandling under strålebehandlingen (B)
11. Det anbefales, at den postoperative strålebehandling klassificeres i syv standardtyper, A-G, på baggrund af lokation og beskaffenhed af det kliniske targetvolumen (CTV) (D)
12. DBCG anbefaler, at ordination, planlægning og rapportering af stråle-behandling følger nomenklaturen fra International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), og at targetstrukturer og risikoorganer indtegnes i henhold til konsensus i European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (D)
13. Det anbefales, at den postoperative strålebehandling baseres på CT-skanning og 3d-dosisplanlægning med forudgående opmærkning af lumpektomi- eller mastektomicikatricen og residualbrystets eller det tidligere brysts placering. Patienten fikseres i rygleje - så vidt muligt med begge arme anbragt symmetrisk over hovedet. Bolus anbefales omkring mastektomicikatricen ved stadium III-sygdom, indvækst i huden og lokalt avanceret brystkræft (LABC) (D)
14. Respirationstilpasset strålebehandling (gating) anbefales til patienter med venstresidig sygdom, indikation for IMN-bestråling uanset lateralitet, bilateral

sygdom og kendt hjerte- og/eller lungeproblemer. Kontraindikation er manglende compliance med teknikken (B)

15. DBCG anbefaler som standard fotonbehandling med et enkelt isocenter og tangentiell bestråling af bryst/brystvæg. Evt. periklav/aksilområde behandles med anteriore og evt. posteriore felter. Opsætnings- og indtegningsusikkerhed inddrages i form af et Planning Target Volume (PTV). Elektroner kan anvendes ved behandling af boost. 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 må forventes fra en tangentiell behandling (B)
16. Det anbefales, at dosis og fraktionering ordineres i henhold til DBCG's standardregimer, og at stråleplaner overholder de i Tabel 2 angivne dosiskrav og prioriteringer. Dog bør det altid vurderes, om der er særlige forhold for en patient (f.eks. hjertesygdom, lungesygdom eller rygerstatus), som gør, at man skal prioritere yderligere reduktion af dosis til risikoorganer på bekostning af targetdækning. Hvis dosiskrav ikke kan overholdes, bør IMRT, VMAT eller andre teknikker overvejes. I sidstnævnte tilfælde skal tabellens dosisgrænser suppleres med en vurdering af lavdosis til hjerte, lunger og modsidige bryst. Det anbefales at følge guidelines fra DBCG's workshop om brug af VMAT/IMRT (B)
17. Billedtagning i form af kV/MV- billeder, CBCT, overfladescanning eller lignende anbefales til daglig verifikation af patientopsætning (D)
18. DBCG anbefaler, at middeldosis i CTV_p_breast/chestwall/partial indberettes til DBCG's sekretariat for alle patienter, der behandles i DBCG-regi. For patienter, der indgår i protokollerede studier godkendt af DBCG's Radioterapiudvalg, anbefales det, at indsamling af dosisdata sker ved elektronisk overførsel af dosisplaner til Den Nationale Dosisplanbank (C)

2. Introduktion

Lokoregional strålebehandling efter operation for brystkræft har været brugt næsten siden opdagelsen af røntgenstråler for godt 100 år siden. Effekten af postoperativ strålebehandling er undersøgt i adskillige randomiserede studier gennem de sidste 50 år. Disse studier kan deles i to kategorier, hvor radikal kirurgi sammenlignes med mindre ekstensiv kirurgi + strålebehandling (I) og hvor radikal kirurgi sammenlignes med samme type kirurgi + strålebehandling (II) (1-4)

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

Grundprincippet i begge disse typer studier er Halsted-konceptet, som bygger på, at brystkræft grundlæggende er en lokoregionær sygdom, og prognosen kan derfor kun bedres ved at bedre den lokoregionære behandling. Dette er i modsætning til den systemiske teori fremsat af Fisher i 1980, hvor grundelementet er, at brystkræft er en systemisk sygdom, hvorfor bedre loko-regionær tumorkontrol næppe vil bedre prognosen, medens dette derimod vil kunne opnås med systemisk behandling. Randomiserede undersøgelser, der belyser værdien af adjuverende systemisk behandling, samt nyere radioterapi studier (påbegyndt efter 1970), hvor patienter i højrisikogrupper udover strålebehandling også har fået adjuverende systemisk behandling, har imidlertid bekræftet begge teorier (1-3). Den generelle konklusion fra de disse studier er, at maksimal sygdomskontrol, lokoregionalt såvel som fjernt, har signifikant betydning for det ultimative resultat. Dette blev formuleret af Dr Hellman i Spektrum-hypotesen (1995), hvor brystkræft anses at udfylde et spektrum af forskellige undergrupper. For nogen brystkræfttilfælde vil gælde, at optimal lokoregionær kontrol vil medføre færre fjerne metastaser og lede til overlevelsesgevinst, mens andre brystkræfttilfælde vil kunne opnå betydelig gavn af optimal lokoregionær behandling, men det vil ikke resultere i en bedre overlevelse. Dette blev tydeligt vist i DBCG 82b&c kohorten, hvor man dokumenterede en stor gavn af optimal lokoregionær behandling på lokoregionær kontrol men forskellig gavn på risiko for død af brystkræft relateret til biologiske undertyper af brystkræft (5). Derfor er det veletableret, at behandlingen af tidlig brystkræft er multidisciplinær og består af en lokoregionær terapi (kirurgi +/- strålebehandling) og +/- adjuverende systemisk terapi.

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 strålebehandling af alle patientforløb for tidlig brystkræft (DC50) eller DCIS. Lokalt fremskreden brystkræft og 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 stråleterapiafdelinger.

3. Grundlag

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

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling bygger på en EBCTCG metaanalyse [1a] samt 6 randomiserede studier [1b], hvor mastektomi sammenlignes med brystbevarende operation + strålebehandling.

Brystbevarende behandling er i dag en veletableret standardbehandling, og lumpektomi er den 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, kategori I (6) [1b]. I disse studier, som blev gennemført i løbet af 70'erne og 80'erne, fandt man ikke signifikant forskel i overlevelsen i de to behandlingsgrupper. Som følge heraf anbefalede National Institute of Health på en konsensuskonference i 1990, at brystbevarende behandling skulle være den foretrukne behandling for hovedparten af kvinder med et tidligt stadium af brystkræft, og at grundelementerne i brystbevarende behandling udgøres af et begrænset kirurgisk indgreb efterfulgt af strålebehandling i tilstrækkelig dosis til at kontrollere efterladt mikroskopisk sygdom i operationsområdet (7) . I alle 6 randomiserede studier bestod det kirurgiske indgreb i makroradikal fjernelse af tumor i brystet (lumpektomi til kvadrantektomi) og aksildissektion (partiell eller radikal). Alle patienterne fik postoperativ strålebehandling mod residuale bryst i en dosis på 45-50 Gy på 22-25 fraktioner og som regel også boost til tumorlejet i en dosis på 10-25 Gy på 5-12 fraktioner. Afhængig af lymfeknudestatus i aksillen blev der også givet strålebehandling til relevante regionære lymfeknuder, afpasset efter udstrækningen af det kirurgiske indgreb. Dette resultat er senere bekræftet i metaanalyser udført af Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (1, 2, 8) [1a].

Da man indførte brystbevarende behandling, var man bekymret for, at det kunne lede til flere tilbagefald og øget risiko for død. Flere observationsstudier peger nu på det modsatte. Et Hollandsk studie viste således bedre overlevelse ved den brystbevarende behandling sammenlignet med mastektomi (9) [2c] . I 2018 publicerede DBCG et observationsstudie baseret på 58.000 danske patienter behandlet for brystkræft 1995-2012, hvor 27.000 havde fået brystbevarelse, 27.000 havde fået mastektomi, og 4000 havde fået brystbevarende operation, som første kirurgiske intervention, men efterfølgende mastektomi (10) [2c]. I forhold til andre store observationsstudier havde det danske studie flere patient- og tumorkarakteristika inkluderet i analysen, og man undersøgte indflydelsen af kirurgisk behandling på død af enhver årsag. Samstemmende med andre store observationsstudier fandt man, at der er relativt 20% bedre overlevelse efter brystbevarelse i forhold til mastektomi, og man kunne ikke finde undergrupper (ung/gammel, behandlingsperiode, lymfeknudestatus), hvor brystbevarelse ikke var bedre end mastektomi. Naturligvis kan der i observationelle studier være bias og confounders, som der ikke kan korrigeres for, men det ser således ikke ud til, at det går patienterne værre efter brystbevarende operation efterfulgt af strålebehandling i forhold til mastektomi.

I lande, hvor der er indført screening, ses et forøget antal kvinder, som får diagnosticeret brystkræft i tidligt stadie, hvorfor flere kvinder er egnede til bryst-bevarende behandling. I Danmark er der fra 2008 indført landsdækkende screening, og ca. 3/4 af alle brystkræftpatienter opereres nu med brystbevarende teknik. Screeningen har bl.a. medført, at flere ældre kvinder får stillet brystkræftdiagnosen på et tidspunkt, hvor knuden er lille og med gode prognostika, således er hyppigheden af brystkræft blandt kvinder ≥ 60 år med T1N0 tumorer med god prognose (østrogenreceptor positiv, HER2 normal, grad I/II) steget fra ca. 270 patienter årligt i 2007 til 1016 i 2011. Da effekten af strålebehandling aftager med stigende alder, er det således relevant at vurdere, om strålebehandling altid er nødvendig, eller om der kan identificeres grupper af patienter med så lav recidivrisiko, at de kan undvære bestråling. Igangværende DBCG protokol "Natural" vil belyse dette.

Der foreligger data fra en EBCTCG metaanalyse vedrørende gevinsten af adjuverende strålebehandling efter brystbevarende operation, hvor resultater fra næsten 11.000 patienter inkluderet i 17 randomiserede studier er opgjort med hensyn til 10 års risiko for ethvert recidiv og 15 års risiko for død af brystkræft (11) [1a]. I gruppen af patienter med lymfeknudenegativ sygdom ($N > 7.200$ patienter) reducerede strålebehandling 10 års risiko for ethvert recidiv fra 31% til 15,6%, gevinst 15,4%, RR 0,49 (95% CI 0,45-0,55) og 15 års risiko for brystkræftdød fra 20,5% til 17,2%, gevinst 3,3%, RR 0,83 (95% CI 0,73-0,95). De tilsvarende tal for 1050 lymfeknudepositive patienter var reduktion i 10 års risiko for ethvert recidiv fra 63,7% til 42,5%, gevinst 21,2%, RR 0,53 (95% CI 0,44-0,64) og 15 års risiko for brystkræftdød fra 51,3% til 42,8%, gevinst 8,5%, RR 0,79 (95% CI 0,65-0,95). Generelt var gevinsten til stede i alle undergrupper, og der kunne ikke identificeres særlige grupper, som ikke havde gavn af strålebehandling.

I Danmark ses god lokal kontrol efter operation for brystkræft med en 5-års lokal recidivrate på 1,4 %, hvilket kan tilskrives standardiseret og centraliseret brystkræftforløb med høj specialisering for radiologi, kirurgi og patologi samt optimeret systemisk behandling til patienterne, hvor flere kvinder end tidligere behandles med mere effektiv medicinsk behandling samt forbedret strålebehandlingsteknik (Kvalitetsindikatorrapport for Brystkræft 2017). Denne gode lokale kontrol genfindes også i DBCG HYPO studiet hvor 1882 kvinder blev randomiseret til normofraktioneret strålebehandling 50 Gy på 25 fraktioner (5 års lokal recidivrate 1,4%) eller hypofraktioneret strålebehandling 40 Gy på 15 fraktioner (5 års lokal recidivrate 1,1%).

Et lignende billede ses i udlandet, hvorfor der arbejdes på at identificere grupper af patienter, som måske helt kan undvære strålebehandlingen (12-15). Ud fra tumorkarakteristika (såvel patologiske faktorer som genekspressionsprofiler), patient-karakteristika (bl.a. alder og co-morbiditet) samt effekt af den systemiske behandling, har man hidtil ikke kunnet definere grupper af patienter, som ikke har gavn af strålebehandling, men for patienter > 60 år med særligt gode prognostiske parametre er effekten marginal (12, 13, 15). Effekten af strålebehandling til kvinder over 60 år som samtidig får tamoxifen er undersøgt i flere studier. Resultaterne indikerer, at strålebehandling sammen med tamoxifen halverer risikoen for lokalt recidiv sammenlignet med tamoxifen alene (1, 12, 16-18). Med hensyn til overlevelse viser studierne ikke nogen signifikant forskel.

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 blev 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

Hos patienter ≤ 40 år er BRCA-testning obligatorisk i forbindelse den brystbevarende strategi.

- 2. Delbryst strålebehandling kan anbefales til kvinder fyldt 50 år og opereret med lumpektomi for en unifokal non-lobulær brystkræft, som opfylder følgende: pT1, pN0, ER pos, HER2 neg, grad 1-2, resektionsmargin minimum 2 mm, og hvor tumorlejet med sikkerhed kan identificeres på planlægnings-CT-scanningen. Behandlingen gives med ekstern strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling bygger på data fra hhv DBCG's PBI-studie samt det engelske IMPORT-LOW [1b].

Med henblik på at anbefale patienter, der er lumpektomeret for brystkræft med særlig lav recidivrisiko, en strålebehandling, som er justeret i forhold til den lave recidivrisiko, initierede DBCG i 2009 et randomiseret forsøg, DBCG PBI, med henblik på indførelse af delbrystbestråling. Delbrystbestråling er en teknik, hvor udvalgte patienter anbefales strålebehandling mod tumorlejet. Behandlingen anses internationalt stadig som eksperimentel, og den kan udføres med flere forskellige teknikker involverende flere forskellige stråledoser og antal behandlinger (19) [1a]. I DBCG PBI studiet inkluderede man knap 900 patienter opereret med brystbevarelse for unifokal, unilateral non-lobulær brystkræft max 20 mm og uden aksilmetastaser, grad 1-2, hormonreceptor positiv samt HER2 negativ og med resektionsmargin minimum 2 mm. Før randomisering blev sikret, at man på planlægnings-CT-scanningen kunne identificere tumorlejet, således at det relevante volumen kunne bestråles. Det primære endepunkt i studiet var grad 2-3 fasthed i brystet efter 3 år, mens sekundære endepunkter var andre typer strålefølger samt tilbagefald. Studiet blev tilrettelagt således, at endelig vurdering af PBI som dansk standard skulle dels tage udgangspunkt i positive resultater fra DBCG PBI studiet, men der skulle også være positive resultater fra et parallelt engelsk randomiseret studie kaldet IMPORT-LOW, hvor samme type strålebehandling blev testet. I DBCG PBI studiet, som lukkede for inklusion 8. marts 2016, var der generelt få og ingen forskel mellem helbryst- og delbryst behandlede patienter med hensyn til bivirkninger og tilbagefald, men patienter behandlet med delbryst teknik havde generelt fået en mindre stråledosis til hjerte og lunge i forhold til helbrystbehandlede patienter.

I marts 2016 blev resultater fra IMPORT-LOW offentliggjort ved EBCC-10 kongressen med median follow-up 71 måneder. Studiet var 3-armet: arm 1 (helbryst, 40 Gy/15 fr.) inkluderede 674 patienter, arm 2 (delbryst 40 Gy/15 fr., residuele bryst 36 Gy /15 fr.) inkluderede 674 patienter, og arm 3 (delbryst, 40 Gy/15 fr.) inkluderede 670 patienter. Inklusionskriterier var minimum 50 år, T max 3 cm non-lobulær type, unifokal, unilateral, pN0/pN1, margin minimum 2 mm. For de inkluderede patienter var følgende gældende: median alder 63 år, median T 12 mm, 97% pN0, 90% grad 1-2, 95% ER pos, 95% HER2 negativ. Resultaterne viste en 5 års

kumuleret lokal recidiv rate for arm 1: 1.1% (95% CI 0.5-2.3), arm 2: 0.2% (95% CI 0.02-1.2), arm 3: 0.5% (95% CI 0.2-1.4). Hazard ratio i forhold til arm 1 var for arm 2: 0.32 (95% CI 0.09-1.20) og for arm 3: 0.44 (95% CI 0.14-1.42). Med hensyn til senfølger fandt man lave hyppigheder af forskellige strålefølger, og for enkelte med en forskel, som altid var i favør af PBI armen. Konklusionen på IMPORT-LOW var at der var meget lave risici for lokalt recidiv uanset behandlingsarm og der blev ikke fundet nogen indikationer på, at PBI øger risikoen for recidiv. Derudover var der generelt få bivirkninger med tendens til færre bivirkninger ved PBI.

Baseret på den første analyse af data fra DBCG PBI studiet, hvor 350 patienter var fulgt i 3 år mht. registrering af bivirkninger og tilbagefald, og i lyset af positive resultater fra IMPORT-LOW studiet med 2018 patienter, er delbryst strålebehandling derfor accepteret som national standard til udvalgte patienter, hvis patienten udvælges og behandles efter kriterierne gældende i DBCG PBI studiet. Delbryst strålebehandling med ekstern stråleteknik blev standard 1. april 2016, idet man ved denne teknik bestråler en markant mindre del af brystet ud at øge risikoen for tilbagefald, og samtidigt opnås markant lavere dosis til hjerte og lunge sammenlignet med helbryst strålebehandling. Systematisk opfølgning af patienterne i DBCG PBI studiet fortsætter til 10 år, og der vil løbende blive vurderet, hvorledes bivirkninger og tilbagefald udvikles. Hvis der påvises uventede problemer vil beslutningen om brug af PBI som standard blive revurderet af DBCG RT Udvalget.

I forbindelse med publikation af de første resultater fra DBCG PBI studiet i 2021 blev resultater fra 4 større randomiserede PBI studier (20-23), hvor ekstern strålebehandling var anvendt til PBI, sammenholdt med resultater fra DBCG PBI studiet og DBCG HYPO studiet. DBCG RT Udvalget besluttede på den baggrund, at pr 1. marts 2021 skulle aldersgrænsen for at bruge PBI ekstern strålebehandling 40Gy/15 fr som standard sænkes fra 60 år til 50 år, mens de øvrige kriterier blev fastholdt.

På baggrund af de meget lave rater for lokalrecidiv i IMPORT-LOW studiet, HYPO studiet samt DBCGs kvalitetsindikator rapport, har man i DBCG iværksat DBCG RT Natural protokollen, der randomiserer udvalgte patienter til +/- delbryst strålebehandling.

I Region Hovedstaden har man deltaget i et internationalt randomiseret forsøg (TARGIT) med intraoperativ strålebehandling, der også undersøger effekten af delbrystbestråling. Inklusionskriterierne er de samme som i DBCG PBI protokollen, fraset at alder ned til 50 år accepteres, men teknikken er meget forskellig, idet der her bruges intraoperativ radioterapi (Intrabeam, 20 Gy/1 fraktion med 50 kV). Den første rapport fra studiet omkring recidivrisiko er publiceret med en median opfølgning på 29 måneder, således er det for tidligt at vurdere effekten af denne behandling (24, 25). Intraoperativ strålebehandling på Herlev hospital ophørte april 2019.

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

Patientværdier og – præferencer

Det vurderes, at de fleste brystkræftpatienter ønsker en effektiv men skånsom strålebehandling, hvor man minimerer dosis til hjerte og lunger mest muligt for at undgå sene bivirkninger.

Rationale

Der lægges vægt på, at delbryst strålebehandlingen fokuserer på tumorlejet, som er det mest relevante target samtidig med at man minimerer dosis til hjerte og lunger.

Bemærkninger og overvejelser

Opmærksomhed på opdaterede resultater af PBI studiet, når disse foreligger.

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er primært baseret på 4 RCT incl. DBCG's HYPO-protokol [1b].

I Danmark og det meste af den øvrige verden er standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter brystbevarende operation 45-50 Gy givet i daglige fraktioner á 2 Gy. Dette dosisniveau er tilstrækkeligt til at kontrollere 80-90% af subklinisk sygdom med minimal normalvævsskade (4, 6) [1a]. I DBCG 82 protokollen blev anvendt standarddosis på 50 Gy/25 fraktioner. I 89 protokollen blev totaldosis reduceret til 48 Gy/24 fraktioner, idet strålebehandlingen blev givet simultant med kemoterapi (cyclofosamid). Fra januar 2009 anbefalede DBCG atter en dosis på 50 Gy på 25 fraktioner til residuale brystvæv, fordi der ikke længere blev givet konkomitant kemoterapi, og man ønskede at bruge samme standarddosis som størstedelen af det internationale samfund. På grund af begrænset strålekapacitet til et stadigt stigende antal kvinder med brystkræft, hvor strålebehandling er indiceret, har man i Canada og England traditionelt brugt hypofraktioneret strålebehandling, det vil sige et total færre antal fraktioner med en større daglig dosis (> 2 Gy).

Der er publiceret 3 undersøgelser, som randomiserer mellem standard- versus hypo-fraktioneret postoperativ strålebehandling. I et canadisk studie blev 1234 kvinder med lymfeknude negativ brystkræft efter lumpektomi randomiseret til konventionel strålebehandling (50 Gy/25 fr.) versus hypofraktioneret strålebehandling (42,5 Gy/16 fr.). Der blev ikke givet boost. Median opfølgningstid på 12 år (26). Efter 10 år fandtes ingen signifikant forskel på lokal recidiv frekvens eller overlevelse mellem de to randomiseringsarme og det kosmetiske resultat fandtes godt / rigtig godt hos ca. 70 % af patienterne i begge grupper. Studiet har været kritiseret for blandt andet selektion af patienter (udgangskohorten var over 3700 patienter, 80% af tumorerne var T1, 76% af patienterne var >50 år og 73% af tumorerne var grad 1-2). Der var ligeledes krav om begrænset bryststørrelse, og kun 11% modtog kemoterapi. En subgruppeanalyse viste desuden en 3 gange øget risiko for lokalt recidiv blandt de hypofraktionerede i forhold til normofraktionerede kvinder, som var opereret for en grad 3 tumor (HR 3,08 (95% CI 1,22-7,76)).

I de britiske START undersøgelser inkluderedes 4451 tumorektomerede kvinder med tidlig brystkræft (T1-3, N0-1, M0) i to protokoller START A (N= 2236, median opfølgings-tid 5,1 år) og START B (N=2215, median opfølgningstid 9,9 år). I START A blev der randomiseret mellem konventionel strålebehandling (50 Gy/25 fr.) versus hypo-fraktionering 39 Gy/13 fr. (3 Gy/fr.) eller 41.6 Gy/13 fr. (3.2 Gy/fr.) alle over 5 uger. I START B) blev randomiseret mellem 50 Gy/25 fr. og 40 Gy/15 fr. (2,67 Gy/fr.) (27-29). I begge studier fandtes ingen forskel på lokalrecidivfrekvensen i de forskellige behandlingsarme og der er ikke fundet signifikant flere senfølger (fibrose, telangektasier og brystødem) med den hypofraktionerede behandling. Senfølgerne blev ikke evalueret ens i de to studier, en del af evalueringen er foretaget på baggrund af fotografier der kun forelå på ca. 60% af alle patienterne ved baseline. Desuden inkluderede studiet kun patienter med begrænset bryststørrelse, ingen postoperative komplikationer, stort set ingen regional bestråling (kun 7% af patienterne i START Trial B) og kun få fik adjuverende kemoterapi. Der er ikke rapporteret problemer med hjerte- eller lungetoksicitet (27, 28, 30-32) [1b-2c].

Baseret på de tidligere erfaringer fra DBCG vedrørende anvendelse af hypofraktionering (> 3 Gy pr. fraktion) efter mastektomi, som viste betydeligt forøgede senkomplikationer (fibrose i bløddele og lunger, telangiectasier i huden, øget risiko for lymfødem, nedsat skulderbevægelighed og costafrakture)(33) samt at et canadisk studium påviste øget hjertedødelighed hos patienter med venstresidige tumorer behandlet med fraktions-doser >2,5 Gy (34), har anbefalingen fra DBCG været at anvende konventionel fraktionering (≤ 2 Gy/ fraktion) såvel efter mastektomi som efter lumpektomi.

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

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

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

Studiet blev lukket for inklusion d 27.03.14 efter en planlagt interim undersøgelse viste, at der ikke var forskel på graden af bivirkninger (primært endepunkt: grad 2-3 fasthed i brystet) mellem de to randomiseringsarme. Der blev rekrutteret 1.882 patienter i perioden maj 2009 – marts 2014, 1.632 patienter med brystkræft og 251 patienter med DCIS. Median alder var 59 år, spændvidde 39-83 år. Systematisk follow-up af morbiditet fortsætter til 10 år for at sikre, at der ikke på et senere tidspunkt fremkommer øget morbiditet i den hypofraktionerede behandlingsarm.

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

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

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

I forbindelse med opgørelsen af resultater til ESTRO 2016 revurderede DBCGs RT udvalg imidlertid dette og valgte at bruge 40 Gy/15 fr. til alle lumpektomerede lymfe-knudenegative patienter uanset alder. Baggrunden var, at der i DBCG HYPO blev fundet historisk lav risiko for lokalt recidiv uden tegn til at de unge <50 år havde en øget risiko for lokalt recidiv med 40 Gy/15 fr. Derudover var man blevet bekendt med, at der i Young Boost Trial, hvor patienter <50 år blev randomiseret til 16 Gy versus 26 Gy boost, også var en historisk lav risiko for lokalt recidiv ca. 2% efter 8 år median follow-up (35). Det er derfor næppe sandsynligt, at risikoen for lokalt recidiv for de unge patienter vil være forskellig afhængig af 50 Gy/25 fr versus 40 Gy/15 fr.

For patienter opereret med brystbevarende operation for lymfeknudepositiv brystkræft er standarddosis 50 Gy/25 fraktioner, hvilket er i harmoni med den dosis, som er anvendt i langt hovedparten af de randomiserede studier i EBCTCG metaanalysen fra 2011(11) [1a].

På baggrund af positive resultater fra ovennævnte hypofraktionerings-studier fra Canada og England (26, 29) [1b] har man i England og Holland nu valgt som standard at behandle alle patienter opereret for brystkræft og hvor der findes indikation for strålebehandling, med 40 Gy/15 fr., uanset lymfeknudestatus og operationstype.

Dette er baseret på meget begrænsede data af lokoregional strålebehandling af patienter inkluderet i START trials (7% af patienterne i START Trial B). Man har ud fra kapacitetsmæssige hensyn valgt at ekstrapolere resultaterne fra patienter strålebehandlet kun på brystet til patienter, som skal have bestråling af både bryst/brystvæg og lymfeknuder.

DBCG's RT udvalg initierede i marts 2015 et randomiseret studie (DBCG HYPO II også kaldet Skagen Trial 1), hvor hypofraktioneret lokoregional strålebehandling af lymfe-knudepositiv brystkræft testes overfor normofraktioneret behandling. Patienter opereret med såvel lumpektomi som mastektomi kan indgå, blot skal der være indikation for lokoregional strålebehandling uden behov for boost mod lymfeknuder. Alle myndige kvinder kan indgå, alle typer systemisk behandling accepteres, ligeledes neoadjuverende/ primær systemisk behandling, brystimplantater, bindevævssygdomme, infektioner, seromer osv. Hvis patienten skal have boost mod tumorlejet vil boostet blive givet som simultant integreret boost, således at det overordnede behandlingsforløb afkortes med 5 behandlingsdage. Randomiseringen er 1:1 mellem 50 Gy/25 fr.r versus 40 Gy/15 fr. Primært endepunkt er ipsilateral armlymfødem, mens alle andre strålerelaterede morbiditeter samt recidivmønster er sekundære endepunkter. Studiet er aktivt i 7 lande. For mere information henvises til www.dbcg.dk.

Patientværdier og – præferencer

Patienter med indikation for strålebehandling mod residuale bryst får 3 ugers behandling som standard, fordi det er lige så effektivt som 5 ugers behandling i forhold til risiko for tilbagefald af brystkræft. Detaljerede undersøgelser af senfølger viser derudover, at der er færre senfølger til 3 ugers strålebehandling i forhold til 5 ugers behandling.

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

Der afventes opdaterede tal fra HYPO studiet primo 2020.

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger primært på to store randomiserede studier [1b].

Ud over strålebehandling til alt residualt brystvæv efter lumpektomi har det i de fleste europæiske lande såvel som USA også været rutine at give supplerende boost til tumorlejet enten med ekstern strålebehandling (elektroner eller fotoner) eller med interstitiel brachyterapi. Rationalet for at supplere med boost er baseret på teorien om, at en øget stråledosis til det område, som må antages at have den største tumorbyrde, vil reducere risikoen for lokalt recidiv. Samtidig forventes det at en sådan dosisforøgelse til et begrænset område, ikke i betydelig grad vil øge risikoen for lokale komplikationer. Ikke desto mindre er det samlede resultat afhængig af balancen mellem omfanget af det kirurgiske indgreb, total dosis og volumen af det område, der

boostes til høj dosis. Spørgsmålet er, om det er nødvendigt at give boost behandling til alle patienter. Der foreligger aktuelt to store randomiserede studier. Det første blev udført i Lyon og inkluderede mere end 1000 patienter. Præliminære resultater har vist en 25% reduktion i lokal recidivfrekvensen hos patienter behandlet med boost sammenlignet med ingen boost (henholdsvis 3,6% versus 4,5% efter 5 år) (36)[1b].

Det andet meget større studium er gennemført af EORTC-gruppen [33] [1b]. Dette studium inkluderer 5318 patienter behandlet med brystbevarende operation, postoperativ stråle-behandling (50 Gy/25 fr.) til residuele mamma og randomisering til intet eller supplerende boost til tumorlejet (15-16 Gy / 8 fr.). Med en median opfølgningstid på 17,2 år fandtes en signifikant relativ reduktion i risikoen for lokalt recidiv på 35 % til fordel for kvinder, der fik boost. Den kumulative incidens af lokalrecidiv efter 20 år var 12 % vs. 16,4 % til fordel for boost. Effekten af boost var mest udtalt for kvinder \leq 40 år, hvor man efter 20 år fandt risikoreduktion på 11.6 %. For de øvrige aldersklasser fandtes en reduktion på ca. 6 % for 41-50 årige, 3 % for 51-60 årige, og 3% for kvinder $>$ 60 år. Reduktionen var statistisk signifikant for patienter under 51 år men ikke for de ældre aldersgrupper. Som bivirkning til den højere stråledosis, sås en kumulativ incidens af svær fibrose på godt 5 % efter 20 år blandt kvinder behandlet med boost vs $<$ 2 % uden boost, og for moderat fibrose 30 % med boost vs 15 % uden boost. Der fandtes ikke forskel mellem grupperne, hvad angår hyppighed af fjernmetastaser, brystkræft-relateret død og død af alle årsager.

Indtil videre har DBCG valgt at undlade at give boost til patienter over 50 år, forudsat at der er sufficient resektionsmargin \geq 2mm til sideresektionsrand (3).

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

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt at effekten af boost er større jo yngre patienterne er.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der ikke er påvist signifikant effekt af boost til kvinder over 50 år, forudsat sufficient resektionsmargin.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

- 5. Boost kan gives enten sekventielt eller integreret. Den anbefalede dosis for sekventielt boost for kvinder 40 år eller yngre er 16 Gy/8 fraktioner, 5 fraktioner pr.**

uge. For kvinder mellem 41- 49 år er den anbefalede dosis 10 Gy/5 fraktioner. Ved margin under 2 mm er dosis 16 Gy/8 fraktioner uanset alder (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på et stort EORCT-studie [1b].

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

På baggrund af EORTC-studiet (37) [1b] er DBCG's rekommandationer for boost, således at kvinder ≤40 år anbefales boost på 16 Gy/8 fr., 5 fr. pr. uge. Patienter mellem 41-49 år anbefales 10 Gy/ 5 fr.. Dette er baseret på en vurdering af hyppigheden af lokalrecidiver registeret i DBCG, hvor der ses en særlig høj hyppighed blandt helt unge < 40 år. Der gives i dag 3. generations kemoterapi (hvor der i EORTC-studiet blev anvendt 1. generations kemoterapi) som bidrager til at mindske risikoen for lokalrecidiv, hvorfor den absolutte risikoreduktion blandt nutidens kvinder er mindre. Derudover anbefales boost til patienter, hvor der er <2 mm fri margin til sideresektionsrand fra såvel invasiv cancer og/eller DCIS og/eller pleomorft LCIS. Ved tumor < 2 mm fra bundfascien skal der ikke gives boost, hvis bundfascien blev medtaget under operationen, med mindre tumor voksede igennem bundfascien. Dosis bør være 16 Gy/8 fr. I dag accepteres "not on ink" af kirurgerne som frie resektionsrande, hvilket især kan være problematisk for kvinder over 50 år, da dette udløser boost 16 Gy/8 fr. HYPO studiet har vist, at boost er korreleret til øget risiko for fibrose, man må derfor i denne situation drøfte muligheden for reresektion, så man opnår frie resektionsrande ≥ 2 mm, hvorved man undgår anbefaling af boost (38) [1b].

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at for alle aldersgrupper er boost dosis er 16 Gy/8fr. hvis der ikke opnås frie resektionsrande ≥ 2 mm.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

6. Den anbefalede dosis for simultant integreret boost afhænger af den øvrige strålebehandling og patientens alder jvf. ovenstående, og vil være som følgende:
(D)

- 50 Gy/ 25 fr. + 10 Gy/ 5 fr.: 57 Gy / 50 Gy / 25 fr.

- 50 Gy/ 25 fr. + 16 Gy/ 8 fr.: 63 Gy / 51,52 Gy / 28 fr.
- 40 Gy/ 15 fr. + 10 Gy/ 5 fr.: 45,75 Gy / 40 Gy / 15 fr.
- 40 Gy/ 15 fr. + 16 Gy/ 8 fr.: 52,2 Gy / 42,3 Gy / 18 fr.

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på udregninger iht. LQ-modellen, og er beregnet således, at den biologisk effektive dosis for hver af de fire mulige simultane boost-behandlinger svarer til den biologisk effektive dosis med sekventiel teknik. For detaljer henvises til protokollen for Skagen Trial 1 på www.dbcg.dk [5].

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

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

Det andet randomiserede fase 3 studie er fra Heidelberg og Mannheim, Tyskland (39). Arm 1 er 64,4 Gy/ 50,4 Gy/ 28 fr. og arm 2 er 50,4 Gy/ 28 fr. med sekventielt boost 16 Gy/ 8 fr., BED værdier baseret på α/β 2 Gy og 5 Gy er hhv. 138,46 Gy og 94,02 Gy i test-armen. Det primære endepunkt er kosmese efter 6 uger og 2 år, sekundære endepunkter er 2 og 5 års lokale recidivrater. Der planlægges inkluderet 502 patienter, og resultater fra studiet afventes.

SIB anvendes imidlertid allerede som national standard i Holland, hvilket sker på baggrund af retrospektive data fra Groningen, som har anvendt SIB rutinemæssigt siden 2005. Recidivdata 5 år efter hypofraktioneret SIB er nu publiceret for 752 konsekutive patienter behandlet i Groningen, hvor man bruger 67,2 Gy/ 50,4 Gy/ 28 fr. ved fokalt positive marginer og 64,4 Gy/ 50,4 Gy/ 28 fr. ved andre indikationer for boost (40). Med α/β 2 Gy svarer disse boost doser til 147,84 Gy og 138,46 Gy, mens den højeste BED i Danmark er 132 Gy (50 Gy/ 25 fr. med sekventielt boost 16 Gy/ 8 fr). Den aktuariske 5-års lokale kontrol var 98,9%. Samme center har rapporteret morbiditet for 940 patienter behandlet 2005-2010, og med 30 mdr. opfølgning (436 patienter fulgt > 30 mdr.) var \geq grad 2 fibrosis i boost området 8,5% (41).

Et studie fra Atlanta, USA, har rapporteret retrospektive data fra 354 patienter med stadium I-III brystkræft behandlet med SIB (42). For 89% af patienterne var behandlingen baseret på 59,95 Gy/ 45 Gy/ 25 fr. (baseret på α/β 2 Gy er BED dermed 124,10 Gy). Efter median 33 mdr. var 3-års lokoregional recidivraten 2.8% for patienter med brystkræft og 1.4% for patienter med DCIS, og det kosmetiske udkomme var godt/excellent for 96,5% og acceptabelt for 3,5%.

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

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. For detaljer henvises til protokollen for Skagen Trial 1 på www.dbcg.dk.

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at afkorte den samlede behandlingstid.

Rationale

Der blev 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.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 2 RCT [1b] samt 2 større EBCTCG metaanalyser [1a] med i alt > 20.000 patienter.

Lokalbehandling af brystkræft har udviklet sig meget over de sidste 50 år. Historisk har mastektomi - sammen med en vis grad af regional lymfeknude excision - været standardbehandlingen af brystkræft. Med udviklingen af stadig mindre omfattende og mere skånsomme kirurgiske indgreb (fra Halsted's operation til simpel mastektomi), har tillæg af strålebehandling gjort det muligt, at holde loko-regional recidivraten på et sammenligneligt niveau, som det man observerede ved mere vidtgående kirurgiske indgreb (udvidet radikal mastektomi) (43, 44) [1b-2b].

Den øgede opmærksomhed på at reagere på 'en knude i brystet' og indførelse af populationsbaseret mammografiscreening for kvinder i alderen 50-69 år har medført at diagnosen stilles i et tidligere stadium, og mange patienter - der tidligere blev behandlet med mastektomi - kan nu behandles med lumpektomi. På trods af dette anvendes mastektomi stadig (om end i mindre omfang) i tilfælde med ringe udsigt til radikalitet ved lumpektomi (stor tumor, multifokalitet, lobulært carcinom, genetisk disposition til brystkræft, mv.), og i de tilfælde hvor patienten ønsker mastektomi.

Postmastektomi strålebehandling (PMRT) er en adjuverende behandling efter mastektomi som omfatter regio mammae og et varierende omfang af de regionale lymfeknude regioner. Formålet (indikationen) for PMRT er for det første at reducere risikoen for lokalt eller regionært recidiv (LRR). For det andet at bedre prognosen (overlevelsen) - sædvanligvis sammen med adjuverende medicinsk behandling - ved at udrydde subkliniske metastaser i det loko-regionale område. Risikoen for LRR stiger med blandt andet stigende tumorstørrelse, antallet af tumorpositive regionale lymfeknuder, manglende mikroskopisk radikalitet, lymfovaskulær invasion og tumor-gennembrud af bundfascien eller af lymfekapslen. Der er således normalt ikke indikation for at anbefale PMRT til patienter med tumor under 50 mm og ingen makrometastaser i aksillen (T1-2N0M0), medens der anbefales PMRT afgrænset til regio mammae (brystvæggen) til patienter der er mastektomeret, men hvor der ikke er opnået mikroskopisk radikalitet (se afsnit om lokoregional strålebehandling).

Effekten af PMRT er vurderet i en række randomiserede forsøg, hvor man har sammenlignet mastektomi alene med samme mastektomi efterfulgt af PMRT; flere randomiserede forsøg – samlet i en EBCTCG meta-analyse - viser således samstemmende, at PMRT reducerer risikoen for LRR med omkring to-tredjedele og en signifikant reduktion i brystkræftdødsfald. Gevinsten blev ophævet af en overdødelighed, hovedsagelig pga. kardiovaskulær sygdom, hos de strålebehandlede patienter. Dette skyldes især resultaterne i de ældste studier, hvor behandlingsteknik, dosis og fraktionering ikke har været på højde med moderne stråleterapi (2, 45) [1a]. Effekten af PMRT er belyst hos præmenopausale patienter, som også modtog adjuverende kemoterapi, i et dansk (DBCG82B) og i et canadisk studie (46, 47): Begge studier viste en betydelig reduktion i LRR-raten og en signifikant forbedret overlevelse; i et tilsvarende dansk studie (DBCG82C) med tamoxifen til postmenopausale, observeredes en tilsvarende overlevelsesevinst til fordel for de strålebehandlede patienter (48). Der er ikke påvist overdødelighed af kardio-vaskulær sygdom (observation > 15 år) i DBCG82B/C (49). I et EBCTCG overview fra 2005 (25 forsøg, > 8.000 patienter) vises, at for lymfeknude positive patienter findes 20% reduktion i lokal-recidivfrekvens efter 10 år og en signifikant brystkræftoverlevelsesevinst på 5,4% efter 15 år samt en signifikant samlet overlevelsesevinst på 4,4% efter 15 år (1).

Der er således god evidens for og international konsensus om gunstig effekt af PMRT til højrisiko patienter. Indtil 2014 var der ikke international konsensus om patienter med små tumorer og 1-3 positive lymfeknuder burde anbefales PMRT. DBCG82B/C og det canadiske studie (47) viser imidlertid, at effekten af PMRT med hensyn til både LRR og overlevelse er mindst lige så stor for patienter med få positive lymfeknuder (1-3 stk.) som for patienter med 4 eller flere positive lymfeknuder (50). En opgørelse af 10 og 20 års recidivfri og overlevelsedata fra EBCTCG omfattende mere end 8.000 patienter bekræfter, at PMRT var forbundet med øget recidivfri overlevelse (RR= 0,68, $p < 0,00006$) og total overlevelse (RR = 0,80, $p < 0,01$), og at effekten var størst for patienter med 1-3 positive lymfeknuder. Der var i EBCTCG analysen ingen effekt af strålebehandling hos patienter (N=700) uden tumorpositive lymfeknuder i aksillen (8). I en senere EBCTCG meta-analyse omfattende 13.000 patienter (fra 14 trials) vurderedes effekten af lymfeknude bestråling; i nyere studier (>1989) var loko-regional strålebehandling forbundet med reduceret LRR-rate, forlænget brystkræftspecifik overlevelse og forbedret total overlevelse; den absolutte mortalitet var størst for patienter med fire eller flere tumor-positive lymfeknuder (45) [1a]. I 2014 dokumenterede EBCTCG gruppen blandt 8000 højrisiko brystkræftpatienter inkluderet i 22 randomiserede studier, at patienter med 1 makrometastase i aksillen havde lige så stor gavn af loko-regional strålebehandling som patienter med 2-3 eller N2 sygdom bedømt på 10 års

recidivrisiko og 20 års brystkræft overlevelse (8). Denne metaanalyse ledte til en betydelig stigning i anvendelsen af loco-regional strålebehandling internationalt.

Der er fortsat ikke international konsensus om, at patienter med store tumorer (T3 og T4) og N0 sygdom har gavn af strålebehandling men flere undersøgelser viser en effekt (51, 52) ligesom resultaterne fra DBCG 82 studierne bekræfter denne indikation.

Efter indførelse af sentinel node teknik, som medfører forfinet histopatologisk diagnostik, påvises et øget antal tilfælde med en eller flere mikrometastaser i sentinelle lymfeknuder uden tegn på metastasering til øvrige aksillymfeknuder. Tallene viser, at 10-20% flere patienter herved bliver rubriceret som lymfeknude-positive, hvis man medregner mikrometastaser. Der er imidlertid ikke dokumentation for, at postoperativ strålebehandling er nødvendig hos disse patienter, som tidligere har været rubriceret som lymfeknude negative, hvor man ikke har evidens for overlevelsesgevinst af postoperativ strålebehandling (53).

DBCG har derfor valgt, at PMRT bør anbefales patienter med:

1. tumorpositive lymfeknuder (makrometastaser) i aksillen uanset antal og primærtumors størrelse (mikrometastaser alene, i én eller flere lymfeknuder, indicerer således ikke strålebehandling)
2. tumor > 50 mm eller
3. ikke radikal operation

Postmastektomi radioterapi efter primær systemisk behandling: der henvises til retningslinje "Neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft mhp. down-sizing og down-staging".

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at nedsætte andelen af patienter der gennemgår mastektomi.

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

- 8. Den anbefalede standarddosis ved mastektomi er 50 Gy/25 fraktioner.
Udstrækningen af target tilpasses sygdomsstadie (N-stadie) og omfanget af det kirurgiske indgreb (SN +/- aksildissektion) (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger primært på DBCG IMN studiet [2b] samt ESTRO's konsensus for target delinieation [5].

Standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter mastektomi uden makroskopisk resttumor er 50 Gy på 25 fraktioner med 5F/w.

Target for postoperativ strålebehandling er residuale bryst/thoraxvæg svarende til det fjernede brysts udbredning og regionale lymfeknuder parasternalt, interpektoralt, periklavikulært og i aksillen. I dette område er der flere kritiske strukturer, som kan beskadiges af stråler, (plexus brachialis, lungevæv, hjerte, ribben, skulderled og blod- og lymfekar). Der foreligger adskillige undersøgelser, som dokumenterer forbigående og persisterende stråleskader (30-32, 54-58).

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

Risikoen for recidiv i aksillen afhænger af omfanget af aksildissektionen. I DBCG 82 perioden blev der kun fjernet få lymfeknuder (median 7), hvorimod der nu, ved fund af tumorpositive lymfeknuder, foretages egentlig rømning af level I og II, svarende til fjernelse af mindst 10 lymfeknuder. Recidivhyppigheden i aksillen er nu yderst ringe, især hos patienter med få positive lymfeknuder. I DBCG IMN studiet var risikoen for isoleret regionalt recidiv blandt pN+ patienter efter lokoregional strålebehandling under 1% med 9 års median follow-up (59) [2b].

Da det er veldokumenteret, at frekvensen og sværhedsgraden af arm-morbiditet (lymfødem, nedsat skulderbevægelighed) øges ved en kombination af omfattende kirurgi og strålebehandling, har DBCG valgt, at aksillymfeknuderne i level I ikke skal inkluderes i target, hvis der er udført en mikroskopisk radikal aksildissektion af level I og II. Såfremt der er efterladt tumor i aksillen, eller hvis der er massiv tumor-infiltration i aksillen (≥ 6 makrometastaser), bør der foretages en individuel afvejning af, hvor stor en del af aksillen, der skal inkluderes. Denne praksis har været anvendt i DBCG siden 1995, hvor strålebehandlingen blev genindført for de præmenopausale højrisiko patienter på basis af DBCG 82 B resultaterne.

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

Dette vil således være tilfældet f.eks. for de patienter, som måtte indgå i SENOMAC studiet (www.DBCG.dk). Her randomiseres til ingen aksilrømning efter påvisning af 1-2 makrometastaser i sentinel nodes. En sådan strategi er også i harmoni med resultater fra AMAROS studiet, hvor der blev fundet ens recidivrater mellem patienter med sygdom i aksillen, og hvor der blev randomiseret til enten aksilrømning eller regional strålebehandling. Man fandt signifikant mindre lymfødem blandt patienter, som ikke blev aksilrømmet (60) [1b].

DBCG's RT Udvalg har valgt at definere targets for lokoregional strålebehandling som beskrevet i ESTRO's konsensus for target delineation (61, 62) [5]. Denne konsensus er meget inspireret af et DBCG arbejde med target definition (63) og derudover er der taget udgangspunkt i lokalisationen af regionale recidiver blandt ca. 100 patienter behandlet i Århus (64). Væsentligt er at regionale recidiver efter regional strålebehandling er sjældne, og der er oftest tale om in-field recidiver. Efter skift til ESTRO's konsensus for target delineation er

der for de fleste patienter tale om en mindre reduktion i strålefelternes størrelse i forhold til tidligere, dels feltgrænsen op mod halsen, dels ud mod overarmen.

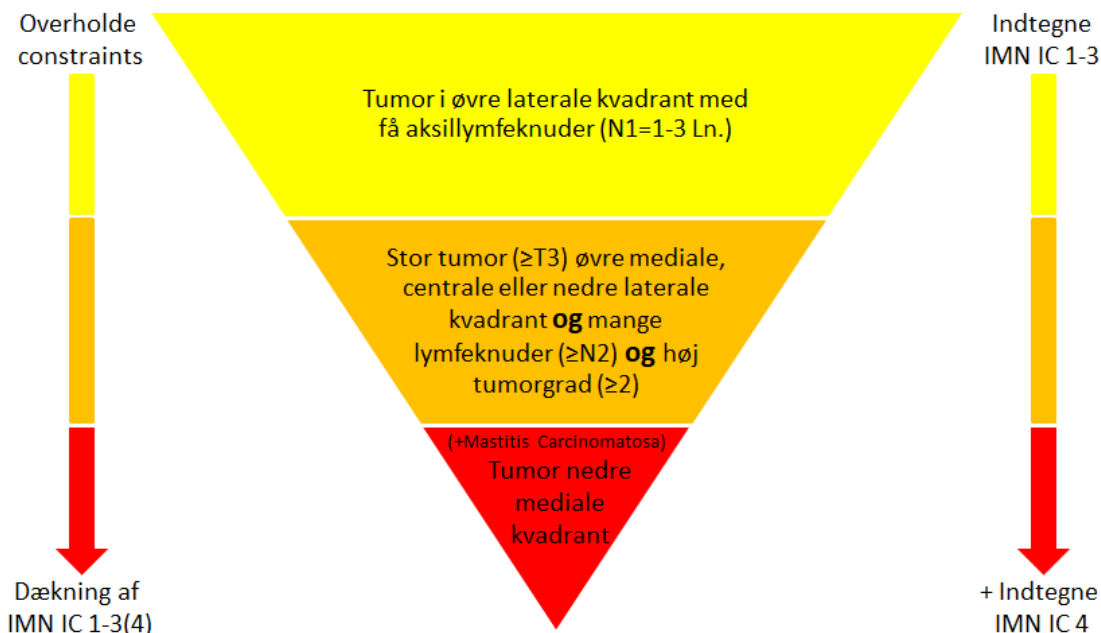
Internationalt har der indtil 2015 ikke været konsensus om, hvorvidt de parasternale lymfeknuder var target efter operation for brystkræft, fordi ingen studier havde dokumenteret en positiv gevinst af bestråling (65-67). De parasternale lymfeknuder kan teoretisk være et nidus for senere disseminering, og effekten af bestråling af de parasternale lymfeknuder kan derfor i princippet måles i patienterne overlevelse. Omkring årtusindskiftet brugte man potentielt kardiotoxiske stoffer i den adjuverende systemiske behandling efter operation for brystkræft. Da inklusion af de parasternale lymfeknuder i strålefelterne alt andet lige ville resultere i øget stråledosis til hjertet ved venstresidig brystkræft, samtidig med, at gevinsten af parasternal bestråling var udokumenteret, valgte man i DBCG's RT udvalg i 2003, at de parasternale lymfeknuder var target hos alle patienter opereret for højresidig lymfeknudepositiv brystkræft, hvorimod de ikke var target hos patienter med venstresidig lymfeknudepositiv brystkræft. Resultater fra de første 5 års behandling af >3000 patienter efter disse retningslinier dannede baggrund for et ph.d.projekt, hvor kvalitetssikring af DBCG's stråleteknikker også blev udført.

På baggrund af resultaterne af dette Ph.d studie besluttede RT udvalget i juni 2014 igen at anbefale at patienter med pN+ sygdom strålebehandling af de parasternale lymfe-knuder (IMN RT), uanset lateralitet. Rekommandationen hviler på data fra DBCG IMN studiet (59) og resultaterne af internationale studier (68, 69).

DBCG IMN studiet, hvor der indgik 3011 patienter med tidlig brystkræft (1485 højresidige og 1586 venstresidige) behandlet fra 2002 til 2007 viste, med 8-9 års median opfølgning, en forskel på 2.4% til fordel for IMN RT (HR 0.85, p=0.03) med hensyn til brystkræftdød. Overlevelsen viste en forskel på 3.5% til fordel for IMN RT (HR = 0.83, p=0.006). Gevinsten af IMN RT var større ved stor tumorstørrelse, stigende antal makrometastaser, høj malignitetsgrad samt medial/central lokaliseret tumor. Der kunne ikke identificeres undergrupper af patienter, som ikke havde effekt af IMN RT (70).

Som udgangspunkt skal target indeholde de ipsilaterale parasternale lymfeknuderegioner i IC 1 – 3, dog bør man om muligt inkludere IC 4 ved tumor beliggende i nedre mediale kvadrant, mastitis carcinomatosa samt andre udvalgte højrisiko patienter (stor tumor $\geq T3$ i øvre mediale, centrale eller nedre laterale kvadrant og mange lymfeknuder $\geq N2$ og høj tumorgrad ≥ 2) som angivet i nedenstående (Figur 1) på baggrund af øget risiko for lymfedrænage til IMN (71) [2b].

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

Figur 1. Prioritering af IMN og medinddragelse af IMN IC4

Et EORTC studie randomiserede 4.004 patienter inkluderende patienter med mediale eller centralt beliggende tumorer (uafhængigt af lymfeknudestatus) samt alle andre med N+ sygdom til hhv. +/- strålebehandling af de mediale supraklaviculære lymfeknuder samt IMN uanset lumpektomi/mastektomi. Med 9.5 års median opfølgning fandtes en forskel på 1.9% til fordel for lymfeknudebestråling (HR 0.82, $p=0.02$) for brystkræftdød. Overlevelsen viste en marginal forskel på 1.6% til fordel for lymfeknude bestråling (HR 0.87, $p=0.06$) [64].

Et canadisk studie randomiserede 1.832 N0 højrisiko patienter (tumor > 5 cm, grade III, ER negativ, karinvasion og tumor > 2 cm, hvor der var fjernet <10 lymfeknuder) samt N+ patienter til +/- lymfeknudebestråling inklusiv IMN efter lumpektomi. Med 10.9 års median opfølgning fandtes en forskel på 5% til fordel for lymfeknudebestråling (HR 0.76, $p=0.01$) med hensyn til sygdomsspecifik overlevelse. Der var ingen forskel i overlevelsen mellem grupperne (69) [1b].

Der bør dog fortsat være særligt fokus på patienter med tidligere hjertesygdom, som har særlig høj risiko for stråleinduceret kardiomyopati, ligesom der skal være opmærksomhed på den potentielle hjertetoksitet, der kan opstå og øges ved anvendelsen af nuværende adjuverende kemoterapi med anthracycliner (72) i kombination med den post-operative strålebehandling.

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på nedsætte risikoen for lokoregionært recidiv ved lymfeknude positiv sygdom.

Rationale

Der er i anbefalingen lagt vægt på at target tilpasses sygdomsstadiet.

Bemærkninger og overvejelser

Patienter med tidligere hjertesygdom, har særlig høj risiko for stråleinduceret kardiomyopati,

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

Litteratur og evidensgennemgang

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

Der foreligger ikke randomiserede forsøg, der belyser hverken det minimale eller maksimale acceptable tidsinterval mellem operation og start på strålebehandling. Der er publiceret to reviews over retrospektive studier om emnet (73, 74) [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 (74). For hele gruppen af brystkræftpatienter fandtes derimod ingen signifikant påvirkning af overlevelsen med stigende ventetid til strålebehandling (73). 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 (75) [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 (76).

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

Patientværdier og – præferencer

Der lægges vægt på at undgå unødigt ventetid fra operation til man kommer i gang med strålebehandlingen.

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

10. DBCG anbefaler at give kemoterapi først og derefter postoperativ strålebehandling (kan fraviges hvis den primære operation er uradikal). Endvidere anbefales at patienter starter/fortsætter den antihormonelle behandling under strålebehandlingen (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger primært på et Cochrane review [1a].

Der foreligger kun få undersøgelser, som belyser betydningen af rækkefølgen af strålebehandling og adjuverende systemisk behandling efter operation. Et systematisk review, hvor der indgik 11 studier (N=1927), viste en signifikant øget lokal recidiv frekvens efter 5 år hos patienter, der fik kemoterapi først versus patienter, der fik initial strålebehandling (16% vs 6%) (77) [2a]. I et enkelt randomiseret studium fra Boston er det vist, at lymfeknude positive patienter, som fik kemoterapi før strålebehandling, havde færre fjerne metastaser og bedre overlevelse end patienter, som fik strålebehandling før kemoterapi (78). Dette kunne ikke påvises hos lymfeknudenegative patienter. Ved en senere opfølgning af dette studium er overlevelsen den samme uanset rækkefølgen af behandlingen.

I det seneste review fra 2008 indgår 13 studier, der ser på kemoterapi-radioterapi (RT) sekvensen [69] samt et Cochrane review (79) [1a]. Disse reviews finder ikke evidens for, at sekvensen har betydning for overlevelse, men konklusionen er, at RT skal gives indenfor 7 mdr. efter kirurgi, hvis der også gives kemoterapi.

I DBCG 82 B og det tilsvarende canadiske studium er kemoterapien og den post-operative strålebehandling givet som "sandwich", således at der er givet en eller flere serier kemoterapi først, dernæst strålebehandling, og umiddelbart efter afslutningen af denne fortsættes den adjuverende kemoterapi (46, 47).

I DBCG 89 protokollerne fortsatte man "sandwich" princippet, således at strålebehandlingen blev givet tidligt i forløbet og delvist konkomitant (sammen med cyklofosamid) for at sikre både optimal lokoregionær tumorkontrol og systemisk sygdomskontrol. Ved indførelse af CEF som adjuverende kemoterapi samt deltagelsen i SBG 2000-1dosiseskalerings-protokol valgte DBCG at give kemoterapien først og umiddelbart derefter postoperativ strålebehandling, med mindre den primære operation er uradikal. Der er international konsensus (NIH, St. Gallen) (3, 80)[5] om denne praksis, selvom der reelt ikke findes tilstrækkelig dokumentation herfor. Derfor fastholdes denne anbefaling også ved den nuværende standard kemoterapi (Epirubicin + Cyclofosamid x 3 efterfulgt af Docetaxel x 3 eller Paclitaxel x 9).

Med hensyn til antihormonel behandling er strålebehandling og konkomitant tamoxifen sikkert; der foreligger ikke data på samtidig brug af aromatasehæmmere (74). DBCG anbefaler, at patienter starter/fortsætter den antihormonelle behandling under strålebehandlingen.

På nuværende tidspunkt findes der ikke solid evidens om effekten af konkomitant trastuzumab og strålebehandling. Trastuzumab øger radiosensitiviteten, og der kan derfor potentielt medføre øget toksicitet (hud, hjerte). På den anden side kan trastuzumab måske øge effektiviteten. Der er i få studier ikke set alvorlige bivirkninger (74) og på den baggrund kan samtidig behandling med trastuzumab og strålebehandling gives.

Patientværdier og – præferencer

Denne del af behandlingsplanlægningen skønnes ikke følsomt for patientværdier og -præferencer. Der foreligger ingen dokumentation om patientens oplevelse af problemstillingen.

Rationale

Der er i anbefalingen lagt vægt på den sparsomme evidens på området.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

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

Litteratur og evidensgennemgang

Ingen litteratur. Anbefalingen bygger på konsensusbeslutning i DBCG [5].

Der skelnes mellem nedenstående behandlingstyper afhængigt af det kliniske targetvolumen, 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 lokation og beskaffenhed af det kliniske targetvolumen.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

12. DBCG anbefaler, at ordination, planlægning og rapportering af stråle-behandling følger nomenklaturen fra International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), og at targetstrukturer og risikoorganer indtegnes i henhold til konsensus i European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling bygger primært på ICRU rapporter og ESTRO guidelines [5].

I DBCG's retningslinjer anvendes nomenklaturen fra publikationer fra International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU. ICRU har udgivet disse publikationer for at sikre et ensartet sprogbrug i forbindelse med ordination, planlægning og rapportering af strålebehandling. ICRU 50 (81) indeholder centrale definitioner i forhold til 3d-konform stråleterapi. I ICRU 62 (82) blev begreberne Intern Margin (IM) og Set-up Margin (SM) indført, mens ICRU 83 (83) har udvidet definitionerne til også at omfatte mere avancerede behandlingsteknikker som intensitetsmoduleret stråleterapi (IMRT) og volumetrisk terapi (VMAT).

Strålevolumener skal nøje vurderes hos hver enkelt patient. Ved planlægningen af behandlingen skal man generelt tilstræbe, at de med * markerede volumener som minimum indtegnes. For detaljerede definitioner henvises til 1 og ESTRO guidelines (61, 62, 84) [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 uradikal operation skal områder med efterladt tumurvæv defineres.

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:
 - Ved klips (standard 4-8 stk.): Klips og synlig kavitet indtegnes, hertil lægges 5 mm.
 - 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:



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

Figur 2. Targetdefinition i mamma

- Ved klips (standard 4 i bund og 4 i top af lumpektomi-kaviteten): klips og synlig kavitet + 5 mm.
- Ved manglende klips: Kirurgen medvirker til identificering af lumpektomi-kaviteten +1 cm margin

Targets i det residuale bryst/thoraxvæggen:

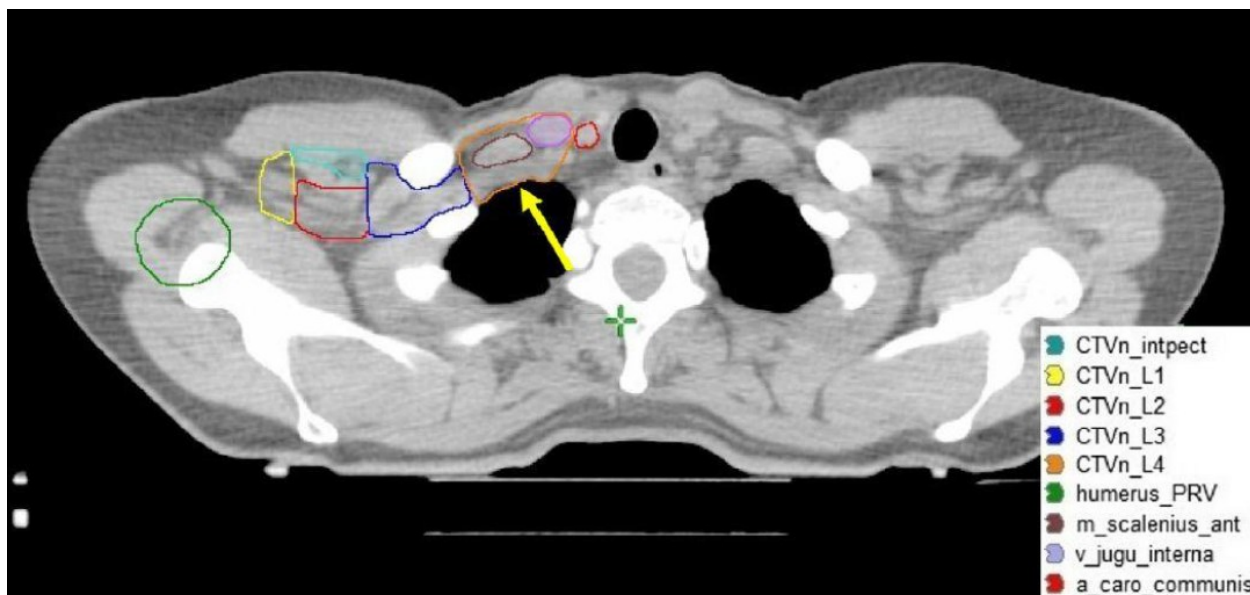
- **CTVp_PBI***: Delbryst CTVp skal være indeholdt i helbrystvolumen. Først defineres tumorlejet ved klips og synlig kavitet som beskrevet ovenfor. Hertil lægges et ekstra snit såvel kranielt som kaudalt. Der tillægges en margin på 1,5 cm.
- **CTVp_breast (postlumpektomi)***: Skal indeholde corpus mamma 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, medialt og profund dog typisk maks. til sternalkanten. Lateral/posterior til de små aksillærkar og herefter vinkelret ind til thoraxvæg. Kranielt maksimalt til underkanten af sterno-klavikulærlæddet. Klips og tumorleje skal være inkluderet (Figur 1)
- **CTVp_chestwall (postmastektomi)***: Skal indeholde vævet svarende til regio mamma 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. For udvalgte patienter omfatter CTVp_chestwall også cicatricen, se anbefaling 13.

Targets i lymfeknudeområdet:

- **CTVn_IMN***: Skal indeholde de ipsilaterale parasternale lymfeknude-regioner i IC 1-3, dog bør man om muligt inkludere IC 4 ved tumor beliggende i nedre mediale kvadrant, mastitis carcinomatosa samt andre udvalgte højrisiko-patienter (stor tumor $\geq T3$ i øvre mediale, centrale eller nedre laterale kvadrant, og mange lymfeknuder $\geq N2$ og høj tumorgrad ≥ 2) som angivet i Figur 1 på baggrund af øget risiko for lymfedrænage til IMN (71). Beliggenheden af de parasternale lymfeknuder er undersøgt på CT skanningsbilleder (85). 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 periklavikularis. Således skal inkluderes med 5 mm margin v. axillaris samt v. subclavia, mens v. jugularis interna inkluderes uden margin medialt, så midtlinjestrakturerne skånes for stråling.

Volumenet 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 tumorbævn i aksillen, inkluderes det suspekete område med relevant margin. Level I er beliggende lateralt for pectoralis minor, level II dorsalt for pectoralis minor og level III medialt for pectoralis minor (Figur 3) (86-88).

- **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 svarede til pectoralis minors udstrækning. Kranio-caudalt indtegnes på de snit, hvor der også er indtegnet CTVn_L2
- **CTVn_periclav**: Som hjælp ved dosisplanlægning og til sikring af dækning kan CTVn oprettes som foreningsmængden af CTVn_L1-L4 og CTVn_interpect.
- **PTV**: Se anbefaling 15 i denne retningslinje.



Figur 3. Eksempel på indtegnning af CTVn [57].

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 Lateralt: 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	Tilhæftningen af	5 mm under v. subclavia	5 mm under

	(IC 4 - costa 4/5)	m. pectoralis minor, dvs. samme kaudale grænse som CTVn_interpectoralis		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. interpectoralis	5 mm bag v. subclavia eller til costae / mm. interpectoralis	Pleura
Medial	Level 2 og thoraxvæggen	Mediale rand af m. pectoralis minor	Omfattende v. subclavia / vv. jugulares int. og hen til CTVn_L4	Inkluderende v. jugularis (uden margin), <u>ekskluderende</u> gl. thyreoidea og a. carotis int.
Lateral	Kranielt: virtuel linje mellem m. pectoralis major og m. deltoideus Kaudalt: virtuel linje mellem m. pectoralis major og m. latissimus dorsi	Laterale rand af m. pectoralis minor	Mediale rand af m. pectoralis minor	Inkluderende m. scalenus ant. og hen til den mediale grænse af CTVn_L3

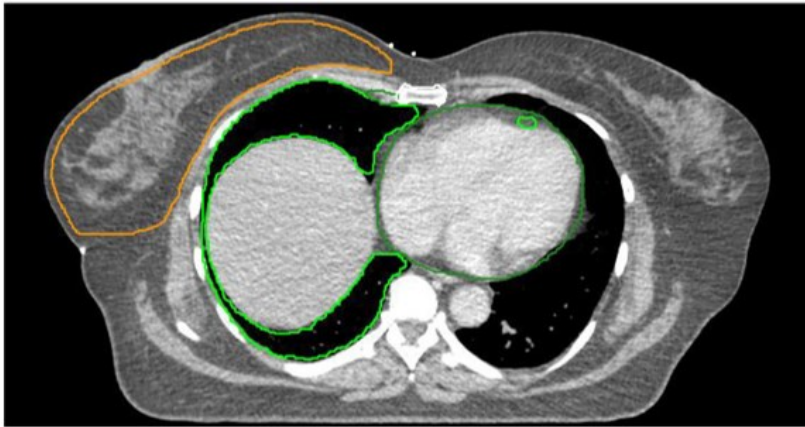
Grænser	Mammaria interna IMN CTVn_IMN	Spatium interpeectoralis CTVn_interpeectoralis	Residuale mamma CTVp_breast	Thoraxvæggen regio mammaria CTVp_thoracic wall
Kranial	Underkanten af CTVn_L4: fra 5 mm under v. subclavia	Øverste afgrænsning af a. subclavia og 5 mm kranielt for v. axillaris	Max op til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

Tabel 1. Targetdefinition ved posteroperativ strålebehandling af brystkræft

Risikoorganer:

Risikoorganer (OARs) indtegnes i dosisplanlægningsystemet, så feltteknik og dosisoptimering kan afpasses herefter. Navngivning sker i overensstemmelse med Santanam et al. (89). Som udgangspunkt indtegnes alle risikoorganer, der er omfattet af strålefelter, og hvortil der stilles krav til dosis (se anbefaling 16).

- **Heart:** Hjerterindtegningen er defineret med henblik på at opnå en klinisk relevant og konsistent struktur og er baseret på publikationer af Feng og Lorenzen (90, 91). Hjerter inklusiv perikardie indtegnes i hele sin cirkumferens fra apex til starten af truncus pulmonalis, hvor truncus ses som en isoleret rund/-oval struktur (regnet kranielt fra). Kaudalt inkluderes perikardiet - også selvom ingen hjertemuskelatur er synlig (hermed sikres, at koronararterierne er inkluderet). Det er påvist, at strålebehandling af brystkræft, herunder især venstresidig brystkræft, kan medføre en forøget risiko for kardiell morbiditet (30, 32, 92-95). Afhængigt af tumors lokalisation og karakteristika kan det være nødvendigt at acceptere en vis dosis til hjertet, fordi gevinsten af strålebehandlingen er større end risikoen for en senere hjertesygdom.
- **Lung_ipsilat and Lung_contralat:** Kan visualiseres direkte på en CT-skanning (Figur 4)
- **Breast_contralat:** Skal indeholde corpus mamma og processus aksillaris. Det bestrålede volumen 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 posteriort/lateralt for karrene. Sv.t. TH3-4 kan der ses en mindre struktur lige bag de store halskar.
- **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.
- **LADCA (Left Anterior Descending Coronary Artery):** I et studie baseret på svenske kvinder behandlet for brystkræft er der vist en øget frekvens af koronarstenose i LADCA blandt kvinder strålebehandlet med en teknik med høj risiko for høj dosis til LADCA sammenlignet med kvinder, der har modtaget en behandling med lav eller ingen risiko for dosis til LADCA (96). Dette studie indeholdt dog ingen dosisestimerer til LADCA og derfor ingen dosisrespons. Darby et al. (92) viste, at inklusion af dosis til LADCA ikke giver et signifikant bedre estimat af senere risiko for hjertesygdom end ved at benytte middel-dosis til hjertet alene. På baggrund af dette og den høje indtegningsusikkerhed, der er observeret for LADCA (91), anbefales ikke at anvende LADCA som et dosisbegrænsende OAR. I SKAGEN Trial 1 er det fortsat et krav, at LADCA indtegnes til dosisrapportering. LADCA kan være svær at visualisere, og på flere CT-snit er det derfor ofte nødvendigt at indtegne strukturen efter bedste estimat. LADCA indtegnes fra sit udspring (bemærk, at den indimellem ses kranielt for truncus) og til apex cordis ved at følge sulcus atrioventricularis. Som hjælp til indtegning bemærkes, at LADCA altid ligger inden for perikardiet, jo mere kaudalt, desto mere lateralt/posteriort ligger LADCA. Kaudalt ender den i små forgreninger. Når den ikke er synlig, estimeres kvalificeret ned til apex.



Lung_ipsilat:	lysegrøn
Heart:	mørkegrøn
LADCA:	lysegrøn
Breast_contralat:	orange

Figur 4. Indtegning af risikoorganer

Patientværdier og – præferencer

Der tilstræbes national konsensus om indtegning af target og risikoorganer.

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

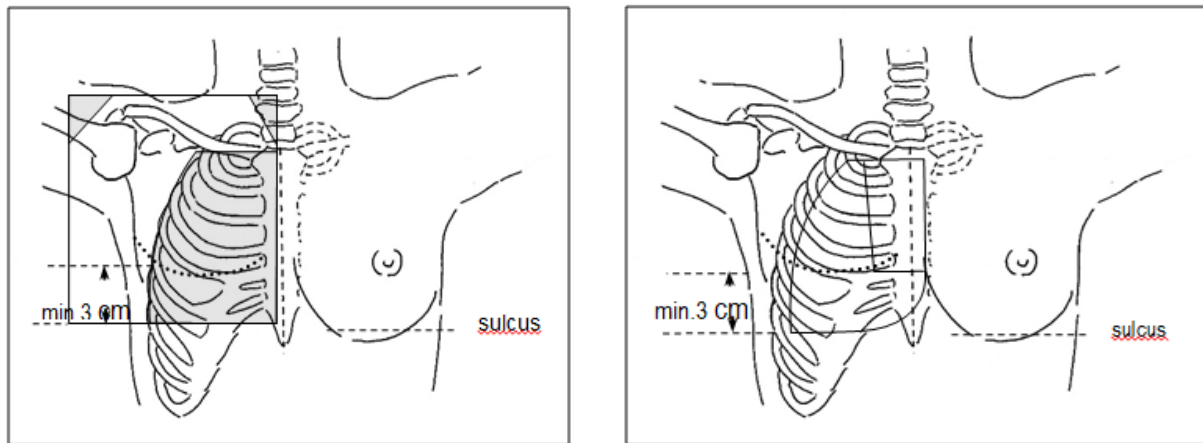
Der er ingen særlige bemærkninger.

- 13. Det anbefales, at den postoperative strålebehandling baseres på CT-skanning og 3d-dosisplanlægning med forudgående opmærkning af lumpektomi- eller mastektomicikatricen og residualbrystets eller det tidligere brysts placering. Patienten fikseres i rygleje - så vidt muligt med begge arme anbragt symmetrisk over hovedet. Bolus anbefales omkring mastektomicikatricen ved stadium III-sygdom, indvækst i huden og lokalt avanceret brystkræft (LABC) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling bygger på årelang klinisk erfaring samt danske og internationale dosisplanlægningsstudier og guidelines til indtegning [5]. Referencerne sætter anbefalingen ind i en historisk kontekst.

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 (Figur 5). Den teknik, som DBCG anbefalede til postmastektomibestråling, var baseret på elektronfelter mod mediale thoraxvæg og parasternale lymfeknuder (IMN) sammenstykket med et forfra fotonfelt mod lateral thoraxvæg og aksil/periklavikulær-regionen.



Figur 5. Traditionel feltkonfiguration

Den første version af DBCG's retningslinjer for CT-baseret strålebehandling af brystkræft i Danmark trådte i kraft 1. januar 2003. Disse retningslinjer indeholdt beskrivelse af indtegnning af de kliniske targets på CT-billeder samt anbefalede dosis-volumen-begrænsninger primært til brug for postlumpektomibehandling.

I 2004 udkom et hollandsk studie, som mere detaljeret beskrev de tredimensionelle forhold vedrørende de regionale lymfeknuderers placering på CT (87) [4]. Dette arbejde bekræftede DBCG's 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 (97) [4], som sammenlignede DBCG's postmastektomi-teknik 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. Efterfølgende analyser i DBCG's radioterapiudvalg viste, at CT-baseret targetdefinition og dosisplanlægning giver mulighed for dækning af IMN med mere homogen dosisfordeling, en acceptabel bestråling af hjerte og lunger, færre sammenstykkinger og lettere arbejdsgange end ved anvendelse af konventionelt simuleret DBCG teknik (98). Endelig blev behandlingstiden reduceret med PWT teknikken på en accelerator med Multi Leaf Collimator (MLC). I DBCG's IMN-studium er dækningen af IMN med henholdsvis PWT og den klassiske foton-elektron-teknik samt bestrålingen af risikoorganerne blevet studeret yderligere (99, 100).

I perioden 2010-2012 blev der afholdt en række workshops i DBCG-regi med det formål at opnå national konsensus om target- og risikoorganindtegnning. Der var deltagelse fra alle danske centre. På en repræsentativ patient, som var højresidigt lumpektomeret, blev targets og risikoorganer indtegnet og sammenlignet. Resultatet var en samlet national retningslinje for postoperativ strålebehandling med tilhørende CT-atlas indeholdende konsensusindtegninger (63) [5]. DBCG-konsensusindtegningen var en vigtig brik i det arbejde, der foregik i 2013-2014 på internationalt plan med henblik på at skabe en ESTRO-konsensus for targetindtegnning til postoperativ strålebehandling af brystkræftpatienter. Dette resulterede i ESTRO Guidelines,

som blev publiceret i 2015 (61, 62). I DBCG's radioterapiudvalg er det besluttet fremover at anvende ESTRO Guidelines i DBCG's retningslinjer.

Ved CT-skanningen fikseres patienten i rygleje så vidt muligt med begge arme anbragt symmetrisk over hovedet. Alternativt placeres armen i behandlingssiden over hovedet og modsidige 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.

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

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

Ved skanningen tilstræbes det, at hele den raske side så vidt muligt inkluderes i billedet, så brystets placering på den raske side kan vurderes i forbindelse med indtegnning. Skanning foretages fra midtcervikalt til mindst 4 cm kaudalt for markeringerne og inklusive hele samsidige lunge. Der skal skannes med maks. 3 mm snittykkelse.

Tidligere blev cicatricen betragtet som en del af target for alle mastektomerede patienter. Der var derfor altid pålagt bolus omkring cicatricen for at sikre tilstrækkelig huddosis. Da lokalrecidivraten efter mastektomi er lav (<3%), og bolus medfører øget hudtoxicitet, besluttede DBCG's radioterapiudvalg i 2017 at ændre praksis til følgende: Der skal ikke anvendes bolus til mastektomerede patienter, der modtager postoperativ strålebehandling efter T1-2 sygdom (tumorstørrelse ≤ 5 cm). Ved stadium III, ved indvækst i huden og ved LABC skal der pålægges bolus.

Hvis der er indikation for bolus omkring cicatricen ved postmastektomistrålebehandling, skal den så vidt muligt skannes med. Såfremt patienten ikke er scannet med bolus, kan en relevant bolus genereres i forbindelse med dosisplanlægningen. Bolus skal have en tykkelse på 3-5 mm. Den skal strække sig 3 cm vinkelret på cicatricen kranielt og kaudalt. Medialt og lateralt skal bolus strække sig 1 cm ud over den del af cicatricen, som ligger inden for regio mammae, under hensyntagen til primær tumors beliggenhed. Ved indvækst i huden skal bolus tilpasses individuelt men vil ofte inddrage hele regio mammae.

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

Der lægges i anbefalingen vægt på, at lejringen er reproducerbar og opfylder betingelserne for at anvende ESTRO guidelines til indtegnning.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingen af lejring bygger mere på tradition og erfaring end på forskning i den mest optimale lejring for brystkræftpatienter. Alle danske registreringer af overlevelse, recidiv og bivirkninger er baseret på denne teknik, ligesom hovedparten af patienter kan medvirke til den uden problemer.

14. Respirationstilpasset strålebehandling (gating) anbefales til patienter med venstresidig sygdom, indikation for IMN-bestråling uanset lateralitet, bilateral sygdom og kendt hjerte- og/eller lungeproblemer. Kontraindikation er manglende compliance med teknikken (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 targetdækning 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 (31, 101). 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 (102). Teknikken varierer fra simple metoder med frivillig, non-monitored, holdt dyb inspiration til avancerede metoder med kontrolleret respiration via kompleks hardware (103-107). Teknikken kræver ekstra personale- og apparatressourcer, hvilket nødvendiggør en relevant patientsektion, men teknikken har høj patient-compliance og reproducerbarhed (108) [1b]. Respirationstilpasset behandling har potentiale til at forbedre dosisfordelingen i target, inklusive dækning af IMN, hvor dette er relevant, uden at gå på kompromis med dosis til hjertet og lungen (109-112) [2b-4].

Alle centre i Danmark tilbyder respirationsvejledt strålebehandling til udvalgte kvinder.

De typisk anvendte gatingteknikker 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.
- Inspiration gating, herunder Enhanced Inspiration Gating (EIG), hvor behandlingen kun gives i inspirationsfasen. Ved EIG opfordres patienten til et dybere åndedræt i forhold til den normale spontane vejrtrækning.

Der findes forskellige systemer, som bruges til respirationstilpasset strålebehandling. De hyppigst anvendte systemer 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). Disse systemer kan bruges både til DIBH og inspirationsgating.
- Systemer, som måler respirations flow og lungevolumen, mens patienten trækker vejret igennem et mundstykke. Disse systemer bruges primært til DIBH behandling.

Kvalitetssikring af teknikken indebærer, at den leverede dosis er uafhængigt af, om acceleratoren opererer vha. patientens respiration eller ej. I forbindelse med dosisplanlægningen skal sikres, at der anvendes teknikker, der kan bruges ved respirationstilpasset strålebehandling. Under strålebehandlingen er hyppig billedvejledning nødvendig, da patienter kan ændre deres respirationsmønster i behandlingsforløbet.

Patientværdier og – præferencer

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

Rationale

Gating anbefales til alle patienter, der skal have IMN medbestrålet, da lungedosis er en lige så begrænsende faktor for god targetdækning som hjertet, og derfor vil patienter med højresidig brystkræft også have gavn af gating. Det samme gælder for patienter med kendt svækket hjerte- eller lungefunktion.

Tilsvarende tilbydes 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. DBCG anbefaler som standard fotonbehandling med et enkelt isocenter og tangentiell bestråling af bryst/brystvæg. Evt. periklav/aksilområde behandles med anteriore og evt. posteriore felter. Opsætnings- og indtegningsusikkerhed inddrages i form af et Planning Target Volume (PTV). Elektroner kan anvendes ved behandling af boost. 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 må forventes fra en tangentiell behandling (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

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

Det anbefales, at standardbehandling er fotonbehandling med et enkelt isocenter og tangentiell bestråling af bryst/brystvæg med tangentielle felter med divergensfri bagkant (4). Der anvendes skinflash for at tage hensyn til en eventuel hævelse af brystet/brystvæggen under behandlingen samt til daglig opsætningsusikkerhed.

Eventuelle periklav-/aksilområder, som skal medbestråles, 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 aksilfeltet og de tangentielle felter vælges under hensyntagen til, at lungedosis minimeres. Det skal sikres, at de tangentielle felter indeholder den kaudale del af periklav-/aksilområdet. Isocenteret bør desuden placeres, så de tangentielle felter går fri af caput humerus.

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 patientfiksation. For CTV i mamma-/ thoraxvæg-/parasternal-området udgør IM ved thorakalt fikserede og ryglejrede patienter med roligt åndedræt 1-4 mm anteroposteriort [101] og 1-3 mm i beam's eye view (113). IM for CTV i periklav/aksil-området er ubetydelig. Derimod udgør IM for hjertet og lungebasis 10-25 mm kranio-kaudalt (114) [4]. En typisk CTV til PTV-margin er 5 mm men vil afhænge af både fiksons- og billedvejledningsstrategi. Alle PTV'er beskæres 3-5 mm ift. body, for at den kliniske evaluering af PTV-dækning ikke påvirkes af upræcise build-up-effekter i dosisberegningen. Dækning i dette område garanteres af førnævnte skinflash.

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

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 tangentiell behandling.

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 garanterer lav og kendt bivirkningsprofil ved at minimere dosis til hjerte og lunge.

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

16. Det anbefales, at dosis og fraktionering ordineres i henhold til DBCG's standardregimer, og at stråleplaner overholder de i Tabel 2 angivne dosiskrav og prioriteringer. Dog bør det altid vurderes, om der er særlige forhold for en patient (f.eks. hjertesygdom, lungesygdom eller rygerstatus), som gør, at man skal prioritere yderligere reduktion af dosis til risikoorganer på bekostning af targetdækning. Hvis dosiskrav ikke kan overholdes, bør IMRT, VMAT eller andre teknikker overvejes. I sidstnævnte tilfælde skal tabellens dosisgrænser suppleres med en vurdering af lavdosis til hjerte, lunger og modsidige bryst. Det anbefales at følge guidelines fra DBCG's workshop om brug af VMAT/IMRT (B)

Litteratur og evidensgennemgang

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

Anbefalingerne er baseret på DBCG's tidligere retningslinjer og de erfaringer med sygdomskontrol og bivirkninger, som er observeret i DBCG's protokoller under anvendelse af disse kriterier.

For hjertet har flere studier vist, at der er en forøget risiko for hjertesygdom efter strålebehandling (30, 32, 92, 115-118) [1a-3b]. Denne er muligvis større for yngre (<45 år) patienter (115) [3b]. Middeldosiskravet er baseret på resultater fra bl.a. DBCG HYPO- og SKAGEN I-studierne samt afdelingernes erfaringer med klinisk dosisplanlægning. Hjertets V20Gy- og V40Gy-krav har primært en historisk berettigelse, der dog underbygges af, at kravene indgår i flere store DBCG studier (DBCG HYPO, DBCG PBI og DBCG Skagen 1 trial).

For lungerne medfører ioniserende bestråling forøget risiko for stråleinduceret lungecancer [112;115] og pneumonitis (119, 120). Middeldosiskravet på 18 Gy stammer fra et studium (121), der viser, at kravet modsvarer en risiko for pneumonitis på <5%. Middeldosiskravet på 10 Gy er en skærpelse af dette krav baseret på erfaringer fra DBCG HYPO-studiet, hvor kravet viste sig opnåeligt for 98% af de hypofraktionerede patienter. Lungens V20Gy-krav er beskrevet i et svensk studie (120).

Flere studier (59, 68, 69) viser en overlevelsesgevinst ved bestråling af IMN, hvorfor dette prioriteres højt. Særligt for unge (<40 år) patienter er der påvist en forøget risiko for stråleinduceret brystkræft i det kontralaterale bryst (122).

Plexus brachialis er ifølge litteraturen fraktioneringsfølsom og bør ikke få over 2 Gy pr fraktion (123, 124); især ikke, hvis patienten samtidig får kemoterapi (124). En total dosis på 60 Gy giver 5% risiko på 5 år for læsion [120]. DBCG's Radioterapiudvalgs erfaring 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 40/15-fraktionering, at 107% dosis (42,8 Gy) svarer til 55 Gy EQD2. Højere dosis pr fraktion til plexus brachialis, f.eks. som følge af simultant integreret boost (SIB) frarådes. Løsningen kan her være skift til sekventielt boost.

Dosisgrænserne for hhv. det kontralaterale bryst og lunge er baseret på tidlige resultater fra SKAGEN I data, som viser, at disse kan overholdes for ca. 95% af patienterne.

Dosiskravet til medulla spinalis er baseret på eksisterende guidelines samt resultater fra QUANTEC (125), 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.

Prioritering	Struktur	Type C/F/G	Type A/B/D/E
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/tumorerleje.	$V_{95\%boost} \geq 98\%$ $V_{107\%boost} \leq 1 \text{ cm}^3$	
3	CTVn_IMN Ved små, lateralt beliggende tumorer kan IMN nedprioriteres ift. hjerte og lunger.		$V_{90\%} \geq 98\%$
4	Heart Så lav dosis som mulig. Dmean kan ofte bringes under henholdsvis 2 Gy (Type C/F/G) og 4 Gy (Type A/B/D/E). V_{17Gy} og V_{35Gy} anvendes ved hypofraktionering. V_{20Gy} og V_{40Gy} anvendes ved normofraktionering.	$V_{35Gy} \leq 1\%$ $V_{17Gy} \leq 5\%$ $D_{\text{mean}} \leq 3$ Gy	$V_{35/40Gy} \leq 5\%$ $V_{17/20Gy} \leq 10\%$ $D_{\text{mean}} \leq 5$ Gy
5	Lung_ipsilat V_{17Gy} og V_{35Gy} anvendes ved hypofraktionering. V_{20Gy} og V_{40Gy} anvendes ved normofraktionering.	$V_{17Gy} \leq 25\%$ $D_{\text{mean}} \leq 10$ Gy	$V_{17/20Gy} \leq 35\%$ $D_{\text{mean}} \leq 18$ Gy
6	CTVp_partial/breast/chestwall For lobulære karcinomer bør hele CTVp_breast/chestwall prioriteres højt	$V_{95\%} \geq 98\%$ $98\% \leq D_{\text{median}} \leq 102\%$	
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, se anbefaling 16)	$D_{\text{mean}} \leq 4 \text{ Gy}$
9	Lung_contralat	$D_{\text{mean}} \leq 2 \text{ Gy}$
10 (ved SIB-behandling)	CTVp fraregnet CTVp_tumourbed SIB dosisniveauer bør kun forefindes på niveau med PTVp_tumourbed, og ikke kraniet eller kaudalt herfor.	$V_{95\% \text{boost}} \leq 40\%$
11	CTVp_partial/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. PTV- margin fastsættes lokalt ud fra lejrings teknik og daglig billedprotokol og er typisk 5 mm.	
13	Bestrålet volumen uden for CTV	$V_{107\%} \leq 5 \text{ cm}^3$ $V_{110\%} \leq 1 \text{ cm}^3$
14	Esophagus, Thyroid, HumeralHead	Lavest mulig

Tabel 2. Dosiskrav og prioritering. CTV-dosis er angivet relativt til ordineret dosis. Dosiskrav til CTV'er, der ikke indgår i den konkrete plan falder bort. For risikoorganer er dosis angivet absolut (undt. plexus brachialis, hvor dosis angives ift. ordination). Ved anvendelse af SIB- eller sekventielt boostregime vælges dosiskrav svarende til basisfraktioneringen. Ved sekventielt boost vurderes dosiskrav via sumplanen. Dosis til ikke-indtegnede risikoorganer bør altid vurderes via isodoseniveauer på planlægnings-CT. Desuden bør IMRT/VMAT eller andre teknikker overvejes i disse tilfælde. Ved anvendelse af ikke-tangentielle teknikker gælder ovenstående dosiskrav fortsat, men der skal desuden foretages en vurdering af lavdosis til hjerte, lunger og modsidige bryst.

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) osv. Ingen af de ovennævnte doser er sikkerhedsværdier, og der skal altid stræbes mod lavest mulige doser. 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.

Patientværdier og – præferencer

Anvendelse af DBCG's 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.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

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

Litteratur og evidensgennemgang

Ingen litteratur. Anbefalingen bygger på konsensusbeslutning i DBCG [5].

Strålebehandlingen anbefales gennemført med IGRT (Image Guided RadioTherapy) i form af daglig billedtagning. Denne kan foregå som en kombination af kV- og MV-billeder afhængig af acceleratorens tekniske muligheder og ønsker til kontrast og matchstrategi. En anden mulighed er cone beam computed tomography (CBCT), der giver mulighed for 3d-match og bedre bløddelskontrast, men kan medføre øget røntgeneksponering og indskrænket billedfelt.

Fælles for ovennævnte teknikker er, at den ekstra dosis til patienten skal stå mål med den kliniske gevinst for patienten, f.eks. i kraft af mindre PTV-margin, der potentielt vil kunne reducere dosis til nærliggende risikoorger, eller bedre mulighed for daglig tilpasning af patientens stråleplan.

På nogle afdelinger findes apparatur, der kan udføre optisk overfladescanning af mammakonturen samt omkringliggende væv. Denne teknik kan supplere eller delvist erstatte billedtagning med ioniserende stråling. 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.

Ved helbrystbestråling kan følgende matchstrukturer med fordel anvendes: klaviklens tilhæftning på sternum, indersiden af thoraxvæggen og lungetoppen, samt evt. mammas kaudale kontur/sulcus inframammalis. Ved delbryst- og boostopstilling bør klips inddrages, hvis muligt.

Patientværdier og – præferencer

Daglig billedtagning øger opsætningsnøjagtigheden og giver muligheden for reduktion af PTV-margin og dosis til risikoorger. Derudover kan billederne anvendes til at tilpasse patientens stråleplan til eventuelle anatomiske forandringer under behandlingsforløbet.

Rationale

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

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

- 18. Det anbefales, at middeldosis i CTVp_breast/chestwall/partial indberettes til DBCG's sekretariat for alle patienter, der behandles i DBCG-regi. For patienter, der indgår i protokollerede studier godkendt af DBCG's Radioterapiudvalg, anbefales det, at indsamling af dosisdata sker ved elektronisk overførsel af dosisplaner til Den Nationale Dosisplanbank (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på et studie der belyser kvaliteten af de 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 (126) [4].

Patientværdier og – præferencer

Indberetning af middeldosis 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.

Rationale

Ved at opstille retningslinjer for indberetning af data sikres konsistent og metodisk national indsamling af data til kvalitetssikring og forskning.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

4. Referencer

1. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.
2. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9217):1757-70.
3. Overgaard M. Radiotherapy as part of a multidisciplinary treatment strategy in early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37 Suppl 7:S33-43.
4. Overgaard M, Christensen JJ. Postoperative radiotherapy in DBCG during 30 years. Techniques, indications and clinical radiobiological experience. *Acta Oncol*. 2008;47(4):639-53.
5. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1419-26.
6. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am*. 1997;3(1):6-12.
7. Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992(11):1-5.
8. Ebcctg, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127-35.
9. 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. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1158-70.
10. 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 Oncol*. 2018;57(1):19-25.
11. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
12. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM, investigators PI. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):266-73.
13. Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiother Oncol*. 2009;90(1):14-22.
14. Smith BD, Gross CP, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Haffty BG. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(10):681-90.
15. Wickberg A, Holmberg L, Adami HO, Magnuson A, Villman K, Liljegren G. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: 20-year results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):791-7.
16. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol*. 2002;20(20):4141-9.

17. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(10):963-70.
18. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2382-7.
19. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009;90(1):1-13.
20. 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. *Lancet*. 2017;390(10099):1048-60.
21. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim DH, Germain I, Nichol AM, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2165-72.
22. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2155-64.
23. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, et al. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4175-83.
24. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9735):91-102.
25. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9917):603-13.
26. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(6):513-20.
27. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):331-41.
28. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098-107.
29. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1086-94.
30. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. 2011;100(2):167-75.
31. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(5):1484-95.

32. Taylor CW, Bronnum D, Darby SC, Gagliardi G, Hall P, Jensen MB, et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977-2001. *Radiother Oncol.* 2011;100(2):176-83.
33. Overgaard M, Bentzen SM, Christensen JJ, Madsen EH. The value of the NSD formula in equation of acute and late radiation complications in normal tissue following 2 and 5 fractions per week in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. *Radiother Oncol.* 1987;9(1):1-11.
34. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(4):755-62.
35. Poortmans PMP, Arenas M, Livi L. Over-irradiation. *Breast.* 2017;31:295-302.
36. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):963-8.
37. 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. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):47-56.
38. Offersen BN, HM. Jacobsen, EH. Nielsen, MH. Krause, M. Stenbygaard, L. Mjaaland, I. Schreiber, A. Kasti, UM. Jensen, MB. Alsnér, J. Overgaard, J. The DBCG RT HYPO trial: Hypo- vs normofractionated radiation therapy of early stage breast cancer in 1882 patients included in a clinically controlled randomized trial. 2018.
39. Askoxylakis V, Jensen AD, Hafner MF, Fetzner L, Sterzing F, Heil J, et al. Simultaneous integrated boost for adjuvant treatment of breast cancer--intensity modulated vs. conventional radiotherapy: the IMRT-MC2 trial. *BMC Cancer.* 2011;11:249.
40. Bantema-Joppe EJ, Vredevelde EJ, de Bock GH, Busz DM, Woltman-van Iersel M, Dolsma WV, et al. Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):269-72.
41. Bantema-Joppe EJ, Schilstra C, de Bock GH, Dolsma WV, Busz DM, Langendijk JA, et al. Simultaneous integrated boost irradiation after breast-conserving surgery: physician-rated toxicity and cosmetic outcome at 30 months' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):e471-7.
42. McDonald MW, Godette KD, Whitaker DJ, Davis LW, Johnstone PA. Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(2):523-30.
43. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Fisher B, Kaae S, Johansen H, et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep.* 1987;71(1):7-14.
44. Johansen H, Kaae S, Jensen MB, Mouridsen HT. Extended radical mastectomy versus simple mastectomy followed by radiotherapy in primary breast cancer. A fifty-year follow-up to the Copenhagen Breast Cancer randomised study. *Acta Oncol.* 2008;47(4):633-8.
45. Dodwell DT, C. McGale, P. Coles, C. Duane, F. Gray, R. Kühn, T. Hennequin, C. Oliveros, S. Wang, Y. Overgaard, J. Poortmans, P. Whelan, T. Regional lymph node irradiation in early stage breast cancer: An EBCTCG meta-analysis of 13,000 women in 14 trials. 2019.
46. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337(14):949-55.
47. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(14):956-62.

48. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9165):1641-8.
49. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet*. 1999;354(9188):1425-30.
50. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol*. 2007;82(3):247-53.
51. Goulart J, Truong P, Woods R, Speers CH, Kennecke H, Nichol A. Outcomes of node-negative breast cancer 5 centimeters and larger treated with and without postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(3):758-64.
52. Nagar H, Mittendorf EA, Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Tereffe W, et al. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):782-7.
53. Nieweg OE, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40(2):179-81.
54. Bentzen SM, Overgaard M, Thames HD, Christensen JJ, Overgaard J. Early and late normal-tissue injury after postmastectomy radiotherapy alone or combined with chemotherapy. *Int J Radiat Biol*. 1989;56(5):711-5.
55. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):56-65.
56. Hojris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. *Acta Oncol*. 2000;39(3):355-72.
57. Johansen J, Overgaard J, Blichert-Toft M, Overgaard M. Treatment of morbidity associated with the management of the axilla in breast-conserving therapy. *Acta Oncol*. 2000;39(3):349-54.
58. Johansen J, Overgaard J, Rose C, Engelholm SA, Gadeberg CC, Kjaer M, et al. Cosmetic outcome and breast morbidity in breast-conserving treatment--results from the Danish DBCG-82TM national randomized trial in breast cancer. *Acta Oncol*. 2002;41(4):369-80.
59. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(4):314-20.
60. Donker M, van TG, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-10.
61. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):3-10.
62. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol*. 2016;118(1):205-8.
63. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, Andersen K, Glavicic V, Jakobsen EH, et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol*. 2013;52(4):703-10.
64. Nielsen HM, Offersen BV. Regional recurrence after adjuvant breast cancer radiotherapy is not due to insufficient target coverage. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):1-2.

65. Chang JS, Park W, Kim YB, Lee IJ, Keum KC, Lee CG, et al. Long-term survival outcomes following internal mammary node irradiation in stage II-III breast cancer: results of a large retrospective study with 12-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(5):867-72.
66. Kurtz J, Party EW. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38(15):1961-74.
67. Verma V, Vicini F, Tendulkar RD, Khan AJ, Wobb J, Edwards-Bennett S, et al. Role of Internal Mammary Node Radiation as a Part of Modern Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(2):617-31.
68. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):317-27.
69. Whelan TJ, Olivetto IA, Levine MN. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1878-9.
70. Thorsen L. Internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer; Aarhus university, Denmark. 2015.
71. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg*. 2004;239(2):232-7.
72. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, Blanks D, Hauptman P, Recht A, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3493-501.
73. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol*. 2008;87(1):3-16.
74. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacemi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(2):102-16.
75. Jobsen JJ, van der Palen J, Baum M, Brinkhuis M, Struikmans H. Timing of radiotherapy in breast-conserving therapy: a large prospective cohort study of node-negative breast cancer patients without adjuvant systemic therapy. *Br J Cancer*. 2013;108(4):820-5.
76. Karlsson P, Cole BF, Colleoni M, Roncadin M, Chua BH, Murray E, et al. Timing of radiotherapy and outcome in patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(2):398-402.
77. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):555-63.
78. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1356-61.
79. Hickey BE, Francis D, Lehman MH. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD005212.
80. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1539-69.
81. Measurements ICoRUa. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50). Washington DC:ICRU. 1993.
82. Measurements ICoRUa. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62). Bethesda: ICRU;. 1999.
83. Measurements.: ICoRUa. Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT) (ICRU Report 83). Bethesda, ICRU. 2010.
84. Kaidar-Person O, Vrou Offersen B, Hol S, Arenas M, Aristei C, Bourcier 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. *Radiother Oncol.* 2019;137:159-66.
85. Bentel G, Marks LB, Hardenbergh P, Prosnitz L. Variability of the location of internal mammary vessels and glandular breast tissue in breast cancer patients undergoing routine CT-based treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(5):1017-25.
86. Bentel GC, Marks LB, Hardenbergh PH, Prosnitz LR. Variability of the depth of supraclavicular and axillary lymph nodes in patients with breast cancer: is a posterior axillary boost field necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(3):755-8.
87. Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CP, Lagendijk JJ, Battermann JJ, Hillen B. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol.* 2004;71(3):287-95.
88. Takeda A, Shigematsu N, Kondo M, Amemiya A, Kawaguchi O, Sato M, et al. The modified tangential irradiation technique for breast cancer: how to cover the entire axillary region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(4):815-22.
89. Santanam L, Hurkmans C, Mutic S, van Vliet-Vroegindeweij C, Brame S, Straube W, et al. Standardizing naming conventions in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):1344-9.
90. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):10-8.
91. Lorenzen EL, Taylor CW, Maraldo M, Nielsen MH, Offersen BV, Andersen MR, et al. Inter-observer variation in delineation of the heart and left anterior descending coronary artery in radiotherapy for breast cancer: a multi-centre study from Denmark and the UK. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):254-8.
92. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-98.
93. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer--application of the relative seriality model. *Br J Radiol.* 1996;69(825):839-46.
94. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S77-85.
95. Paszat LF, Vallis KA, Benk VM, Groome PA, Mackillop WJ, Wielgosz A. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):294-300.
96. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjogren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):380-6.
97. Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, Normolle DP, Koelling T, Marsh RB, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(5):1220-30.
98. Thomsen MS, Berg M, Nielsen HM, Pedersen AN, Overgaard M, Ewertz M, et al. Post-mastectomy radiotherapy in Denmark: from 2D to 3D treatment planning guidelines of The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* 2008;47(4):654-61.
99. Thorsen LB, Thomsen MS, Overgaard M, Overgaard J, Offersen BV, Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy C. Quality assurance of conventional non-CT-based internal mammary lymph node irradiation in a prospective Danish Breast Cancer Cooperative Group trial: the DBCG-IMN study. *Acta Oncol.* 2013;52(7):1526-34.
100. Thorsen LB, Thomsen MS, Berg M, Jensen I, Josipovic M, Overgaard M, et al. CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects. *Acta Oncol.* 2014;53(8):1027-34.

101. Hurkmans CW, Cho BC, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol.* 2002;62(2):163-71.
102. Korreman SS, Pedersen AN, Josipovic M, Aarup LR, Juhler-Nottrup T, Specht L, et al. Cardiac and pulmonary complication probabilities for breast cancer patients after routine end-inspiration gated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2006;80(2):257-62.
103. Chen MH, Cash EP, Danias PG, Kissinger KV, Bornstein BA, Rhodes LM, et al. Respiratory maneuvers decrease irradiated cardiac volume in patients with left-sided breast cancer. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2002;4(2):265-71.
104. Damkjaer SM, Aznar MC, Pedersen AN, Vogelius IR, Bangsgaard JP, Josipovic M. Reduced lung dose and improved inspiration level reproducibility in visually guided DIBH compared to audio coached EIG radiotherapy for breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2013;52(7):1458-63.
105. Pedersen AN, Korreman S, Nystrom H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol.* 2004;72(1):53-60.
106. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(2):392-406.
107. Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(1):199-204.
108. Bartlett FR, Colgan RM, Carr K, Donovan EM, McNair HA, Locke I, et al. The UK HeartSpare Study: randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2013;108(2):242-7.
109. 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 Oncol.* 2018;57(1):113-9.
110. Hjelstuen MH, Mjaaland I, Vikstrom J, Dybvik KI. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. *Acta Oncol.* 2012;51(3):333-44.
111. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 2013;106(1):28-32.
112. Qi XS, Hu A, Wang K, Newman F, Crosby M, Hu B, et al. Respiration induced heart motion and indications of gated delivery for left-sided breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1605-11.
113. Thomsen MS, Harrov U, Fledelius W, Poulsen PR. Inter- and intra-fraction geometric errors in daily image-guided radiotherapy of free-breathing breast cancer patients measured with continuous portal imaging. *Acta Oncol.* 2014;53(6):802-8.
114. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):265-78.
115. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(3):595-604.
116. 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. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):1641-9.
117. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jaggi 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):845-53.

118. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(11):621-9.
119. 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. *Radiother Oncol*. 2018;126(1):148-54.
120. Blom Goldman U, Anderson M, Wennberg B, Lind P. Radiation pneumonitis and pulmonary function with lung dose-volume constraints in breast cancer irradiation. *J Radiother Pract*. 2014;13(2):211-7.
121. Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(1):1-9.
122. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice JD, Jr., Shore RE, Andersson M, et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(4):1021-30.
123. Gosk J, Rutowski R, Reichert P, Rabczynski J. Radiation-induced brachial plexus neuropathy - aetiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Folia Neuropathol*. 2007;45(1):26-30.
124. Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen L, Schroder H, Rose C. Radiation-induced brachial plexopathy: neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(1):43-9.
125. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S42-9.
126. 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 Oncol*. 2018;57(1):107-12.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

Denne version af retningslinjen for postoperativ strålebehandling af brystkræft bygger delvist på tidligere versionen 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 arbejdsgruppe.

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 medlemmer af arbejdsgruppen og efterfølgende er der opnået konsensus på møder i DBCG's radioterapiudvalg.

Interessentinvolvering

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

Høring og godkendelse

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

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

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

Behov for yderligere forskning

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

Forfattere

Retningslinjen er forfattet af DBCG's radioterapiudvalg, med repræsentation af alle stråleterapiafdelinger:

Anbefaling 1-10:

- Troels Bechmann, Klinisk Onkologi, Overlæge PhD, Onkologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle.
Ingen interessekonflikter.
- Birgitte Vrou Offeren, Klinisk Onkologi, Overlæge Professor, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.

- Claus Kamby, Klinisk Onkologi, Overlæge Dr. Med, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet.
Ingen interessekonflikter.
- Louise Wichmann Matthiesen, Klinisk Onkologi, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Herlev Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.
- Lars Steenbygaard, Klinisk Onkologi, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.
- Mette Møller, Klinisk Onkologi, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.
- Mette Holck Nielsen, Klinisk Onkologi, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.
- Susanne Vallentin Holm-Hansen, Klinisk Onkologi, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Herlev Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.

Anbefaling 11-18:

- Kristian Boye, Klinisk Onkologi, Fysiker, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet.
Ingen interessekonflikter.
- Ingelise Jensen, Klinisk Onkologi, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.
- Ebbe Lorenzen, Klinisk Onkologi, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.
- Karina Lindberg, Klinisk Onkologi, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.
- Martin Berg, Klinisk Onkologi, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle.
Ingen interessekonflikter.
- Henrik Nissen, Klinisk Onkologi, Fysiker PhD, Onkologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle.
Ingen interessekonflikter.
- Karen Andersen, Klinisk Onkologi, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Herlev Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.
- Susanne Bekke, Klinisk Onkologi, Fysiker *PhD*, Onkologisk Afdeling, Herlev Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.
- Harald Spejlborg, Klinisk Onkologi, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.
- Mette Skovhus Thomsen, Klinisk Onkologi, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.
- Esben Yates, Klinisk Onkologi, Fysiker, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
Ingen interessekonflikter.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Som monitorering af denne retningslinje skal jævnligt undersøges, hvorvidt de af DBCG RT udvalget 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 kompletthed af indberetning af øvrige patient- og tumor-karakteristika. Når der er komplette data skal recidivmønsteret undersøges i detaljer i relation til patient, tumor og behandlingskarakteristika, således at afvigelser fra det forventede straks påpeges, hvilket kan medføre yderligere undersøgelser og justering af retningslinjerne.

Plan for audit og feedback

DBCG RT udvalget forventer, at RKKP kontinuert sikrer komplette data i databasen. DBCG RT udvalget vil fremover konstant iværksætte studier, som skal undersøge forskellige aspekter af moderne stråleterapi, således at der hele tiden er studier i gang.

Den foreliggende retningslinje erstatter eksisterende afsnit i DBCG-retningslinjerne: Kap. 5 postoperativ strålebehandling. Retningslinjerne er løbende til drøftelse i DBCG RT udvalget. Næste revision forventes gennemført i 2022.

7. Bilag

Ingen bilag.

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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. 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: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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.

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

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