

dbcg.dk

Danish Breast Cancer Group

**DBCG RT Natural studiet:
Delbryst *versus* ingen bestråling til kvinder ≥ 60 år
opereret med brystbevarelse for tidlig brystkræft,
et klinisk kontrolleret randomiseret fase III studium**

*Sagsnr 1-10-72-205-18 Videnskabsetisk Komite
ClinicalTrials.gov NCT03646955*

Protokolorganisation

DBCG-sekretariatet
Kræftens Bekæmpelse
Strandboulevarden 49, 2100 København Ø
Tlf.: 35 38 65 30, Fax: 35 26 35 25
E-mail: dbcg@dbcg.dk

Hovedansvarlig studiekoordinator:

Tel. +45 7846 3333, kode 2568 professor, overlæge, ph.d. Birgitte Offersen, Onkologisk afdeling,
Århus
Fax: +46 8619 7109 E-mail: birgoffe@rm.dk

Deltagende afdelinger

Onkologisk Afdeling Ålborg Sygehus – Afsnit Syd Hobrovej 99 9100 Ålborg	Protokolansvarlig Overlæge Lars Stenbygaard E-mail: laes@rn.dk
Onkologisk Afdeling Århus Sygehus Nørrebrogade 44 8000 Århus C	Protokolansvarlig Overlæge Hanne Melgaard Nielsen E-mail: haniesen@rn.dk
Onkologisk Afdeling Vejle Sygehus Kabeltoft 25 7100 Vejle	Protokolansvarlig Overlæge Troels Bechmann E-mail: troels.bechmann@rsyd.dk
Onkologisk Afdeling R Odense Universitetshospital Sdr. Boulevard 29 5000 Odense C	Protokolansvarlig Overlæge Mette Holck Nielsen E-mail: mette.h.nielsen@rsyd.dk
Finsencentret, ONK 5073 H:S Rigshospitalet Blegdamsvej 9 2100 København Ø	Protokolansvarlig Overlæge Claus Kamby E-mail: claus.kamby@regionh.dk
Onkologisk afdeling Herlev Sygehus Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev	Protokolansvarlig Overlæge Susanne Vallentin E-mail: suva@heh.regionh.dk
Onkologisk afdeling Næstved Sygehus	Protokolansvarlig Overlæge Sami Al.Rawi E-mail:saal@regionsjaelland.dk
Translationel forskning Afdelingen for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, bygn 5, 2. sal 8000 Århus C	Protokolansvarlig Professor, overlæge Jens Overgaard jens@oncology.au.dk

INDHOLDSFORTEGNELSE

1.0 BAGGRUND.....	5
2.0 RANDOMISERING	7
3.0 ENDEPUNKTER.....	9
KRITERIER FOR PATIENTINKLUSION.....	9
PATIENT EKSKLUSIONSKRITERIER.....	10
5.0 RADIOTERAPI.....	10
TERAPIPLANLÆGNING	10
KIRURGISKE KLIPS	10
HELBRYST ”CLINICAL TARGET VOLUME” (CTV).....	11
PARTIELT BRYST ”CLINICAL TARGET VOLUME” (CTV).....	11
”PLANNING TARGET VOLUME” (PTV).....	11
DOSISPLANLÆGNING.....	11
RISIKOORGANER.....	12
STRÅLEBEHANDLINGENS VERIFIKATION.....	12
KVALITETSSIKRING AF STRÅLEBEHANDLINGEN.....	13
UDSÆTTELSE AF STRÅLEBEHANDLINGEN.....	13
6.0. PATIENTEVALUERING UNDER OG EFTER STRÅLEBEHANDLINGEN.....	14
TUMORRELATEREDE ENDEPUNKTER	14
MORBIDITETSRELATEREDE ENDEPUNKTER.....	14
TUMORRELATEREDE ENDEPUNKTER	15
7.0 TRANSLATIONEL FORSKNING.....	15
8.0 STATISTISKE OVERVEJELSER.....	16
8.1 INTERIM-ANALYSE.....	17
8.2 STOPREGLER	17
8.3 ANALYSER	17
9.0 PUBLIKATION.....	18
10.0 ETISKE BETRAGTNINGER	18
11.0 TILBAGETRÆKNING AF TILSAGN OM DELTAGELSE I STUDIET.....	19
12.0 ØKONOMISKE FORHOLD.....	19
13.0 REFERENCER.....	21
Tillæg I. DBCG kosmese og funktionelt scoringsskema.....	23
Samme skema bruges i DBCG RT HYPO, PBI og Skagen Trial 1.....	23
Tillæg II. Guide i forbindelse med fotografi.....	24
Tillæg III BODY IMAGE SCALE	25
Tillæg fear of recurrence.....	24
APPENDIX.....	25
Figur 1.....	25
Figur 2.....	26
Figur 3.....	27
Figur 4.....	28
Figur 5.....	29

1.0 BAGGRUND

Formålet med dette studium er at undersøge forskelle i lokale recidiver mellem partiel versus ingen brystbestråling for kvinder opereret med brystbevarende teknik for brystkræft med lav risiko for tilbagefald. Partiel brystbestråling gives med ekstern stråleteknik 40 Gy fordelt på 15 fraktioner, 2.67 Gy per fraktion jvf DBCG standard. Det primære endepunkt i undersøgelsen er hyppighed af lokale recidiver i det opererede bryst, mens der sekundært vil blive undersøgt morbiditet.

Hypotesen er, at kvinder opereret med brystbevarelse for en brystkræft med særlig lav risiko for lokalt tilbagefald kan undlade brystbestråling, uden at det resulterer i flere lokale recidiver i forhold til risikoen for ny primær brystkræft i modsidige bryst. Det forventes, at hyppigheden af lokale recidiver vil svare til hyppigheden af nye brystkræfttilfælde i kontralaterale mamma.

Ved delbryst strålebehandling kan anvendes forskellige teknikker, herunder interstitiel eller intracavitær brachyterapi (præ-, peri- eller postoperativt) – såvel som ekstern radioterapi med varierende fraktioneringsmønstre. Fælles for studierne er, at tekniske krav og kosmetiske korttidsresultater er velbeskrevet, mens dokumentation for de vigtigste målepunkter, langtidseffekt og – bivirkninger, endnu mangler for flere teknikker. Der foreligger imidlertid 5 års data fra GEC-ESTRO og IMPORT LOW studierne, som begge viser, at delbryst strålebehandling giver gode resultater med hhv interstitiel brachyterapi og ekstern strålebehandling med 40 Gy/15 fr, mens de øvrige studiers resultater afventes (figur 1, appendix) (1, 2). Der er 6 randomiserede fase III studier (NSABP/RTOG, OCOG/RAPID, GEC-ESTRO, IMPORT-LOW, et italiensk studie og TARGIT), som undersøger delbryst strålebehandling (figur 1, appendix). Rationalet bag disse studier er, at de fleste tilbagefald i det bestrålede bryst ses i eller tæt på det område, hvor den oprindelige tumor sad (3).

I Danmark består standard adjuverende behandling efter brystbevarende operation for tidlig lymfeknude-negativ brystkræft af bestråling med 40 Gy på 15 fraktioner, 2.67 Gy per fraktion, mod hele brystet, og særligt udvalgte patienter med lav risiko for recidiv tilbydes delbrystbestråling. Når dosis per fraktion er >2 Gy, er der tale om hypofraktionering, og hypofraktionering af lymfeknude-negativ brystkræft blev reintroduceret i Danmark via 2 randomiserede studier, som startede i 2009 (DBCG HYPO og DBCG PBI), og for lymfeknudepositiv brystkræft siden 2015 (Skagen Trial 1). DBCG HYPO lukkede for inklusion i marts 2014 med 1883 patienter, som var randomiseret til 50 Gy/25 fr versus 40 Gy/15 fr, hvis der udelukkende skulle stråles mod residuale mamma, og på baggrund af positive resultater fra den første interim analyse, blev 40 Gy/15 fr DBCG standard fra 27. marts 2014. Delbryst strålebehandling blev national standard i Danmark fra 1. april 2016 efter, at de første resultater fra det randomiserede DBCG PBI studie samt 5 års tal fra IMPORT LOW var blevet offentliggjort ved Early Breast Cancer Conference (EBCC 10) den 9. marts 2016. DBCG PBI studiet var designet til at anvende samme strålebehandlingsteknik og dosering som i IMPORT LOW, og det var et krav, at DBCG PBI skulle være aktiv indtil data mht lokale recidiver forelå fra IMPORT LOW studiet. Derfor lukkede DBCG PBI for inklusion den 8. marts 2016 med 882 patienter inkluderet, og dagen efter blev fremlagt data fra IMPORT LOW for første gang.

IMPORT LOW studiet er et engelsk multi-center studie, som indeholder 3 arme, hvor *arm 1* er helbryst 40 Gy/15 fr, *arm 2* er 40 Gy til delbryst /36 Gy til residuale bryst/15 fr og *arm 3* er delbryst 40 Gy/15 fr. (figur 2, appendix). Inklusionkriterierne er kvinde ≥ 50 år opereret med brystbevarelse \pm adj systemisk behandling, $T \leq 3$ cm, pN0-N1, unifokal inv adenocarcinom, grad 1-3, margin ≥ 2 mm. Primære endepunkt er 5 års lokale recidiver, sekundære endepunkter er morbiditet. Det er et non-inferiority studie baseret på 5 års lokal recidiv risiko på forventet 2.5%, og man vil udelukke,

at risikoen bliver $>5\%$ i hver af testarmene 2 og 3. I alt 2018 patienter blev randomiseret (arm 1, 2 og 3 med hhv. 674, 674 og 670 patienter). Med median follow up 71.2 måneder (interkvartil range 60.6-74.1) er der 1.1% lokale recidiver i helbryst armen og non-signifikant færre recidiver i de 2 testarme med delbrystbehandling (figur 2). Recidivmønsteret viser, at der er så lav risiko for lokalt recidiv, at den risiko nu svarer til risikoen for kontralateral ny invasiv cancer, som er 2 % efter 5 år. Morbiditeten er også undersøgt, og afhængigt af type af morbiditet er der enten ingen forskel eller også er der signifikant færre bivirkninger med delbryst bestråling i forhold til helbryst bestråling (figur 2, appendix). Delbryst strålebehandling med denne teknik og fraktionering er nu accepteret som standard til engelske patienter, som opfylder inklusionskriterierne i studiet (dog frarådes lobulære carcinomer).

DBCG PBI studiet er baseret på samme strålebehandlingsteknik og fraktionering som IMPORT LOW, og er dimensioneret til at vurdere morbiditet. I Danmark er der så få egnede patienter til delbryst bestråling, at et studie med lokale recidiver som primære endepunkt ikke er realistisk, hvorfor fokus blev lagt på morbiditet. Inklusionskriterier i studiet er kvinde ≥ 60 år opereret med brystbevarelse \pm adj endokrin behandling, pT1, pN0, unifokal invasiv non-lobulær adenocarcinom, grad 1-2, hormonreceptor positiv, HER2 neg, margin ≥ 2 mm. Randomiseringen er sv.t. IMPORT LOW arm 1 versus 3, dvs. helbryst versus delbryst bestråling, og der er anvendt samme stråleteknik, marginer og doser, således at der er optimal mulighed for sammenligning (figur 3). Det primære endepunkt er grad 2-3 induration efter 3 år, sekundært undersøges andre typer morbiditet samt recidivmønster. Det er et non-inferiority studie baseret på 3 års risiko for grad 2-3 brystinduration (som udtryk for fibrose) på forventet 8%, og man vil udelukke, at risikoen bliver $>18\%$ med delbryst bestråling. Derved estimeres et behov for at inkludere 33 patienter med fibrose eller minimum 314 patienter, som skal følges i 3 år, før studiet kan lukkes, givet at data fra IMPORT LOW vedr. 5 års lokale recidiver er tilgængelige. Da studiet lukkede dagen før offentliggørelse af IMPORT LOW, var der 25 patienter med fibrose og 353 patienter med 3 års opfølgning, således et tilstrækkeligt antal til at drage de første konklusioner. Resultaterne for morbiditet viste, at der ikke var forskel mellem behandlingsarmene mht udvikling af fibrose eller nogen af de øvrige typer strålerelateret morbiditet, derudover at dosis til lunge og hjerte blev signifikant mindre med delbryst strålebehandling, og endelig at der var meget få lokale recidiver og kontralaterale nye brystkræfttilfælde (hhv 3 og 4 patienter fordelt i begge behandlingsarme), figur 3. I lyset af få lokale recidiver med delbryst strålebehandling fra IMPORT LOW (figur 2) og danske tal visende lav grad af morbiditet, blev man i DBCG's RT komite enige om, at delbryst strålebehandling med ekstern teknik baseret på 40 Gy/15 fr fra 1. april 2016 var ny standard til patienter, som opfylder kriterierne i DBCG PBI studiet.

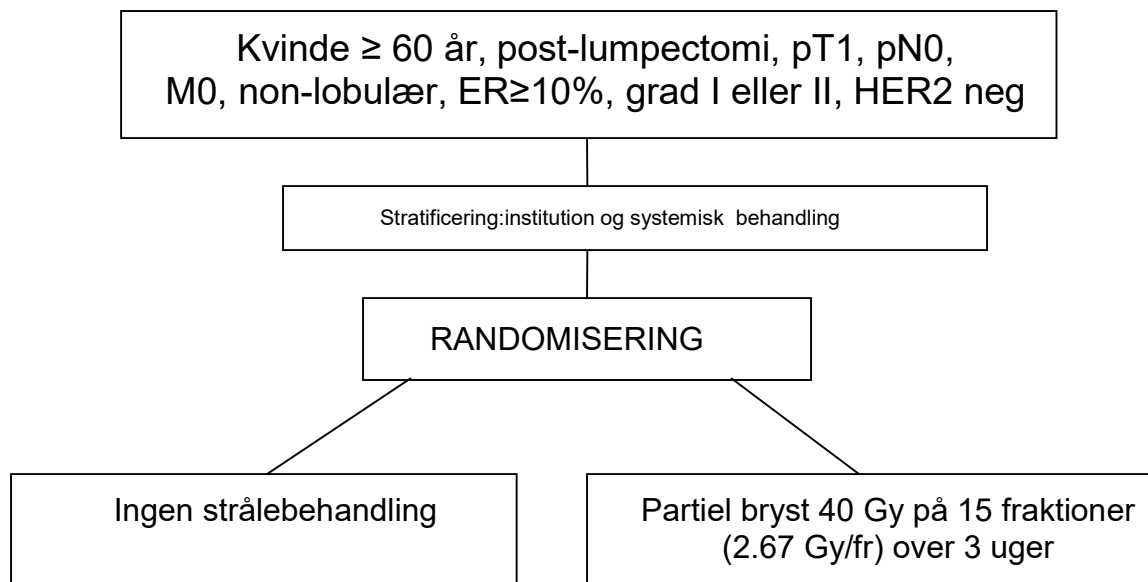
Baseret på de meget lave lokale recidiv rater i IMPORT LOW, GEC ESTRO og DBCG PBI studierne, samt 8 års aktuarisk risiko for lokalt recidiv på 1.8% i Young Boost Trial, som inkluderer højrisiko brystkræft patienter med alder ≤ 50 år, er der stigende interesse for studier, hvor udvalgte patienter opereret med brystbevarelse for brystkræft med lav risiko for lokalt recidiv ikke tilbydes strålebehandling (figur 4 og 5, appendix) (4). Studierne er udtryk for, at lokal recidiv risikoen nu er så lav, at man kan diskutere om graden af gevinst retfærdiggør graden af bivirkninger. For eksempel har man i forbindelse med udarbejdelse af TOP-1 studiet i Holland involveret brystkræft patienter i, hvordan designet af studiet skulle være og i diskussionen af, hvad en patient kan forvente at acceptere af risiko for lokalt recidiv i forhold til at "slippe" for strålebehandling. I det studie design accepterede brystkræft patienter >70 år angiveligt en 5 års risiko på 10% for lokalt recidiv som maksimum.

Fra et nyligt DBCG studie om alders indflydelse på recidiver efter operation for lavrisiko brystkræft vides, at med median 17 års follow up efter brystbevarende operation og strålebehandling men ingen

systemisk behandling, ses en ratio 2:1 for lokalt recidiv og fjernrecidiv for patienter, der blev behandlet for brystkræft før 45 år, mens patienter >45 år på diagnosetidspunktet ikke har en øget risiko for fjernrecidiv efter lokalt recidiv (5).

2.0 RANDOMISERING

Randomiseringen foretages mellem ingen brystbestråling (testarm) og delbrystbestråling (kontrolarm) med ekstern stråleteknik 40 Gy på 15 fraktioner, 2.67 Gy per fraktion.



Alle kvinder, som skal have strålebehandling for brystkræft, indkaldes rutinemæssigt til en samtale om strålebehandling, og det fremgår specifikt af indkaldelsen, at hun opfordres til at medtage en bisidder. Når patienten møder til samtalen, vil hun først blive informeret om den sædvanlige strålebehandling i hht afdelingens retningslinier, dvs delbryst strålebehandling. Derefter vil hun blive præsenteret for strålebehandling i hht protokol. Således modtager patienten inden randomisering mundtlig og skriftlig information om protokollen, hvorefter skriftligt informeret samtykke indhentes efter passende betænkningstid. Patienten vil blive tilbudt en opfølgende samtale mhp at kunne stille supplerende spørgsmål og give sit samtykke der. Den opfølgende samtale vil som udgangspunkt være med en læge, men lægen kan vælge at uddelegere denne opgave til andet relevant personale, som er oplært i protokollen og som kan svare på patients spørgsmål. Der vil ved randomiseringen blive foretaget online randomisering, som patienten får svar på med det samme, og baseline registrering af de data, som protokollen foreskriver, såfremt patienten ønsker at indgå i protokollen. Det vil tilstræbes, at patienten hurtigst muligt får foretaget CT-scanning, som skal bruges ved planlægning af strålebehandlingen. Hvis det viser sig, at tumorlejet ikke er tydeligt markeret på CT-scanningen, kan patienten alligevel få delbryst strålebehandling jvf nationale retningslinier. Erfaringen vedr denne problemstilling fra DBCG PBI studiet er dog, at det er ekstremt sjældent forekommende, således vil <1% af alle patienter opleve

dette.

I forbindelse med, at patienten accepterer at indgå i studiet, giver patienten også accept til videregivelse af oplysninger fra hendes journal vedrørende tumorkarakteristik (tumor størrelse, lymfeknudestatus, hormonreceptor, HER2 status, grad, margin, histologisk type, lateralitet og position i brystet) samt oplysninger vedr fund ved mammografi og evt UL/MR mamma, operationsdato, operationstype (f.eks. lumpektomi med onkoplastik) og operationskomplikationer, samt patient karakteristika (højde, vægt, tobak, alkohol, samt komorbiditet). Alle disse oplysninger kan påvirke forløbet efter behandlingen dels mht risiko for recidiv samt risiko for senfølger. Der ønskes også information om systemisk behandling, og de oplysninger ønskes også efter samtykke er givet. Mange patienter får bivirkninger til den systemiske behandling, og det er vigtigt at vide, om patienten fuldfører/ophører den anbefalede systemiske behandling. Der ønskes også data fra journalen, hvis der senere kommer tilbagefald af brystkræften, eller hvis der opstår en anden kræftsygdom. Ovenstående oplysninger skal bruges til at vurdere risiko for tilbagefald, risiko for anden kræft samt bivirkninger efter behandling for brystkræft. Patientens samtykke giver mulighed for, at den forsøgsansvarlige samt eventuel kontrolmyndighed kan få direkte adgang til at indhente oplysninger i journalen i kontroløjemed.

Det skal nævnes, at patienter, som ønsker at indgå i denne protokol, enten modtager standard strålebehandling eller slet ingen strålebehandling, dvs ingen patient modtager mere stråling på grund af deltagelse i protokollen end standard. Som led i opfølgningen tilbydes årlig screeningsmammografi i 10 år uafhængigt af randomiseringsarm, og således vil patienten få 5 flere mammografier end sædvanligt i screeningsprogrammet (hvor der laves mammografi hvert 2. år). Den først mammografi 1 år efter operationen er dog en klinisk mammografi, dvs der er tillagt ultralydsundersøgelse. Den totale stråledosis ved disse 5 ekstra mammografier er dog så lav, at det er negliabelt (se venligst afsnit om etiske betragtninger senere). Der forventes ikke at være flere ulemper for patienten, tværtimod vil hun måske foretrække at slippe for strålebehandling ved at blive randomiseret til det. Med hensyn til bivirkninger forventes det, at der ikke vil være nogen forskel mellem de 2 behandlingsarme, og der kan endda ende med at være færre senfølger blandt patienter randomiseret til ingen strålebehandling.

Mulighed for at blive selvvelger til ingen strålebehandling

Hvis patienten ikke ønsker at deltage i protokollen, fordi hun ikke ønsker strålebehandling, vil hun blive tilbudt deltagelse i studiet uden randomisering. Hun kan således blive selvvelger til ingen strålebehandling, hvorved hun kan tilbydes årlig mammografi i 10 år samt registrering af morbiditet i hht protokollen incl skemaet om frygt for tilbagefald. Hvis patienten fravælger strålebehandling, og heller ikke vil deltage i nærværende studie, kan hun ikke tilbydes årlig mammografi i 10 år, fordi det ikke er et rutinemæssigt tilbud i de danske retningslinier. Som selvvelger indgår patienten ikke i powerberegningen bag studiet. Muligheden for at blive selvvelger vil blive forklaret patienten, hvis hun siger nej til randomiseringen, fordi hun ikke ønsker strålebehandling. Hvis patienten således beslutter sig for, at hun ikke under nogen omstændigheder ønsker strålebehandling, vurderes det etisk relevant at kunne tilbyde patienten den årlige mammografi i 10 år, som er en del af studiet. Disse selvvelgere vil være vigtige at følge mht lokale recidiver, og de skal derfor underskrive accept af, at de trods manglende randomisering indgår i studiet som selvvelger, og derved indgår med komplet opfølgning.

Hvis patienten helt fravælger studiedeltagelse, vil hun modtage delbryst strålebehandling i hht retningslinierne på den enkelte afdeling, og dette vil blive forklaret patienten såvel mundtligt som skriftligt.

3.0 ENDEPUNKTER

Primært endepunkt:

Invasivt recidiv i ipsilaterale bryst 5 år efter strålebehandling.

Sekundære endepunkter:

Specialist- og patientvurderet kosmesis samt funktionelt resultat, fra 1 til 10 år efter strålebehandling. Recidiv og lokalisation af recidiv, død og dødsårsag. Identifikation af genetisk risikoprofil for lokalt recidiv og gavn af strålebehandling (se afsnit om translationel forskning senere i denne protokol).

4.0 INKLUSIONS- OG EKSKLUSIONSKRITERIER

KRITERIER FOR PATIENTINKLUSION

Følgende patient- og tumorkarakteristika skal være tilstede:

1. Kvinder, som er fyldt 60 år på operationsdagen.
2. Kirurgisk behandling skal være lumpektomi. Der skal være tale om radikal operation efter DBCG's retningslinjer med resektionsmarginer (såvel DCIS som invasiv carcinom), dvs mikroskopisk margin ≥ 2 mm. Der er ingen afstandskrav til bundfascien eller huden; dog må der ikke være indvækst i bundfascien eller huden.
3. Tumor skal være non-lobulær adenocarcinom med tumorstørrelse ≤ 20 mm (pT1), unilateral og unifokal.
4. Tumor skal have malignitetsgrad I eller II, være positiv ($\geq 10\%$) for østrogen receptor og have negativ HER2 status.
5. Hvis der er DCIS til stede i tumor, skal der være tale om en minimal DCIS komponent, som skal udgøre $< 20\%$ af tumors størrelse[#]. Der må ikke være DCIS i afstand fra tumor, dvs ikke DCIS fritliggende omkring tumor.
6. Patienten skal være undersøgt i axillen enten med sentinel node teknik, eller med fjernelse af minimum axillære lymfeknuder level I og II. Patienten skal være pN0M0. Enkeltcellemetastaser i axillen accepteres, mens mikrometastaser ikke accepteres.
7. Patienten bør være randomiseret inden 42 dage fra seneste operation for c. mammae (lumpektomi, reexcision, axil-operation).
8. Patienter med tidligere non-mamma malignitet er inkluderbare, såfremt de har været sygdomsfrie ≥ 5 år før randomisering, og deres læge vurderer, at de har lav risiko for tilbagefald af den tidligere cancer. Patienter med følgende typer cancer er inkluderbare trods diagnose/behandling indenfor de seneste 5 år: carcinoma in situ cervicis, carcinoma in situ coli, melanoma in situ, og basalellecancer og planocellulært carcinom i huden.
9. Opfølgning praktisk gennemførlig i 10 år, herunder forventet restlevetid minimum 10 år.

#Angivelsen vedr 20% DCIS er ment som en vejledning til onkologerne, og er ikke et tal, som patologerne forventes at rapportere.

PATIENT EKSKLUSIONSKRITERIER

Mænd kan ikke inkluderes i denne protokol. Kvinder med én eller flere af følgende forhold kan ikke inkluderes i dette studium.

1. Lobulært carcinom, DCIS eller ikke-epiteliale tumorer.
2. Histologisk positive lymfeknuder klassificeret fra og med mikrometastase. Vær opmærksom på, at lymfeknude-metastaser beliggende i mammavæv betragtes som axillære lymfeknude-metastaser.
3. Tidligere c. mammae eller DCIS
4. Arvelig brystkræft, f.eks. BRCA muteret eller anden genetisk højrisiko situation for at udvikle en ny brystkræft
5. Patienten må ikke modtage / have modtaget anden behandling rettet mod den aktuelle c.mammae, herunder yderligere strålebehandling, kemoterapi, eller targeteret terapi. Systemisk behandling efter DBCGs retningslinier er tilladt, incl endokrin terapi og zoledronsyre.
6. Tidligere strålebehandling mod bryst eller thorax uanset årsag.
7. Psykiatrisk eller misbrugsproblematik eller anden tilstand, som i behandlerens øjne forhindrer patienten i at opfylde kravene fra studiet, herunder alvorlige sprogsvækkelser.

Bemærk, at patienten også kan indgå i studiet, hvis hun har brystimplantater.

5.0 RADIOTERAPI

TERAPIPLANLÆGNING

Kun patienter randomiseret til delbryst bestråling skal have terapi-CT-scanning, fordi den scanning udelukkende er et arbejdsredskab til planlægning af strålebehandling. Patienten skal scannes i behandlingsposition i henhold til DBCG's retningslinjer. Standard behandlingsposition er rygleje, men der kan accepteres behandling i bugleje, hvis dette giver en bedre behandlingsplan. Der anvendes fiksering efter gældende retningslinier på den pågældende institution, således at der tilstræbes en daglig reproducerbarhed i lejring på maximum 5 mm. Terapi CT-scanning foretages med snittykkelse på maximum 3 mm. Scanningsområdet skal inkludere hele samsidige bryst, samsidige lunge og hjertet.

KIRURGISKE KLIPS

Der skal anvendes kirurgiske klips til at markere tumorlejet i forbindelse med den primære operation. Klipsene anvendes rutinemæssigt i Danmark, og de placeres i tumorlejet, uanset om kvinden vælger at indgå i studiet. Det anbefales, at der sker markering af tumorlejet med mindst 4 men gerne 6 klips, således at klips 1-4 markerer den mediale, laterale, superiore og inferiore kavitetsvæg, mens den 5. klips markerer den posteriore (dybe) kavitetsvæg ved den primære operation. En 6. anterior klips bør

placeres sv.t. afgrænsningen af tumorlejet ud mod huden / det subcutane væv.

Følgende baseres på, at der foretages planlægnings-CT-scanning med en snittykkelse på 3 mm, således som de generelle anbefalinger er i DBCG retningslinierne.

HELBRYST "CLINICAL TARGET VOLUME" (CTV)

Dette CTV inkluderer det palpable / radiologiske brystvæv inklusive tumorleje og kirurgiske klips. Afgrænsningen posterioert er den dybe fascie, idet man ikke tegner ind i muskel og underliggende ribben. Hvis anatomen er vanskelig at skelne posterioert, anbefales at lægge den posteriore CTV-afgrænsning 5 mm anterior for pleura. Anterior afgrænses volumen 5 mm under overfladen af huden. Medialt vil man sædvanligvis have hele brystet med i volumenet, hvis man afgrænser det sv.t. den laterale kant af sternum, mens den laterale og kaudale afgrænsning svarer til, hvad man kan se af brystvæv. Kranielt afgrænses CTV-mamma sædvanligvis på niveau med underkanten af sternoklavikulærleddet. Man kan lade sig vejlede af en kobbertråd lagt rundt om brystet i forbindelse med CT-scanningen. Man tillægger 1 extra snit såvel kranielt som kaudalt for at tage højde for, at CT-scanneren viser snitbilleder.

PARTIELT BRYST "CLINICAL TARGET VOLUME" (CTV)

Partielt bryst CTV er ikke en veldefineret anatomisk struktur, men er tilnærmelsesvis sv.t. en brystkvadrant. Først defineres tumorlejet som det område, der afgrænses af de kirurgiske klips, eventuelt serom samt de omkringliggende cikatricielle forandringer i brystets anatomi/arkitektur. Som hjælp til at definere dette område kan man inddrage præoperative billedbeskrivelser over bl.a. mammografi og UL af brystet, samt henholde sig til operationsbeskrivelsen. Når man har defineret tumorlejet, tillægges et extra snit såvel kranielt som kaudalt, og derpå kan CTV genereres ved at tillægge en margin på 15mm, idet man justerer, så man holder sig indenfor helbryst CTV, dvs den posteriore margin ikke går dybere end til den dybe fascie, og der holdes 5 mm afstand til hudoverfladen. Hvis anatomen er vanskelig at skelne posterioert, anbefales at lægge den posteriore CTV-afgrænsning 5 mm anterior for pleura. Delbryst CTV skal holdes indenfor grænserne af helbryst CTV.

For alle patienter randomiseret til strålebehandling skal indtegnes CTV helmamma og partiel mamma.

"PLANNING TARGET VOLUME" (PTV)

Der tillægges en margin rundt om CTV for at tage højde for opsætningsusikkerhed, brysthævelse i forbindelse med strålebehandling samt vejtrækning under strålebehandling. Herved fås PTV. En typisk margin til CTV for at få PTV er 5-8 mm (afhænger af fixationstype), men man skal dog stadig overholde de 5 mm margin under huden anterior. Hvis 5-8 ikke er delelig med CT-snittykkelsen, tillægges et extra snit såvel kranielt som kaudalt.

DOSISPLANLÆGNING

Dosisplanlægningen baseres på at opfylde ICRU 50 og 62 retningslinierne (5). Som udgangspunkt anvendes to tangentielle felter med parallelle posteriore grænser. Der anvendes ét isocenter. PTV

omfattes af mindst 95% og højst 105% af ordinationsdosis. Det kan accepteres, at enkelte små steder (gerne dybt i kirtelvævet) modtager >105% men $\leq 110\%$, men man bør tilstræbe at undgå dette, og det samlede volumen for denne overdosering skal være $< 2\text{cm}^3$ og gerne fordelt over flere steder. Intet volumen udover build-up zoner må som udgangspunkt omfattes af mindre end 95%. Kiler og elektronisk kompensation anvendes efter behov, og det er tilladt at anvende IMRT og VMAT for at optimere dosishomogenitet. Ligeledes vælges fotonenergi efter behov, dog således at kravet om minimum 95% dosis 5 mm under hudoverfladen er overholdt. Der anvendes ikke bolus (over cikatricen). Der anvendes multibladskollimering til at minimere dosis til risikoorganer. Ordinationsdosis er 40 Gy fordelt på 15 fraktioner, 5 fraktioner/uge, og den ordinerede dosis doseres i CTV i hht ICRU retningslinier.

For at planen kan godkendes til partiel brystbestråling, bør følgende være opfyldt: Højst 50% af mamma bør få 100% dosis, hvilket svarer til V_{40} af CTV helbryst max 50%.

RISIKOORGANER

Risikoorganer er hjerte, lunge, brystvæg og modsidige bryst. Dosis-volumen histogrammer skal laves for hjerte og samsidig lunge. DBCG retningslinier ved behandling med 50 Gy / 25 fraktioner tilskriver, at max 1% af hjertet må modtage 40 Gy, og at 5% af hjertet max får 20 Gy. Når dosis justeres til 2.67 Gy per fraktion, bliver de tilsvarende dosisbegrænsninger : max 1% af hjertet må få 35 Gy, og max 5% må få 17 Gy ($\alpha/\beta=3$). Såfremt venstre anteriort descenderende koronararterie indtegnes, anbefales så lav dosis som muligt. Tilsvarende for samsidig lunge er DBCG-kravene ved 2 Gy per fraktion, at den max gennemsnitlige fysiske dosis er 18 Gy, og at max 25% af den ipsilaterale lunge får 20 Gy. For fraktioner på 2.67 Gy er de justerede grænser: max gennemsnitlig dosis til ipsilaterale lunge 16 Gy, og maksimalt 25% af ipsilaterale lunge må få 17 Gy. Modsidige bryst må modtage mindst mulig dosis.

	% af risikoorgan	Max. dosis (2.67 Gy per fraktion)	Max. dosis (2.00 Gy per fraktion)
Hjerte	1%	35 Gy	40
	5%	17 Gy	20
Lunge	Gns. fysisk dosis	16 Gy	18
	25%	17 Gy	20

Prioritering: hjerte>lunge>CTV>PTV>modsidige bryst.

Det skal pointeres, at ovenstående ikke er sikkerhedsdoser, og at man til enhver tid bør tilstræbe dosisplaner, som giver så lille som mulig dosis til risikoorganerne.

Hvis man vælger at gå på kompromis med dosisplanen i forhold til ICRU retningslinier, bør der justeres tilsvarende i de højst acceptable doser til risikoorganer mhp at undgå *double trouble*.

STRÅLEBEHANDLINGENS VERIFIKATION

Hvert deltagende center bør bruge deres eget rutinesystem, hvad angår kontrolfotos, herunder brug af ortogonale billeder/conebeam CT eller ækvivalent metode.

KVALITETSSIKRING AF STRÅLEBEHANDLINGEN

Delbryst strålebehandling er allerede national standardbehandling i alle danske stråleterapi-afdelinger, og man bruger samme teknik. For alle patienter inkluderet i randomiseringsarmen med delbryst strålebehandling gælder, at deres stråleterapiplan skal indsendes til den Nationale Dosisplan Bank mhp kvalitetssikring. For udenlandske afdelinger gælder, at de hver skal sende op til 5 stråleplaner til Danmarks Nationale Dosisplan Bank til kvalitetssikring. For patienter randomiseret til ingen strålebehandling, skal der ikke laves CT scanning. Alle indtegnede volumina skal følge de retningslinier, som blev anvendt i DBCG PBI studiet, og som således også gælder for Natural studiet. Indsamlet data kan være CT scanninger, indtegninger af target / risikoorganer, stråleparametre og dosis-volumen-histogrammer. I denne forbindelse skal også rapporteres, hvilken algoritme dosisplanlægningssystemet har brugt.

UDSÆTTELSE AF STRÅLEBEHANDLINGEN

En eventuel udsættelse skal ske i henhold til hvert deltagende centers retningslinjer.

6.0. PATIENTEVALUERING UNDER OG EFTER STRÅLEBEHANDLINGEN

TUMORRELATEREDE ENDEPUNKTER

Alle patienter inkluderet i dette studie tilbydes årlig mammografi i 10 år. Den første postoperative mammografi skal suppleres med UL i hht DBCGs retningslinier, men de senere årlige mammografier kan foretages i screeningsgruppen. Udgiften til disse mammografier afholdes af Danske Regioner.

MORBIDITETSRELATEREDE ENDEPUNKTER

Følgende skema illustrerer hvornår og hvilke undersøgelser, der skal finde sted. Det skal pointeres, at der udover de nedenfor fastsatte tidspunkter skal foregå rapportering (med de nedenstående undersøgelser) på ethvert tidspunkt, hvor man får kendskab til en væsentlig senfølge. Charlsons komorbiditets index forventes rapporteret allerede, da patienten blev vurderet på kirurgisk afdeling.

Evalueringer	Før radio-terapi	År efter start på radioterapi					
		1	2	3	4	5	10
Objektiv undersøgelse	X	X	X	X	X	X	X
Fotografi ¹	X	X	X	X	X	X	X
Udfylde skema for funktionelt og kosmetisk resultat ²	X	X	X	X	X	X	X
Patient-spørgeskema ^{3,4}	X	X	X	X	X	X	X
Frygt for tilbagefald skema ⁵	X	X	X	X	X	X	X

¹ Tillæg II. Udover de skemalagte fotografier vil der blive taget foto af patienten på det tidspunkt, hvor der konstateres en \geq grad 2 senfølge efter strålebehandling. Billedanalysen sker a.m. BCCT.core (6).

² DBCG kosmese og funktionelt resultat skema (Tillæg I)

³ Afsnittet om "Patient-rapporteret forandringer" på DBCG's skema for kosmese og funktionelt resultat (Tillæg I)

⁴ Body Image Scale (BIS, Tillæg III) (7).

⁵ Fear of recurrence ses i appendix

Indberetningen af morbiditetsdata sker webbaseret til DBCG mindst 1 gang hver måned. Den protokolansvarlige på hvert center skal sikre, at dette sker. Data samles således i DBCG, som er en behandlingsdatabase godkendt af Datatilsynet. Databeskyttelsesforordningen overholdes. Ligeledes registreres projektet på Regionens interne fortegnelse over forskningsprojekter (tidligere fællesanmeldelsen). Supplerende informationer om bivirkninger vil eventuelt blive indhentet via spørgeskemaer eller internettet forud for rutinemæssig kontrol. De personer, som skal foretage evalueringen af morbiditet, vil blive oplært i dette bl.a. ved at deltage i workshops arrangeret af hovedinvestigator 1 gang årligt. Til disse workshops indkaldes patienter med forskellige senbivirkninger, således at man oplæres ud fra kliniske eksempler.

TUMORRELATEREDE ENDEPUNKTER

Det primære endepunkt i Natural studiet er ipsilateralt invasivt recidiv, mens øvrige tumorrelaterede endepunkter er sekundære endepunkter og indbefatter regionale metastaser, fjerne metastaser, sygdomsspecifik overlevelse samt total overlevelse. Ipsilateralt invasivt lokalt recidiv defineres som enhver invasiv cancer, der opstår i brystvævet eller overliggende hud. Der vil ske en nøje rapportering af, hvor i brystet det lokale recidiv opstår gennem et tæt samarbejde mellem den protokolansvarlige onkolog, radiologen, brystkirurgen og patologen. Afgørelsen af, hvorvidt den nye tumor er et recidiv af den tidligere cancer eller en ny primær cancer vil afhænge af tumorbiologiske undersøgelser foretaget af patologen efter gældende retningslinier. Regionale metastaser defineres som metastaser i samsidig axil, fossa supraclavicularis eller i de parasternale lymfeknudestationer. Alle andre metastaser betragtes som fjerne metastaser. Metastaser vil blive konstateret med en passende kombination af kliniske, hæmatologiske, billedmæssige samt histopatologiske undersøgelser, men der kan dog opstå situationer, hvor det ikke giver mening eller ikke er teknisk muligt at verificere metastatisk sygdom med histopatologiske undersøgelser.

7.0 TRANSLATIONEL FORSKNING

I denne protokol er et af de sekundære endepunkter at bekræfte en tidligere fremsat hypotese vedrørende prediktiv værdi af strålebehandling baseret på en genetisk risikoprofil udviklet og valideret i DBCG 82 materialet (8). På baggrund af lokale recidiver i DBCG RT Natural studiet samt lokale recidiver fra DBCG HYPO og PBI studierne skal DBCG's 7-gen risikoprofil for gavn af strålebehandling undersøges. Dette vil inkludere undersøgelser på patientens primære tumor samt tumorblokken med lokalt recidiv. For hvert lokalt recidiv vil udvælges 2 kontroller, hvor tumorblokken også skal undersøges med DBCG gen profilen.

Det primære i det translationelle studie vil være at bekræfte DBCG's 7-gen profil, men andre lovende internationale gen-profiler samt kombinationer af immunhistokemiske farvninger vil også kunne testes i DBCG's materiale.

Den translationelle forskning vedr DBCG RT Natural studiet vil blive iværksat som et særskilt studie, som den Videnskabetiske Komite ansøges om senere.

8.0 STATISTISKE OVERVEJELSER

I dette non-inferiority studium randomiseres patienter med lav risiko for lokalt recidiv til ingen strålebehandling, og hyppigheden af lokale recidiver vil blive fulgt meget nøje. Studiet er randomiseret, fordi bias i videst muligt omfang må undgås, således at konklusionerne af studiet bliver valide. Idet bryster er parrede organer, er der en ekstra mulighed for at bruge risikoen for ny primær cancer i kontralaterale bryst som en yderligere kontrol på, at risikoen for lokalt recidiv holder sig indenfor det forventede. Det er i DBCG RT Udvalg vurderet, at risikoen for lokalt recidiv uden strålebehandling er acceptabel, hvis den holder sig indenfor 2% af risikoen for ny kontralateral invasiv brystkræft.

Fra IMPORT LOW studiet vides, at 5 års risikoen for lokalt recidiv efter delbryst strålebehandling var 0.5% og kontralateral ny primær cancer risiko var 2%. Fra meta-analyser vides, at lokal strålebehandling reducerer risikoen for lokalt recidiv til 1/3 (9). Det skønnes acceptabelt at undvære delbryststrålebehandling, hvis risikoen for ipsilateral invasiv cancer maksimalt bliver 4% ved 5 år. Den interne kontrol fra kontralaterale brystkræftfrisiko vil forventes at være 2%, dvs i studiet kan accepteres en lokal recidiv risiko op til 2% højere end kontralateral brystkræft hyppighed.

Nedenstående statistiske overvejelser er i overensstemmelse med EXPERT trial (EXamining PERsonalised Radiation Therapy for low-risk early breast cancer) i Australien.

En 5 år lokal recidiv rate på max 4% skønnes klinisk non-inferior og acceptabel som en balance mellem gavn og skade fra strålebehandling. Antages en non-inferior margin på 3%, vil 926 patienter (463 patienter i hver randomiseringsarm) have 80% power med 97.5% ensidig confidens til at vise non-inferioritet givet eksponentiel fordeling med 4 års inklusionsperiode og 3 års follow up (resulterende i 5 års follow up). Dette antal patienter tillader op til 7% frafald efter randomisering. Antallet af patienter kan gen-beregnes, hvis det viser sig, at den samlede event rate betydeligt adskiller sig fra det forventede, hvis inklusionsraten er hurtigere end forventet eller hvis frafald er betydeligt under 7%.

Der forventes at være 320 egnede brystkræftpatienter årligt i Danmark. Den norske brystkræft gruppe ønsker at deltage i studiet, og brystkræft gruppen i Finland vil blive inviteret til deltagelse også.

Den første analyse bliver foretaget når 463 patienter har median 5 års opfølgning. Hvis der på det tidspunkt ikke findes statistisk signifikant forskel mellem testarmen og standardarmen, hvad angår lokalt recidiv, og der ikke ses uventede fund sv.t. nogen af de andre målte / vurderede senfølger efter strålebehandling, vil udeladelse af delbryst bestråling derefter kunne tilbydes til kvinder udenfor studie. Dette forudsætter dog, at internationale sammenlignelige studier også er nået frem til, at behandlingen

er sikker, hvad angår recidiver. Den endelige beslutning tages af DBCG's RT Udvalg. Patienterne vil blive fulgt i 10 år, og efterhånden som der kommer flere hændelser til, vil man kunne give en mere sikker vurdering af recidiver efter delbryst bestråling og udeladelse af strålebehandling. De første konklusioner kan derfor blive justeret.

8.1 INTERIM-ANALYSE

Der planlægges en interim-analyse, når 200 patienter er inkluderet og fulgt i 2 år. På det tidspunkt kan beregnes det forventede totale antal lokale recidiver (ikke opdelt på randomiseringsarm), som skal sammenlignes med det faktuelle antal. Beregningen vil bl.a. tage udgangspunkt i inklusionsraten. Interim analysen foretages i samarbejde med DBCG's chefstatistiker, og DBCG Radioterapi Udvalg vurderer, om resultaterne er tilfredsstillende. Da nærværende studie har stort overlap med det australske EXPERT Trial, skal der hvis muligt også inddrages viden om EXPERT trial's interim analyse (og andre relevante studier), når sikkerheden i DBCG RT Natural Trial vurderes.

8.2 STOPREGLER

Indgang af patienter i studiet vil ophøre og fuld analyse af tallene vil ske, når een af følgende forhold opnås:

1. Når 926 patienter er inkluderet.
2. Hvis der findes statistisk signifikant forskel mellem testarmen og standardarmen mht recidiver efter strålebehandling på tidspunktet for interim-analysen.

8.3 ANALYSER

Der vil blive brugt sædvanlige statistiske redskaber såsom competing risk analyse for det primære endepunkt samt kumulative incidenser under hensyntagen til konkurrerende årsager. For regression-analyser med konkurrerende årsager vil benyttes cause-specifik Cox regression analyse eller Fine-Gray subdistribution hazard regression.

Follow-up beregnes fra den dag, randomiseringen foretages.

Follow up mht beregning af det primære endepunkt ophører ved A) lokalt recidiv, hvorefter de fleste patienter vil få foretaget en mastektomi, ved B) regionalt recidiv, idet patienten derpå vil modtage behandling som kan have indflydelse på morbiditeten efter strålebehandlingen, ved C) systemisk recidiv, idet kvinden oftest vil starte systemisk behandling, og ved D) død.

9.0 PUBLIKATION

Resultaterne fra denne protokol skal publiceres, uanset om de er positive, negative eller inkonklusive. Efter protokollen blev godkendt af den Videnskabetiske Komite, blev den tilmeldt www.clinicaltrials.gov i henhold til gældende regler.

Medforfatterskab tildeles studiekoordinator samt en repræsentant for de afdelinger, som har bidraget med mere end 5% af evaluerede patienter, og der tilbydes dobbelt medforfatterskab til et center, hvis det bidrager med >30% af patienterne i studiet. Der tilbydes også medforfatterskab til statistiker, som har bidraget til dataindsamling, -validering og -analyse, og øvrige personer som har bidraget væsentligt til protokollens gennemførelse og/eller evaluering. Hvis flere afdelinger bidrager med under 5%, kan de slå sig sammen, og alternerende dele medforfatterskab. Studiekoordinator har ansvar for udarbejdelse af udkast til manuskript, som herefter diskuteres med medforfatterne. Det er tilladt at publicere resultater vedrørende primært og sekundære endepunkter fra egen institution, såfremt manuskriptet først er set af de øvrige deltagende centre i DBCG's Radioterapiudvalg, men publicering må dog ikke ske, før end de samlede resultater mht endepunkterne for hele studiet er publiceret. Anden information, som indhentes fra studiet (f.eks. gennem lokalt udførte studier af kvalitetssikring af radioterapien eller af morbiditetsregistreringen), må publiceres fra den/de institutioner, hvor arbejdet er blevet udført efter orientering af studiekoordinator.

Medforfatterskab tildeles i hht. Vancouver reglerne, men disse regler kan fraviges, hvis det f.eks. viser sig, at en forventet aktiv person alligevel ikke er aktiv, og/eller der kommer en aktiv person til projektet på et senere tidspunkt. Dette mhp at tilgodese alle involverede parter. Projekter, som måtte defineres på et senere tidspunkt, og som bruger nogle resultater / data fra denne protokol, kan publiceres alene med de involverede aktive som medforfattere efter aftale med de øvrige protokolansvarlige / DBCG's Radioterapiudvalg.

Alle publikationer fra denne protokol bør udgå fra DBCG Radioterapiudvalget, og enten indeholde "DBCG" i titlen eller være "on behalf of the DBCG Radiotherapy Committee". Relevant støtte, herunder fra CIRRO (The Danish Cancer Society Center for International Research in Radiation Oncology), skal nævnes og takkes ved publicering (kontakt evt. DBCG mhp specifik information). Dette er en DBCG initieret og styret protokol. DBCG har i den forbindelse indgået samarbejde med CIRRO mhp tilvejebringelse af data og databearbejdning. Rettigheder i studiet administreres i hht DBCG's retningslinier.

10.0 ETISKE BETRAGTNINGER

Forsøget vil blive gennemført i overensstemmelse med den 5. version af Helsinki Deklarationen. Forsøget påbegyndes først, når det er godkendt af Etisk Komite for Region Midt.

Protokollen omfatter en arm med eksperimentel behandling. På hvert strålecenter er udpeget en protokolansvarlig, som skal sikre, at hver patient før inklusion i studiet er fuldt informeret såvel mundtligt som skriftligt om formålet med studiet, og om hvorledes studiet kommer til at forløbe. Der skal gøres rede for virkninger og bivirkninger ved at deltage i studiet. Hver patient vil modtage en patientinformationsfolder, som specifikt er lavet til nærværende studie, og som opfylder danske retningslinier for patientinformation. Patientens fordel ved at deltage i studiet vil være ikke at få strålebehandling, hvorved hun skånes for 15 fremmøder samt akutte og sene strålebivirkninger. Modsat kan der være en let øget risiko for tilbagefald af tumor i brystet, men denne skønnes meget lille, da der

er snævre inklusionskriterier for indgang i studiet. Risikoen for et tilbagefald i brystet ved ingen strålebehandling forventes at ligge på niveau med risikoen for at udvikle en ny brystkræft i modsatte bryst. Det vil både mundtligt og skriftligt fremgå, at patienten på ethvert tidspunkt kan vælge at trække sig fra studiet uden at angive nogen grund. Hvis hun vælger at modtage standard strålebehandling vil det blive delbryst-bestråling med 40 Gy / 15 fraktioner i hht DBCG's retningslinier. Før randomisering skal der foreligge underskrevet informeret samtykke. Patienten vil blive tilbudt en til flere dages betænkningstid, før hun atter skal møde i afdelingen for at give samtykke. Hvis patienten forlanger randomisering umiddelbart efter informationen, skal hun have tid til at læse informationsmaterialet før underskrift, hvorpå randomisering kan accepteres samme dag som informationen. Der opfordres kraftigt til, at der gives en eller flere dages betænkningstid, således skal booking af tider lægge betænkningstid ind i patientens planlagte fremmøder.

Alle patienter i studiet vil blive tilbudt årlig mammografi i 10 år, hvilket er mere end standard tilbuddet, som er mammografi 1½ år efter den primære operation og derpå med 2 års interval. Formålet med mammografien er at spore et eventuelt tidligt recidiv. En mammografi giver imidlertid ekstra stråling til patienten. Følgende doser er hentet fra Sundhedsstyrelsens Strålingsguiden Ioniserende Stråling 2013: En indbygger i Danmark modtager i gennemsnit 0.4 mSv om året fra fødevarer, 0.3 mSv fra kosmisk stråling, 0.3 mSv fra jordskorpen og 2 mSv fra Radon. Til sammenligning giver en mammografi med 4 billeder 0.5 mSv. Det vurderes således acceptabelt at udsætte patienten for denne lille ekstra dosis i lyset af den potentielle gevinst ved at fange et recidiv tidligt, så det kan opereres bort.

11.0 TILBAGETRÆKNING AF TILSAGN OM DELTAGELSE I STUDIET

Patienter, som af en eller anden grund ikke modtager den behandling, som hun er randomiseret til, skal behandles efter lægens bedste skøn. Analysen af hendes data vil imidlertid ske efter "intention to treat"-princippet. Medmindre patienten frabeder sig det, skal hun følges ligesom alle andre i studiet mht det primære og de sekundære endepunkter (morbidityvurderingerne samt opgørelse over recidiver). For de patienter, som ikke modtager den planlagte behandling eller som senere trækker sig ud af studiet, skal der ske en rapportering, også gerne med angivelse af årsag til, at patienten ikke ønsker at fortsætte i studiet, således at der til enhver tid kan gøres rede for de randomiserede patienter. Med henblik på at minimere frafald skal patienten før randomisering gøres opmærksom på den mere detaljerede opfølgning herunder med fotografier, således at hun allerede på det tidspunkt kan fravælge studiet. Patienten er imidlertid i sin fulde ret til på ethvert tidspunkt at trække sig fra studiet, også uden at angive årsagen til det.

12.0 ØKONOMISKE FORHOLD

Denne protokol er initieret og udarbejdet fra DBCG's Radioterapi Udvalg, og protokollen bliver landsdækkende. Der gives allerede strålebehandling til alle de patienter, som kan indgå i protokollen, og således er de økonomiske midler allerede til stede i afdelingerne til selve strålebehandlingen. Med hensyn til den opfølgende kontrol af patienterne vil udgifterne til dette blive dækket over de forskellige afdelingers budget, idet dette ses som en driftsomkostning. Hovedinvestigator og de protokolansvarlige i denne protokol har ingen økonomiske interesser i denne protokol. Hovedinvestigator vil søge fonde

mhp økonomisk støtte to databearbejdning samt statistikhjælp fra DBCG. Pr april 2018 have 300.000 kr til løn til akademisk hjælp.

Forsøget er omfattet af patienterstatningen, og der tegnes ikke en selvstændig forsikring.

13.0 REFERENCER

- (1) Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al ; Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):259-268.
- (2) Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al; IMPORT Trialists. 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; 390:1048-1060.
- (3) 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 Jan;90:1-13.
- (4) Poortmans PMP, Arenas M, Livi L. Over-irradiation. *Breast.* 2017 31:295-302.
- (5) Laurberg T, Lyngholm CD, Christiansen P, et al. Long-term age-dependent failure pattern after breast-conserving therapy or mastectomy among Danish lymph-node-negative breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 2016;120:98-106.
- (6) Cardoso JS, Cardoso MJ. Towards an intelligent medical system for the aesthetic evaluation of breast cancer conservative treatment. *Artif Intell Med* 40: 115-126, 2007
- (7) Hopwood P, Fletcher I, Lee A, Al GS. A body image scale for use with cancer patients. *Eur J. Cancer* 37: 189-97, 2001
- (8) Tramm T, Mohammed H, Myhre S, et al. Development and validation of a gene profile predicting benefit of postmastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer: a study of gene expression in the DBCG82bc cohort. *Clin Cancer Res.* 2014;20(20):5272-80.
- (9) Clarke M, Collins R, Darby S, 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* 3666: 2087-106, 2005

INDBERETNING AF RT

Skema til indberetning af RT data for patienter randomiseret til delbryst strålebehandling

2018 Natural

DBCG 2009 RT ~~PI~~ protokol Planlægning og behandling

Delbryst vs helbryst

Navn – CPR.nr.	Sygehus, afd.		
<p>Øverste del (planlægning) af skemaet udfyldes inden behandling i protokollen. Nederste del (strålebehandling) udfyldes i stedet for konventionelt DBCG strålebehandlingsskema. Såfremt der er afvigelse fra planlagte behandling markeres dette, og afvigelser anføres i de respektive felter.</p>			
Strålebehandling, planlægning af delbryst RT			
<input checked="" type="checkbox"/> Helbryst <input checked="" type="checkbox"/> Delbryst	<input type="checkbox"/> Højre <input type="checkbox"/> Venstre	CTV-mamma	Planlagt Afvigelse
Planlagt Afvigelse	Dækning, min (%)	ICRU: 95%	
Total dosis (Gy)	Dækket <95% (% af CTV)		
Fraktioner	Dækning, max (%)	ICRU: 105%	
Gating ja=1, nej=0, uoplyst = 9	>105% men ≤110% (ml)	Skal <2 ml	
Hjerte, V17	<i>1 1/2</i> <i>5 1/2</i> (Max 5% af hjertet må få ≥35 Gy, max 10% må få ≥17 Gy)		
Hjerte, V35			
LADCA max dosis (Gy)			
Ipsilateral lunge, V17	(Max 25% af ipsilat lunge må få ≥17 Gy)		
CTV mamma delbryst (ml)	Bege udfyldes i en del-randomiseringsarm		
CTV mamma helbryst (ml)			
CTV mamma partiel V40 (%) (hvis partiel plan)	Bør være max 50%		
Biobank		Skemaet vedr. planlægning udfyldt af:	
Hudbiopsi	ja=1, nej=0	Navn: _____	
Blodprøve	ja=1, nej=0	(BLOKBOGSTAVER)	
_____		Sign.: _____	
		Dato <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ddmmyy	
Strålebehandling			
Type	<input checked="" type="checkbox"/> Helbryst <input type="checkbox"/> Delbryst	Skemaet vedr. givne behandling udfyldt af:	
Afvigelser fra den planlagte behandling	ja=1, nej=0	Navn: _____	
Dato første strålebehandling	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ddmmyy	(BLOKBOGSTAVER)	
Dato sidste strålebehandling	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ddmmyy	Sign.: _____	
		Dato <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ddmmyy	

Maj 2009 (rev.13.12.2010, 29.08.2012)

TILLÆG

**Tillæg I. DBCG kosmese og funktionelt scoringskema.
 Samme skema bruges i DBCG RT HYPO, PBI og Skagen Trial 1.**

OBS: Der vil blive spurgt mere detaljeret til tobaksanamnese:

Aldrig ryger, tidligere ryger, aktuel ryger, ryge start, ryge stop, gennemsnitsligt tobaksforbrug i pakkeår

DBCG 2009 RT protokol

Kosmetik og funktion 0.-10.år

Navn – CPR. nr.		Sygehus, afdeling							
Startår	År efter RT (0 er før RT) Dag, md.	0	1	2	3	4	5	10	
		<input type="text"/>							
Onkoplastisk kirurgi før stråleterapi	0 = nej 1 = ja								
Vægt (kg)									
Højde (cm)									
Rygning: pakkeår									
Rygning: aktuel ryger	0 = nej 1 = ja								
Specialist rapporteret morbiditet									
Dyspigmentering, mamma	1)								
Dyspigmentering, boost	1) 4 = boost ikke givet								
Telangiektasier, mamma	0 = ingen, 1 = <1/cm2, 2 = 1-4/cm2 3 = >4/cm2								
Telangiektasier, boost	0 = ingen, 1 = <1/cm2, 2 = 1-4/cm2 3 = >4/cm2, 4 = boost ikke givet								
Fibrose, mamma	0 = ingen, 1 = letfølelig, 2 = tydelig fasthed 3 = meget udtalt fasthed, indtrækning og fixering								
Fibrose, boost	0 = ingen, 1 = letfølelig, 2 = tydelig fasthed, 3 = meget udtalt fasthed, indtrækning og fixering, 4 = boost ikke givet								
Arrets udseende	2)								
Ødem, mamma	0=ingen, 1=asymptomatisk 2=symptomatisk, 3=sekundær dysfunktion								
Samlet kosmetisk vurdering (subjektivt)	3)								
Ønsker at ophøre i RT protokol	0 = nej 1 = ja								
Andet:									
Patientrapporteret morbiditet									
Smertes, mamma	0=ingen, 1=af og til 2=hyppigt, 3=konstant								
Analgetika	0=ingen, 1=af og til milde 2=hyppigt milde, 3=opioid-krævende								
Ændret sensibilitet, mamma	0=ingen, 1=let 2=moderat, 3=svær								
Kropsbevidsthed	4)								
Klæder sig anderledes	0=nej 1=ja								
1) 0=ingen farveforskel på brysterne, såvel hud som brystvorte 1=brystvorte eller hud på behandlet bryst lysere/mørkere end på ubehandlet side 2=både brystvorte og hud på behandlet bryst lysere/mørkere end på ubehandlet side 3=dramatisk forskel i farve mellem behandlet og ubehandlet bryst, enten sv.t. brystvorte eller huden eller begge dele									
2) 0=stort set usynligt, 1=synligt, men på-virker ikke det kosmetiske resultat 2=synligt og påvirker det kosmetiske resultat i nogen grad, 3=synligt og trækker det kosmetiske resultat betydeligt ned, 4=not applicable									
3) 0=særlig tilfredsstillende. Symmetri, og normal kontur uden synlig deformiteter eller hudforandringer og ingen væsentlig konsistensforøgelse 1=tilfredsstillende. Let asymmetri og/eller let deformitet og/eller let øget pigmentering/telangiektasier og/eller let ødem i mamma og/eller nogen konsistensforøgelse 2=acceptabelt. Tydelig asymmetri og/eller tydelig deformitet og/eller tydelig øget pigmentering/telangiektasier og/eller ødem i mamma og/eller udbredt fibrose 3=acceptabelt. Udtalt asymmetri og/eller svær deformitet og/eller svær dyspigmentering/telangiektasier og/eller ødem i mamma og/eller svær fibrose eller nekrose									
4) 0=føler stor selvtilid, 1=føler mindre selvtilid, mindre feminin 2=mangler selvtilid, undgår at spille sig, 3=skammer sig over sin krop									

Feb. 2010 (rev.01.10.2013)

Tillæg II. Guide i forbindelse med fotografi

Digitale fotografier tages ved indgang i studiet (postoperativt) før start på strålebehandling og derpå år 1, 2, 3, 4, 5 og 10 efter strålebehandling. Derudover skal der tages fotografier på det tidspunkt, hvor der ved en konsultation kommer kendskab til en \geq grad 2 senfølge efter strålebehandlingen. Billederne skal tages efter ens retningslinier. De personer, som er ansvarlige for at tage fotos, skal deltage i en workshop, før de kan tage fotos til studiet.

1. Placer patienten i stående position mod en hvid baggrund.
2. Der påsættes en hvid seddel (ca 10 x 10 cm) på patientens mave på den ikke-behandlede side med protokolnavn, patientens protokolnummer samt en dato for foto. Dette mhp dels fotoidentifikation men også for bedre at kunne behandle billedet i fotoshop.
3. Marker med tusch i midtlinien den nedre afgrænsning af jugulum samt et punkt 25 cm caudalt herfra mhp at kunne beregne målestoksforhold.
4. Tag to frontale billeder af brystområdet, et med hænderne ned langs siden, og et med armene løftet så højt som muligt over hovedet. Billedets overkant skal inkludere halsen og underkanten skal være i niveau med umbilicus. Patientens ansigt skal ikke med på billedet.
5. Tag 1 sidebillede fra hhv den behandlede side (cirka vinkelret på brystet) med armene løftet op så højt som muligt og 1 billede tilsvarende fra den modsatte side. Med armene løftet tegnes der en målestok lodret under aksillen på 5 cm før fotografering.
6. Gem billederne elektronisk. Filformatet skal være jpeg. Billederne gemmes online efter samme retningslinier som bruges i DBCG RT Skagen trial 1.

Billederne vil blive evalueret baseret på retningslinier beskrevet af Cardoso et al (6).

Tillæg III BODY IMAGE SCALE

(bruges også i DBCG RT HYPO, PBI og Skagen Trial 1)

I dette spørgeskema bliver du spurgt om, hvad du synes om din fremtræden, og om de ændringer, du har oplevet i din krop efter konstateringen af sygdommen og behandlingen af den. Vær venlig at læse spørgsmålet grundigt og derpå sætte et tydeligt kryds svarende til det svar, som kommer nærmest den følelse, som du har oplevet i løbet af den sidste uge.

DBCG 2009 RT protokol		Patientspørgeskema			
Navn – CPR. nr.		Sygehus, afdeling			
I dette spørgeskema bliver du spurgt om, hvad du synes om din fremtræden, og om de ændringer, du har oplevet i din krop efter konstateringen af sygdommen og behandlingen af den. Vær venlig at læse spørgsmålet grundigt og derpå sætte et tydeligt kryds svarende til det svar, som kommer nærmest den følelse, som du har oplevet i løbet af den sidste uge.					
Dato	<input type="text"/>	ddmmyy			
		Slet ikke	Lidt	Meget	Rigtig meget
Har du følt dig selvsikker omkring dit ydre?					
Har du følt dig <u>mindre</u> fysisk tiltrækkende som en følge af din sygdom og behandling?					
Har du være <u>utilfreds</u> med dit udseende, når du har været påklædt?					
Har du følt dig <u>mindre</u> feminin/maskulin som følge af din sygdom eller behandling?					
Har du svært ved at se på dig selv nøgen?					
Har du følt dig mindre seksuelt attraktiv som en følge af din sygdom eller behandling?					
Har du undgået folk pga. den måde du oplever dit udseende?					
Føler du, at behandlingen har efterladt din krop mindre hel?					
Er du utilfreds med din krop?					
Er du utilfreds med udseendet af dit ar?					
		Dårligt	Rimeligt	Godt	Fremragende
Hvor tilfreds er du med det overordnede resultat af det opererede bryst?					
Hvor tilfreds er du med det overordnede resultat af det opererede bryst sammenlignet med det ikke-opererede bryst?					
		Ja		Nej	
Er der sprøjtet fedt/fedtceller i <u>højre</u> bryst siden sidst? <small>Dette besvares ikke ved baseline</small>					
Er der sprøjtet fedt/fedtceller i <u>venstre</u> bryst siden sidst? <small>Dette besvares ikke ved baseline</small>					
Tager du kolesterol-sænkende medicin?					
Hvis ja, hvilket præparat og hvornår startede du med det? <input type="text"/>					
Tog du medicinen under strålebehandlingen?					

Maj 2009 (rev. 14.06.11, 01.10.12 og 01.08.13)

Frygt for tilbagefald af kræftsygdommen (FCRI-SF)

De fleste som har fået diagnosen kræft er, i varierende grad, bekymrede for tilbagefald af kræften. Med *tilbagefald* mener vi muligheden for at kræften kan vende tilbage, forværres eller opstå et nyt sted i kroppen. Dette spørgeskema skal hjælpe til en bedre forståelse af dine bekymringer for at kræften vender tilbage. Læs venligst hvert udsagn og angiv, i hvilken grad det passede på dig i den seneste måned ved at tegne en cirkel om det tal, som passer bedst på din oplevelse.


	0 Slet ikke	1 Lidt	2 Noget	3 En hel del	4 Virkelig meget
1 Jeg er bekymret eller ængstelig for at kræften vender tilbage				0 1 2 3 4	
2 Jeg er bange for at kræften vender tilbage				0 1 2 3 4	
3 Jeg tror, det er normalt at være bekymret eller ængstelig for at kræften vender tilbage				0 1 2 3 4	
4 Hvis jeg tænker på, at kræften kan vende tilbage, udløser det andre ubehagelige tanker eller billeder (som fx død, lidelse, konsekvenserne for min familie)				0 1 2 3 4	
5 Jeg tror, jeg er helbredt, og at kræften ikke vender tilbage				0 1 2 3 4	
6 Risikerer du efter din egen mening at kræften vender tilbage?				0 1 2 3 4	

7	Hvor ofte tænker du på, at kræften kan vende tilbage?				
	0	1	2	3	4
	Aldrig	Et par gange om måneden	Et par gange om ugen	Et par gange om dagen	Flere gange daglig

8	Hvor meget tid bruger du dagligt på at tænke på, at kræften kan vende tilbage?				
	0	1	2	3	4
	Jeg tænker ikke over det	Et par sekunder	Et par minutter	Et par timer	Adskillige timer

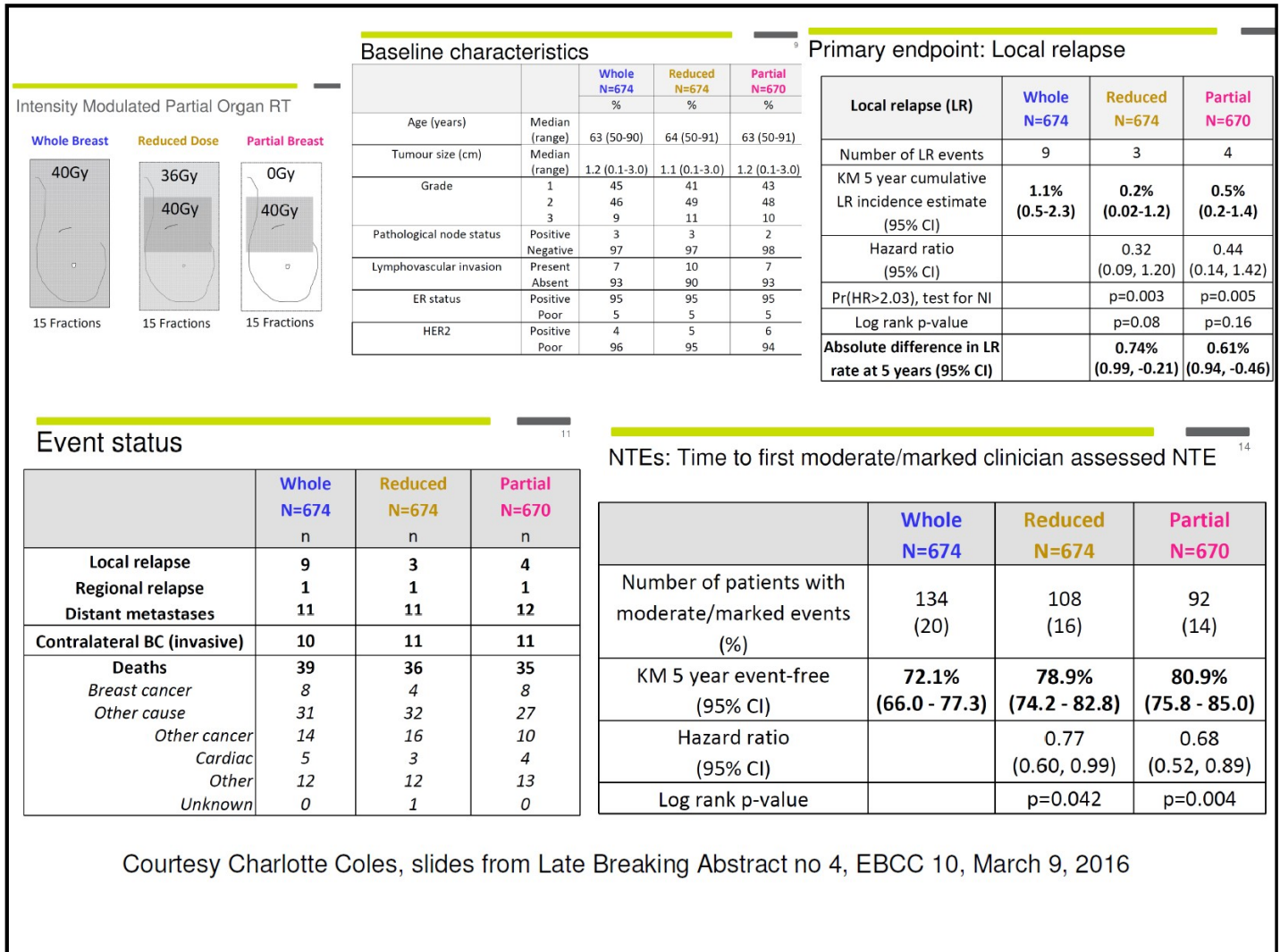
9	Hvor længe har du tænkt på, at kræften kan vende tilbage?				
	0	1	2	3	4
	Jeg tænker ikke over det	Et par uger	Et par måneder	Et par år	Adskillige år

APPENDIX

						
Large randomized APBI studies using external beam RT according to ClinicalTrials.gov 2016						
Name	Endpoint	N	Start - end	Standard arm, WBI	APBI arm	Principal Investigator
NSABP B39/RTOG 0413, USA	IBTR	4216	2005-2013	Normofractionated 5-6 weeks	RT bid using 3D CRT, MammoSite; IBT	Norman Wolmark
RAPID Canada	IBTR	2135	2006-2011	50 Gy / 25 fr or 42.5 Gy / 16 fr	38.5 Gy / 10 fr / 5 days	Ivo Olivotto, Tim Whelan
IMPORT LOW England	IBTR	1935	2006-2010	40 Gy / 15 fr	Arm 1:40Gy/ 36Gy / 15 fr Arm 2:40 Gy / 15 fr	John Yarnold Charlotte Coles
Livi, Italy	IBTR	520	2005-2014	50 Gy / 25 fr	30 Gy / 5 fr / 5 days	Lorenzo Livi
IRMA Europe	IBTR	3302	2007	50 Gy / 25 fr	38.5 Gy / 10 fr / 5 days	Giovanni Frezza
SHARE France	IBTR	2796 (964)	2010-2016	50 + 16 Gy boost or 40 Gy / 15 fr or 42.5 Gy / 16 fr	38.5 Gy / 10 fr / 5 days or 40 Gy / 10 fr / 5 days	Y.Belkacemi E. Lartigau C. Bougier
DBCG PBI Denmark	Grade 2/3 induration	882	2009-2016	40 Gy / 15 fr	40 Gy / 15 fr	Birgitte Offersen
APBI Colorado	Breast pain	660	2009	No standard arm	38.5 Gy / 10 fr / 5 days in both arms. R is IMRT vs 3D CRT	Charles Leonard

Closed trials Still recruiting

Figur 1

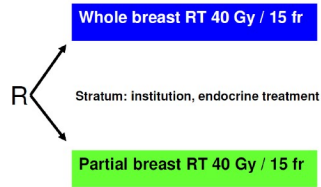


Figur 2, data og resultater fra IMPORT LOW Trial. NTE, normal tissue effect

Randomization DBCG PBI

Breast cancer, ≥60 yr, breast conservation, margin ≥2mm, non-lobular type, pT1, pN0, ER pos, HER2 neg, grade 1-2

(~ASTRO consensus)



Recurrence, other malignancy and death

	N	Whole breast	Partial breast
Local recurrence	3	1 (true LR)	2 (true LR)
Regional recurrence	0	0	0
Distant recurrence	3	1 (†)	2
Contralateral DCIS/BC	4	2	2
Other malignancy	24	8 (3†)	16 (4†)
Dead with no recurrence	7	5	2 (1† with 10y to LABCa)

DBCG Breast induration

	Whole breast	%	Partial breast	%	P value
Baseline					
Grade 0	122	29.4	107	25.8	0.28
Grade 1	140	33.7	166	40.0	
Grade 2	132	36.6	119	34.2	
Grade 3	20		23		
Not graded	1		0		
Total	415		415		
Year 1					
Grade 0	128	37.9	152	44.1	0.12
Grade 1	157	46.4	146	42.3	
Grade 2	47	15.7	39	12.1	
Grade 3	5		5		
Not graded	0		4		
Total	339		345		
Year 2					
Grade 0	128	48.9	144	50.9	0.24
Grade 1	107	40.8	90	35.6	
Grade 2	22	9.9	18	7.5	
Grade 3	4		1		
Not graded	1		0		
Total	262		253		
Year 3					
Grade 0	81	44.8	96	55.8	0.07
Grade 1	86	47.5	63	36.6	
Grade 2	14	7.7	11	6.4	
Grade 3	0		0		
Not graded	0		2		
Total	181		172		

DBCG Baseline data, N=839

100% of patients/tumours were pN0, ER pos, HER2 neg and margin ≥2mm

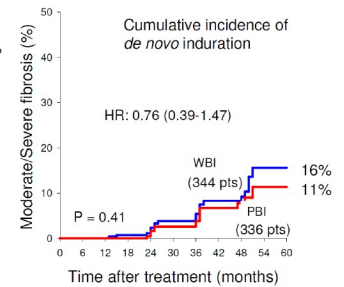
		Whole breast N=420	Partial breast N=419
Age	Median (years, range)	66 (60-86)	66 (60-83)
Tumour size	Median (mm, range)	10 (1-20)	10 (1-20)
Histology	Ductal	361 (86%)	364 (87%)
	Mucinous/Papillary/Tubular/other	48	49
	Lobular	3	1
	DCIS	3	1
Grade	Ductal grade 1	214 (59%)	220 (60%)
	Ductal grade 2	143 (40%)	139 (38%)
	Missing	4	5
Breast size	Median cc (range)	633 (64-4257)	704 (72-2345)
Endocrine therapy	No	186 (44%)	187 (45%)
	Yes	234 (56%)	232 (55%)
Smoking	At baseline	85 (20%)	102 (24%)
	At 3 years	30 (17%)	31 (18%)
Charlson comorbidity (N=738)	0	74%	80%
	1	21%	16%
	>1	5%	4%

Breast induration

Cumulative incidence of *de novo* breast induration grades 2-3

3 years: whole breast 6.4%
partial breast 4.8%

4 years: whole breast 8.3%
partial breast 7.7%



Slides fra EBCC 10, 9. marts 2016

Figur 3, data og resultater fra DBCG PBI Trial

No RT randomized trials

Name	EXPERT	EORTC 1625 APBI vs ET	DBC low risk
Study type	R	R	R
Age (yr)	≥55	≥70	≥60
Tumour	pT1N0 Grade 1-2 Non-lobular	pT1N0 Ki67 <20	pT1N0 Grade 1-2 Non-lobular
Characteristics	PAM-50 Luminal A, ROR ≤60	Luminal A (IHC)	Luminal A (IHC)
Receptors	ER/PR≥10% HER2 neg	ER>50%, PR>20% HER2 neg	ER≥10% HER2 neg
Margins	neg	neg	≥2mm
Therapy	ET+RT vs ET	APBI vs ET	(ET)+APBI vs (ET)
Endpoint	5-yr LR 1% expected 4% accepted	2-yr HRQoL	5-yr LR 1% expected
Number pts	926	600	xx
Country Prin invest	Australia Chua	Italy/Europe Meattini	Denmark Offersen

Status Oct 2016 ClinicalTrials.gov and personal communications

Figur 4, oversigt over studier, hvor udvalgte brystkræftpatienter randomiseres til ingen strålebehandling trods operation med brystbevarende teknik

No RT non-randomized studies

Name	TOP-1	Precision	Primetime	IDEA	LUMINA
Study type	Single prospective	Single prospective	Single prospective	Single prospective	Single prospective
Age (yr)	≥70	50-75	≥60	50-69	≥55
Tumour	pT1N0	pT1N0 Grade 1-2	pT1N0	pT1N0	pT1N0 Non-lobular
Characteristics	T<1cm grade 1+2 T1-2 cm grade 1	PAM-50 Luminal A	IHC4+ (ER/PR/ HER2,Ki67)	Oncotype-DX RS≤18	Luminal A (IHC)
Receptors	ER>50% pos HER2 neg	ER/PR+ HER2 neg	ER/PR+ HER2 neg	ER/PR+ HER2 neg	ER≥1% PR>20% HER2 neg
Margins	neg	neg	≥1mm	≥2mm	≥1mm
Therapy	No ET	ET only	"very low risk" ET only	ET only	ET only
Endpoint	5-yr LRR <10% accepted	5-yr LRR 1% expected <5% accepted	5-yr LR <5% expected	5-yr LRR	5-yr LR <5% expected
Number pts	800	345	1500	200	500
Country	NL	USA	UK	USA	Canada
Principal invest	Liefers	Harris	Coles	Jagsi	OCOG

Status Oct 2016 ClinicalTrials.gov and personal communications

Figur 5, oversigt over studier, hvor brystkræftpatienter ikke tilbydes strålebehandling trods operation med brystbevarende operation