

5 Postoperativ strålebehandling

Dette kapitel omfatter

5.1 DBCG's anbefalinger for postoperativ strålebehandling

5.2 CT-baseret postoperativ strålebehandling

5.1 DBCG's anbefalinger for postoperativ strålebehandling

5.1.1 Resume af DBCG's anbefalinger for postoperativ strålebehandling

Formål

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

Metode

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

Rekommandationer

- **Efter lumpektomi (invasiv cancer og/eller DCIS) anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter uanset alder**
- **Den anbefalede standard dosis er for kvinder over 40 år (uden brystimplantater eller komorbiditet, som kan øge følsomhed for strålebehandling) hypofraktioneret strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner. For kvinder 40 år eller yngre er den anbefalede dosis 50 Gy/25 fraktioner.**
- **Boost efter lumpektomi anbefales til alle under 50 år, uanset størrelsen af margin til sideresektionsrand fra invasiv cancer og/eller DCIS, samt til kvinder 50 år eller ældre hvor der er under 2 mm fri margin til sideresektionsranden.**
- **Den anbefalede dosis er for kvinder 40 år eller yngre 16 Gy/8 fraktioner, 5 fraktioner pr. uge. For kvinder mellem 41- 49 år er den anbefalede dosis 10 Gy/5 fraktioner. Ved manglende radikalitet er dosis 16 Gy/8 fraktioner uanset alder.**
- **Efter mastektomi anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter < 75 år med tumorpositive lymfeknuder i aksillen (makrometastaser) uanset primær tumors størrelse og for alle patienter med tumor > 5 cm eller uradikal operation. Patienter ≥ 75 år vurderes individuelt m.h.t. forventet effekt og komorbiditet.**
- **Den anbefalede standard dosis er konventionel fraktioneret strålebehandling med 50 Gy/25 fraktioner.**

- **Udstrækningen af target tilpasses sygdomsstadie (N-stadie) og omfanget af det kirurgiske indgreb (SN, +/- aksildissektion) og sidelokalisation (venstresidige parasternale lymfeknuder inkluderes ikke).**
- **DBCG anbefaler at radioterapi startes så hurtigt som muligt efter operation under forudsætning af, at der er sårheling og ingen postoperative komplikationer. Det vil i almindelighed være 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.**
- **DBCG anbefaler at give kemoterapi først og umiddelbart derefter postoperativ strålebehandling, med mindre den primære operation er uradikal.**
- **DBCG anbefaler, at patienter starter/fortsætter den endokrine behandling under strålebehandlingen.**

5.1.2 Ansvarlig

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

5.1.3 Baggrund

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

Kategori I studierne har således til formål at teste, om strålebehandling kan kompensere for mindre ekstensiv kirurgi med hensyn til lokal kontrol og overlevelse, medens kategori II studierne har til formål at teste, om mere omfattende lokoregionær behandling kan 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 lokoregionær tumorkontrol næppe vil bedre prognosen, medens dette derimod vil kunne opnås med systemisk behandling. Randomiserede undersøgelser, der belyser værdien af adjuverende systemisk behandling, samt nyere radioterapistudier (påbegyndt efter 1970), hvor patienter i høj-risikogrupper udover strålebehandling også har fået adjuverende systemisk behandling, har imidlertid bekræftet begge teorier(2-5). Den generelle konklusion fra de disse studier er, at maksimal sygdomskontrol, lokoregionalt såvel som fjernt, har signifikant betydning for det ultimative resultat. Derfor er det veletableret, at

behandlingen af tidlig brystkræft er multidisciplinær og består af en lokoregionær terapi (kirurgi +/- strålebehandling) og +/- adjuverende systemisk terapi.

5.1.4 Strålebehandling efter lumpektomi

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

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

I lande, hvor der er indført screening, ses et forøget antal kvinder, som får diagnosticeret brystkræft i tidligt stadie, hvorfor flere kvinder er egnede til brystbevarende behandling. I Danmark er der fra 2008 indført landsdækkende screening, og ca. 70% af alle brystkræftpatienter opereres nu med brystbevarende teknik. Screeningen har bl.a. medført, at flere ældre kvinder får stillet brystkræftdiagnosen på et tidspunkt, hvor knuden er lille og med gode prognostika, således er hyppigheden af brystkræft blandt kvinder ≥ 60 år med T1N0 tumorer med god prognose (østrogenreceptor positiv, HER2 normal, grad I/II) steget fra ca. 270 patienter årligt i 2007 til 1016 i 2011. Da effekten af strålebehandling aftager med stigende alder, er det således relevant at vurdere, om strålebehandling altid er nødvendig, eller om der kan identificeres grupper af patienter med så lav recidivrisiko, at de kan undvære bestråling.

Der foreligger resultater fra i alt 10 randomiserede studier inkluderende 7311 kvinder, hvor man har sammenlignet brystbevarende operation inkl. aksildissektion med og uden postoperativ strålebehandling(3;4). Overordnet viser denne analyse, at strålebehandling reducerede 10-års lokalrecidivraten fra 32% til 10%, men vigtigere er, at der også ses en signifikant 5 % overlevelsesgevinst efter 15 år.

I Danmark ses god lokal kontrol efter operation for brystkræft med en lokal recidivrate på 2 %, hvilket kan tilskrives flere forhold: standardiseret og centraliseret brystkirurgi, optimeret systemisk behandling til patienterne, hvor flere kvinder end tidligere behandles med mere

effektiv endokrin, targeret og kemoterapi, samt forberede teknikker for strålebehandlingen (Kvalitetsindikatorrapport for Brystkræft 2010).

Et lignende billede ses i udlandet, hvorfor der arbejdes på at identificere grupper af patienter, som måske helt kan undvære strålebehandlingen (7-9). 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 en gruppe af patienter, som ikke har gavn af strålebehandling, men for patienter > 60 år med særligt gode prognostiske parametre er effekten marginal (7-9). For eksempel er effekten af strålebehandling til kvinder over 60 år som samtidig får tamoxifen undersøgt i flere studier. Resultaterne indikerer, at strålebehandling sammen med tamoxifen ca. halverer risikoen for lokalt recidiv sammenlignet med tamoxifen alene (3;10-13). Med hensyn til overlevelse viser flere studier ikke nogen signifikant forskel (kan skyldes den relativt korte follow-up på disse studier).

Med henblik på at tilbyde kvinder, opereret med brystbevarelse for en brystkræft med særlig lav recidivrisiko, en strålebehandling, som er justeret i forhold til den lave recidivrisiko, har DBCG initieret en protokol (RT-PBI, www.DBCG.dk) med henblik på indførelse af delbrystbestråling. Delbrystbestråling er en ny teknik, hvor udvalgte kvinder tilbydes strålebehandling mod tumorlejet. Behandlingen er stadig eksperimentel, og den kan udføres med flere forskellige teknikker involverende flere forskellige stråledoser og antal behandlinger(14).

I DBCG's protokol anvendes samme teknik, totaldosis og antal behandlinger, som i et stort engelsk randomiseret fase III studie (IMPORT-LOW), hvor man har inkluderet godt 2000 patienter i perioden 2006-2010, og hvorfra vi afventer resultater mht recidivrater. DBCG's klinisk randomiserede studie har været aktiv siden maj 2009, og alle strålecentre i Danmark (fraset Herlev Hospital) er aktive i studiet. Inklusionskriterierne er for de udvalgte kvinder: alder > 60 år på operationsdagen, radikalt opereret for non-lobulær brystkræft (T1, N0 (enkeltcelle-metastaser accepteres), M0), positiv østrogenreceptor, normal HER2 og malignitetsgrad I/II. Der randomiseres til bestråling mod hele brystet (DBCG type F) versus delbrystbestråling givet som 3D-konventionel ekstern bestråling baseret på 40 Gy fordelt på 15 fraktioner over 3 uger. Endepunkterne er senfølger til strålebehandling samt risiko for og lokalisering af recidiver.

I Region Hovedstaden valgtes at deltage i TARGIT som er et internationalt randomiseret studie der også undersøger effekten af delbrystbestråling. Inklusions-kriterierne er de samme som i DBCG 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 24 måneder, således er det for tidligt at vurdere effekten af denne behandling(15).

På baggrund af ovenstående har man i DBCG konkluderet, at strålebehandling efter lumpektomi stadig er indiceret til alle patientgrupper, forudsat at patientens alder og almentilstand tillader det.

5.1.4.1 Dosis og fraktionering

- **Den anbefalede standard dosis er for kvinder over 40 år (uden brystimplan-tater eller komorbiditet, som kan øge følsomhed for strålebehandling) hypofraktioneret strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner. For kvinder 40 år eller yngre er den anbefalede dosis 50 Gy/25 fraktioner.**

I Danmark og det meste af den øvrige verden er standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter brystbevarende operation 45-50 Gy givet i daglige fraktioner á 2 Gy. Dette dosisniveau er tilstrækkeligt til at kontrollere 80-90% af subklinisk sygdom med minimal normalvævsskade(1;5).

I DBCG 82 protokollen blev anvendt standarddosis på 50 Gy/25 fraktioner. I 89 protokollen blev totaldosis reduceret til 48 Gy, idet strålebehandlingen blev givet simultant med kemoterapi (cyclofosfamid). I dag anbefaler DBCG en dosis på 50 Gy på 25 fraktioner til residuale brystvæv, fordi der ikke længere gives konkommitant kemoterapi.

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 dvs et total færre antal fraktioner med en større daglig dosis (> 2 Gy).

Der er publiceret 3 undersøgelser som randomiserer mellem standard- versus hypofraktioneret postoperativ strålebehandling. I et canadisk studie blev 1234 kvinder med lymfeknude negativ brystkræft efter lumpektomi randomiseret til konventionel strålebehandling (50 Gy/25 fraktioner) versus hypofraktioneret strålebehandling (42,5 Gy/16 fraktioner). Der blev ikke givet boost. Median opfølgningstid på 12 år(16).

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 for selektion af patienter (udgangskohorten var over 3700 patienter, 80% af tumorerne var T1, 76% af patienterne var >50 år og 73% af tumorerne var grad 1-2). Der var ligeledes krav om begrænset bryststørrelse, og kun 11% modtog kemoterapi. En subgruppeanalyse viste desuden en 3 gange øget risiko for lokal recidiv blandt de hypofraktionerede i forhold til normofraktionerede kvinder, som var opereret for en grad 3 tumor (HR 3,08 (95% CI 1,22-7,76)).

I de britiske START undersøgelser inkluderedes 4451 tumorektomerede kvinder med tidlig brystkræft (T1-3, N0-1, M0) i to protokoller START A (N= 2236, median opfølgningstid 5,1 år) og START B (N=2215, median opfølgningstid 6,0 år).

I START A) blev der randomiseret mellem konventionel strålebehandling (50 Gy/25 fraktioner) versus hypofraktionering 39 Gy/13 fraktioner (3 Gy/fr.) eller 41.6 Gy/13 fraktioner (3.2 Gy/fr.) alle over 5 uger. I START B) blev randomiseret mellem 50 Gy/25 fraktioner og 40 Gy/15 fraktioner (2.67 Gy/fr.)(17;18). 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 bryst-størrelse, ingen postoperative komplikationer, ingen regional bestråling og ingen adjuverende kemo-terapi. Det er endnu for tidligt at vurdere kardio- og lungetoksicitet(17-24).

Baseret på de tidligere erfaringer fra DBCG vedrørende anvendelse af hypofraktionering (> 3 Gy pr. fraktion) efter mastektomi, som viste betydeligt forøgede sen-komplikationer (fibrose i bløddele og lunger, telangiektasier i huden, øget risiko for lymfødeme, nedsat skulderbevægelighed og costafrakture)(24) samt at et canadisk studium påviste øget hjertedødelighed hos patienter med venstresidige tumorer behandlet med fraktions-doser >2,5 Gy(20) 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 der tyder således på at hypofraktioneret strålebehandling og konventionel fraktionering giver samme grad af sygdomskontrol og kosmetisk resultat. Validiteten af toksititesdata og opfølgningstiden i den ene af START studierne er dog ikke optimal og mere modne data afventes. Da man nu via CT-baseret strålebehandling kan sikre dels en homogen dosisfordeling og samtidig skåne normalvæv, formodes det dog, at senfølger til en moderat hypo-fraktioneret behandling vil være acceptable under forudsætning af, at behandlingen kun tilbydes til kvinder som udelukkende skal have bestråling af residuale mamma (type F).

Denne hypotese blev testet i et DBCG-studie (RT-HYPO, www.dbcg.dk) som efter lumpektomi (pT1-2,pN0-N0(mi+), M0) randomiserede kvinder > 40 år til konventionel strålebehandling (50 Gy /25 fraktioner, 5 uger) versus hypofraktioneret strålebehandling (40 Gy/15 fraktioner, 3 uger). Der kunne uanset randomiseringsarm gives 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 ikke viste forskel på graden af bivirkninger (primært endepunkt: grad 2 fibrose) mellem de to randomiseringsarme. Der blev rekrutteret patienter i alt 1883 patienter i perioden maj 2009 – marts 2014. Systematisk follow-up af morbiditet fortsætter imidlertid til 10 år for at sikre, at der ikke på et senere tidspunkt fremkommer øget morbiditet i den hypo-fraktionerede behandlingsarm. I så fald vil vi revurdere vores standardbehandling

På baggrund af disse resultater er den anbefalede standard dosis efter lumpektomi for kvinder over 40 år (uden brystimplantater eller komorbiditet, som kan øge følsomhed for strålebehandling) nu hypofraktioneret strålebehandling med 40 Gy/ 15 fraktioner.

For patienter på 40 år eller yngre er effekten af hypofraktionering ikke afklaret og den anbefalede dosis er fortsat 50 Gy/25 fraktioner.

5.1.4.2 Boost til tumorlejet

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

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

Det andet meget større studium er gennemført af EORTC-gruppen (26). Dette studium inkluderer 5318 patienter behandlet med brystbevarende operation, postoperativ strålebehandling (50 Gy/25 fraktioner) til residuale mamma og randomisering til intet eller supplerende boost til tumorlejet (15-16 Gy / 8 fraktioner). Med en median opfølgningstid på 10,8 år fandtes en signifikant relativ reduktion i risikoen for lokalt recidiv på 41 % til fordel for kvinder, der fik boost. Den kumulative incidens af lokalrecidiv efter 10 år var ca. 6 % vs. 10 % til fordel for boost. Effekten af boost var mest udtalt for kvinder \leq 40 år, hvor man efter 10 år fandt risikoreduktion på 10 %. For de øvrige aldersklasser fandtes en reduktion på ca. 4 % for 41-50 årige, 3 % for 51-60 årige, og 3.5% for kvinder > 60 år. I alle tilfældene var der tale om statistisk signifikante fund. Som bivirkning til den højere stråledosis, sås en kumulativ incidens af svær fibrose på godt 4 % efter 10 år blandt kvinder behandlet med boost vs < 2 % uden boost, og for moderat fibrose 28 % med boost vs 13 % uden boost. Der fandtes ikke forskel mellem grupperne, hvad angår hyppighed af fjernmetastaser, bryst-kræft-relateret død og død af alle årsager.

Med hensyn til at anbefale boost til kvinder \geq 50 år, ønsker DBCG i første omgang at gennemgå danske data over lokalrecidiver blandt denne gruppe af kvinder behandlet med mere nutidig kemoterapi end i EORTC-studiet. Upublicerede DBCG-data tyder på, at der er færre lokalrecidiver hos danske kvinder > 50 år end i EORTC studiet. Der afventes desuden nye opdaterede data fra EORTC gruppen.

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

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

5.1.4.3 Boost dosis og fraktionering

- **Den anbefalede dosis er for kvinder 40 år eller yngre 16 Gy/8 fraktioner, 5 fraktioner pr. uge. For kvinder mellem 41- 49 år er den anbefalede dosis 10 Gy/5 fraktioner. Ved manglende radikalitet er dosis 16 Gy/8 fraktioner uanset alder.**

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 fraktioner efter radikal operation og 16 Gy/8 frak. efter snæver resektionsrand og de hidtidige DBCG retningslinier har anbefalet 10 Gy/5 fraktioner til kvinder < 50 år.

På baggrund af den nye opdatering af EORTC-studiet(26) justeres DBCG's rekommandationer for boost, således at kvinder ≤ 40 år anbefales boost på 16 Gy/8 fraktioner, 5 fraktioner pr. uge, mens kvinder mellem 41-49 år fortsat anbefales 10 Gy/5 fraktioner. Dette er baseret på en vurdering af hyppigheden af lokalrecidiver registeret i DBCG, hvor der ses en særlig høj hyppighed blandt helt unge < 40 år. Der gives i dag 3. generations kemoterapi (hvor der i EORTC-studiet blev anvendt 1. generations kemoterapi) som bidrager til at mindske risikoen for lokalrecidiv, hvorfor den absolutte risikoreduktion blandt nutidens kvinder antages at være mindre. Derudover bør tilbydes boost til alle patienter, uanset risikofaktorer og alder, hvor der er < 2 mm fri margin til sideresektionsrand fra såvel invasiv cancer og/eller DCIS. Ved tumor < 2 mm fra bundfascie skal der ikke gives boost, hvis bundfascien blev medtaget under operationen, med mindre tumor voksede igennem bundfascien. Dosis bør være 16 Gy / 8 fraktioner.

5.1.5 Strålebehandling efter mastektomi

Efter mastektomi anbefales postoperativ strålebehandling til alle patienter < 75 år med tumorpositive lymfeknuder i aksillen (makrometastaser) uanset primær tumors størrelse og for alle patienter med tumor > 5 cm eller uradikal operation. Patienter ≥ 75 år vurderes individuelt m.h.t. forventet effekt og co-morbiditet.

Indikationen for strålebehandling efter mastektomi er undersøgt i en lang række randomiserede studier, hvor man har sammenlignet kirurgisk behandling alene med samme kirurgiske indgreb + strålebehandling, kategori II (2-4). Omfanget af det kirurgiske indgreb har varieret, men EBCTCG-overview analysen fra 2000 (4) viste, at post-mastektomi strålebehandling reducerer risikoen for lokoregionært recidiv fra 30% til 10% efter 20 års follow up, men at der ikke kunne påvises en forbedret overlevelse hos de strålebehandlede. En detaljeret analyse viste, at strålebehandlingen faktisk medfører en

signifikant reduktion i brystkræftdødsfald, men at denne gevinst ophæves af en overdødelighed hovedsagelig af kardiovaskulær sygdom hos de strålebehandlede patienter. Dette skyldes især resultaterne i de ældste studier, hvor behandlingsteknik, dosis og fraktionering langt fra har været på højde med moderne stråleterapi. De negative resultater medførte, at postmastektomi strålebehandling udgik som standard-behandling i 80'erne og 90'erne, hvor man i stedet for samlede al optimismen omkring de positive resultater af den adjuverende systemiske behandling.

Strålebehandlingen fik imidlertid fornyet interesse, da resultaterne af DBCG 82 B og et tilsvarende canadisk studie forelå i slutningen af 90'erne (27;28). I begge studier havde man undersøgt effekten af strålebehandling efter mastektomi hos præmenopausale højrisiko-patienter, som også fik adjuverende kemoterapi. I begge studier kunne man således efter 10 år demonstrere både en betydelig reduktion i den lokoregionære recidivrate hos de strålebehandlede patienter sammenlignet med ikke-strålebehandlede (fra 35% til 8%) og en signifikant forbedret overlevelse med en absolut overlevelsesgevinst på 10%. Denne overlevelsesgevinst var af samme størrelsesorden som den overlevelsesgevinst, man havde opnået ved at indføre adjuverende systemisk behandling. Disse resultater er efterfølgende bekræftet i DBCG 82 C, hvor postmastektomi strålebehandling foruden Tamoxifen til postmenopausale medfører en tilsvarende overlevelsesgevinst som hos præmenopausale(29). Der er ikke påvist overdødelighed af kardiovaskulær sygdom ved langtidsobservation (15 år og mere) i DBCG 82 B og C. Den anvendte strålebehandlingsteknik, dosis og fraktionering, var da også planlagt med henblik på at minimere stråle-skaderne i hjertet og andre normale væv(30;31).

Det seneste overview fra EBCTCG, der bygger på 25 studier, viser, at for lymfeknude positive patienter (N= 8505) er der en 20 % reduktion i lokal-recidivfrekvens efter 10 år og en nu signifikant brystkræftoverlevelsesgevinst på 5,4 % efter 15 år, men også en signifikant samlet overlevelsesgevinst på 4,4 % efter 15 år. I modsætning hertil findes der hos de lymfeknude negative patienter (N= 1428) stadig ingen overlevelsesgevinst, faktisk ses her en let overdødelighed hos de strålebehandlede patienter formentlig pga kardiovaskulær sygdom (3).

Selvom der foreligger evidens for gunstig effekt af postmastektomi strålebehandling til højrisiko patienter, er der alligevel usikkerhed, f.eks. med hensyn til om der kan identificeres subgrupper af lymfeknude positive patienter, som ikke har gavn af strålebehandling. Det har særligt været diskuteret, om patienter med små tumorer og 1-3 positive lymfeknuder har gavn af strålebehandling, forudsat at det kirurgiske indgreb er sufficient, og at der gives sufficient adjuverende systemisk behandling (32-34). Resultaterne både fra DBCG 82 B og C og et canadisk studie viser imidlertid, at virkningen af strålebehandling både med hensyn til lokalt recidiv og overlevelse er mindst lige så udtalt for patienter med få positive lymfeknuder (1-3) som for patienter med 4 eller flere positive lymfeknuder(27-29;35). På SABCS 2006 bekræftede Peto, R. på vegne af EBCTCG disse resultater, idet der nu ses en signifikant brystkræftoverlevelsesgevinst på 7,6 % efter 15 år hos patienter med 1-3 positive lymfeknuder i aksillen og ligeledes en signifikant samlet overlevelsesgevinst på 5,3 % efter 15 år (SABC 2006, # 40).

Der er ikke international konsensus om, at patienter med store tumorer (T3 og T4) og N0 sygdom har gavn af strålebehandling men flere undersøgelser viser en effekt(36;37) ligesom resultaterne fra DBCG 82 studierne bekræfter denne indikation.

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

Efter indførelse af sentinel node teknik, som også indebærer forfinet histopatologisk diagnostik, påvises et øget antal tilfælde med en eller flere mikrometastaser i sentinelle lymfeknuder uden tegn på metastasering til øvrige aksillymfeknuder. Tallene viser, at 10-20% flere patienter herved bliver rubriceret som lymfeknude-positive, hvis man medregner mikrometastaser. Der er imidlertid ikke dokumentation for, at postoperativ strålebehandling er nødvendig hos disse patienter, som tidligere har været rubriceret som lymfeknude negative, hvor man ikke har evidens for overlevelsesevinst af postoperativ strålebehandling(38). På baggrund af dette har man i DBCG valgt, at mikrometastaser alene (i én eller flere lymfeknuder) ikke indicerer postmastektomi strålebehandling.

5.1.5.1 Dosis og fraktionering

- **Den anbefalede standard dosis er konventionel fraktioneret strålebehandling med 50 Gy/ 25 fraktioner.**

Standarddosis og fraktionering for strålebehandling efter mastektomi er den samme som efter brystbevarende operation dvs 50 Gy på 25 fraktioner.

5.1.6 Target for lokoregional strålebehandling

- **Udstrækningen af target tilpasses sygdomsstadie (N-stadie) og omfanget af det kirurgiske indgreb (SN, +/- aksildissektion) og sidelokalisation (venstresidige parasternale lymfeknuder inkluderes ikke).**

Targetområdet for postoperativ strålebehandling er residuale bryst/thoraxvæg svarende til det fjernede brysts udbredning og regionære lymfeknuder parasternalt, 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(2;39-43).

Der er generelt konsensus om, at thoraxvæggen (regio mammae) skal inkluderes i target, idet denne region er den hyppigste lokalisation for lokalt recidiv, og ved anvendelse af moderne stråleapparatur og -teknik er morbiditeten beskeden. 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. 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 II og III. Såfremt der er efterladt tumor i aksillen, eller hvis der er massiv tumorinfiltration i aksillen bør der foretages en individuel afvejning af hvor stor en del af aksillen der skal inkluderes. Denne praksis har været anvendt i DBCG siden 1995, hvor strålebehandlingen blev genindført for de præmenopausale højrisiko patienter på basis af DBCG 82 B resultaterne.

Frekvensen af supraklavikulære recidiver er uafhængig af omfanget af operationen, og ses relativt hyppigt hos lymfeknude positive patienter, især med medial eller central primær tumor. DBCG 82 studierne har vist, at strålebehandling medfører signifikant reduktion af supraklavikulære recidiver i samme grad som på thoraxvæggen og aksillen, og da der ikke umiddelbart er påvist uacceptable bivirkninger ved at inkludere dette område, har man i DBCG valgt, at supra/infraklavikulær regionen skal inkluderes i target.

I DBCG 82 B og C var de parasternale lymfeknuder inkluderet i target. Det er imidlertid vanskeligt at måle effekten af bestråling af parasternale lymfeknuder, idet recidiv i denne region sjældent erkendes klinisk, men dette udelukker ikke, at bestrålingen af denne region har været medvirkende til den betydelige overlevelsesgevinst, som sås i DBCG 82 studierne. På grund af de parasternale lymfeknuders lokalisation tæt på hjertet er der en potentiel risiko for stråleinduceret iskæmisk hjertesygdom og død, og der er derfor foretaget en grundig analyse i studierne af dette problem. Der kan ikke påvises øget risiko efter 12 års observation (32) og heller ikke overlevelsesresultaterne efter 18 år tyder på øget mortalitet hos de strålebehandlede patienter. Den potentielle hjertetoksicitet kan øges yderligere ved anvendelsen af adjuverende kemoterapi med antracycliner (epirubicin), som nu er standard(44).

Internationalt er der ikke konsensus om, at de parasternale lymfeknuder skal inkluderes i target (30;32; 59) og på mange europæiske centre er det praksis, at man ikke inkluderer parasternal regionen hverken på højre eller venstre side. Inkluderingen af de parasternale lymfeknuder er baseret på en ikke afklaret hypotese, som aktuelt er under testning i en EORTC protokol, og der forventes ikke resultat herfra før om 4 år. Da den potentielle risiko for beskadigelse af hjertet formodentlig kun er øget ved at inkludere de parasternale lymfeknuder for venstre-sidige tumorer, har man i DBCG i 2003 valgt som standard at undlade at bestråle de parasternale lymfeknuder på venstre side, både efter mastektomi og efter lumpektomi. Dette vil også på længere sigt give mulighed for at evaluere betydningen af parasternal bestråling, idet man vil kunne sammenligne overlevelsesresultaterne for i øvrigt ensartet behandlede patienter med henholdsvis højre- og venstresidige tumorer. I 2011 er iværksat et dansk Ph.D. studie med henblik på vurdering af betydningen af parasternal bestråling hos patienter behandlet efter DBCG's principper.

5.1.7 Timing af strålebehandling

5.1.7.1 Timing af strålebehandling og operation

- **DBCG anbefaler at radioterapi startes så hurtigt som muligt efter operation under forudsætning af, at der er sårheling og ingen postoperative**

komplikationer. Det vil i almindelighed være 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.

Der foreligger ikke nogen randomiserede studier, der belyser hverken det minimale eller maximale acceptable tidsinterval mellem operation og start af strålebehandling. Der er publiceret to reviews over retrospektive studier om emnet (45;46). 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 (45). For hele gruppen af brystkræftpatienter fandtes derimod ingen signifikant påvirkning af overlevelsen med stigende ventetid til strålebehandling (46). Overraskende finder en hollandsk analyse af 1107 patienter med N0 sygdom, at sygdomsspecifik og metastasespecifik overlevelse var ringere hos patienter der startede RT inden for 45 dage efter operation (47). Der findes ikke data for patienter, der udelukkende skal have postmastektomi bestråling.

5.1.7.2 Timing af strålebehandling og systemisk behandling

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

Der foreligger kun få undersøgelser, som belyser betydningen af rækkefølgen af strålebehandling og adjuverende systemisk behandling efter operation. Et systematisk review, hvor der indgik 11 studier (N= 1927), viste en signifikant øget lokal recidiv frekvens efter 5 år hos patienter, der fik kemoterapi først versus patienter, der fik initial strålebehandling (16% vs 6%)(48). I et enkelt randomiseret studium fra Boston er det vist, at lymfeknude positive patienter, som fik kemoterapi før strålebehandling, havde færre fjernmetastaser og bedre overlevelse end patienter, som fik strålebehandling før kemoterapi(49). Dette kunne ikke påvises hos lymfeknudenegative patienter. Ved en senere opfølgning af dette studium er overlevelsen den samme uanset rækkefølgen behandlingen.

I det seneste review fra 2008 indgår 13 studier, der ser på kemoterapi-radioterapi (RT) sekvensen (45) samt et Cochrane review(50). Disse reviews finder ikke evidens for, at sekvensen har betydning for overlevelse, men konklusionen er, at RT skal gives indenfor 7 mdr. efter kirurgi.

I DBCG 82 B og det tilsvarende canadiske studium er kemoterapien og den postoperative 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(27;28).

I DBCG 89 protokollerne fortsatte man "sandwich" princippet, således at strålebehandlingen blevet givet tidligt i forløbet og delvist konkomitant (sammen med cyklofosamid) for at sikre både optimal lokoregionær tumorkontrol og systemisk sygdomskontrol. Ved

indførelse af CEF som adjuverende kemoterapi samt deltagelsen i en dosiseskalerings-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) (2;33) 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).

Radioterapi efter neoadjuverende behandling følger de sædvanlige retningslinjer.

Med hensyn til endokrin behandling er RT og konkomitant tamoxifen sikkert, mens der ikke foreligger data på samtidig brug af aromatasehæmmere (45). DBCG anbefaler, at patienter starter/fortsætter den endokrine behandling under strålebehandlingen.

På nuværende tidspunkt findes der ikke solid evidens vedrørende konkomitant trastuzumab og RT. Trastuzumab øger radiosensitiviteten, og der kan derfor være en øget toksicitet (hud, hjerte) forbundet med konkomitant behandling, på den anden side kan Trastuzumab måske øge effektiviteten. Der er i de få studier, der er publiceret, ikke set alvorlige bivirkninger(45) og på den baggrund tillader DBCG samtidig behandling med Trastuzumab og RT under forudsætning af monitorering af kardiotoxicitet (MUGA-scanning).

5.1.8 Respirationstilpasset behandling (Gating)

Moderne CT-planlægning med tangentiell feltteknik og høj fotonenergi giver mulighed for at modificere hjerteekspositionen (19;51). Især dybe tangentielle felter kan dog stadig afsætte høje stråledoser i en mindre del af hjertets anteriore del, som blandt andet omfatter venstre anteriore interventrikulære koronararterie. For at minimere denne dosis kan hjertesånende teknik anvendes i form af respirationstilpasset behandling (Gating), idet hjertets afstand til strålefelterne forøges under inspiration ligesom en relativ mindre del af lungevolumen bestråles(52). Teknikken er udviklet over det seneste årti og varierer fra simple metoder med frivillig, non-monitoreret holdt dyb inspiration til avancerede metoder med kontrolleret respiration via komplekst hardware (53-56). Teknikken kræver ekstra personale- og apparatur ressourcer, hvilket nødvendiggør en relevant patient selektion, men teknikken har høj patient compliance og reproducerbarhed og forringer ikke dosisfordelingen i target (57;58)]. I 2011 er iværksat et dansk klinisk studie med henblik på vurdering af den kardielle langtidsgevinst (5-10 år) af Gating.

Alle centre i Danmark har valgt at anvende respirationsvejledt strålebehandling til kvinder med venstresidig brystkræft hos hvem det skønnes at kunne forbedre dosis-inddækningen af CTV. Yderligere tilbydes respirationstilpasset strålebehandling patienter med bilateral sygdom samt patienter med historie af hjerte og/eller lunge problemer. Da der endnu ikke findes solide data af den forventede gavnlige effekt af teknikken foreligger der ikke en egentlig rekommandation fra DBCG om brug af gating.

Vedrørende den detaljerede definition og beskrivelse af target og gating henvises til afsnit 5.2

5.1.9 Indberetning af strålebehandling

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

Reference List

- (1) Overgaard M, Juul Christensen J. Postoperative radiotherapy in DBCG during 30 years. Techniques, indications and clinical radiobiological experience. *Acta Oncol* 2008;47:639-53.
- (2) Overgaard M. Radiotherapy as part of a multidisciplinary treatment strategy in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:33-43.
- (3) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)., Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
- (4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- (5) Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997;3: 6-12.
- (6) Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer: National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11: 1-5
- (7) 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;90:14-22.
- (8) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, et al. 10-Year Results After Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer: A Randomized Trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2326.
- (9) Livi L, Paiar F, Meldolesi E, Bianchi S, Cardona G, Cataliotti L, et al. The management of elderly patients with T1-T2 breast cancer treated with or without radiotherapy. *Eur J Surg Oncol(EJSO)* 2005;31:473-8.
- (10) 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;20:4141-9.
- (11) Smith BD, Gross CP, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Haffty BG. Effectiveness of Radiation Therapy for Older Women With Early Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:681-90.
- (12) Fyles AW, McCreedy 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;351:963-70.
- (13) Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione C, Berry DA, McCormick B et al. Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women 70 Years of Age or Older with Early Breast Cancer: Long term Follow-Up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31: 2382-87.

- (14) 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;90:1-13.
- (15) 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;376:91-102.
- (16) 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;362:513-20.
- (17) Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331-41.
- (18) Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098-107.
- (19) Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac Exposures in Breast Cancer Radiotherapy: 1950s–1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69: 1484-95.
- (20) 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;43:755-62.
- (21) 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;100:167-75.
- (22) 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 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2012;378:1707-16.
- (23) Taylor CW, Brønnum D, Darby SC, Gagliardi G, Hall P, Jensen MB, et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977-2001. *Radiother Oncol* 2011;100:176-83.
- (24) 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;9:1-11.
- (25) 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;15:963-8.
- (26) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-65.
- (27) 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 DBCG 82b trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.

- (28) 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;337:956-62.
- (29) 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;353:1641-8.
- (30) Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 1999;354:1425-30.
- (31) Overgaard J, Bartelink H. Breast cancer survival advantage with radiotherapy. *Lancet* 2000;356:1269-70.
- (32) Kurtz J, EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1961-74.
- (33) 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.
- (34) Kuske RR. Adjuvant irradiation after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes: then no; now yes. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:254-258.
- (35) 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;82:247-53.
- (36) 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;81:782-7.
- (37) 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; 80:758-64.
- (38) Nieweg OE, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:179-81.
- (39) 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: 369-380.
- (40) Højris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. *Acta Oncol* 2000;39: 355-372.
- (41) 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: 349-354.
- (42) 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;56:711-715.

- (43) Bentzen SM, Overgaard M. Clinical radiobiology and normal-tissue morbidity after breast cancer treatment. Altman KI, Lett JT, Editors. *Advances in Radiation Biology* 1994;18: 25-51. New York Academic Press.
- (44) 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;16:3493-501.
- (45) Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacémi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: A comprehensive review and perspectives. *Critical Reviews in Oncol/Hematol* 2009;71:102-16.
- (46) 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;87:3-16.
- (47) 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; Feb 5.
- (48) 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;21:555-63.
- (49) 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;334:1356-61.
- (50) Hickey BE, Francis D, Lehman MH. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18.
- (51) Hurkmans CW, Cho BCJ, 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.
- (52) Korreman SS, Pedersen AN, Josipovič M, Aarup LR, Juhler-Nøttrup T, Specht L, et al. Cardiac and pulmonary complication probabilities for breast cancer patients after routine end-inspiration gated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2006;80:257-62.
- (53) 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;4:265-271.
- (54) 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;55:392-406.
- (55) 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;49:199-204.
- (56) Pedersen AN, Korreman S, Nyström H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 2004;72:53-60.
- (57) 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;82:1605-11.
- (58) McIntosh A, Shoushtari AN, Benedict SH, Read PW, Wijesooriya K. Quantifying the Reproducibility of Heart Position During Treatment and Corresponding Delivered Heart

Dose in Voluntary Deep Inhalation Breath Hold for Left Breast Cancer Patients Treated With External Beam Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e569-e576.
(59) Chang JS, Park W, Kim Y, Bae L, 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: 867-72

5.2 CT-baseret postoperativ strålebehandling

5.2.1 Baggrund

DBCGs retningslinier for CT-baseret strålebehandling af brystkræft i Danmark udkom første gang i 2003. Disse retningslinier indeholdt beskrivelse af indtegning af de kliniske targets på CT-billeder, samt rekommanderede dosis-volumen begrænsninger primært til brug for postlumpektomi behandling.

I 2004 startede arbejdet med at revidere og udvide retningslinierne til også at omfatte postmastektomi behandling. På samme tid udkom et hollandsk studie, som mere detaljeret beskrev de tredimensionelle forhold vedrørende de regionale lymfeknuder placering på CT(1). Dette arbejde bekræftede DBCGs principper vedrørende de parasternale lymfeknuder og supplerede retningslinierne vedrørende aksil/periklavikulærregionen, som ikke var udførligt beskrevet i retningslinierne, der trådte i kraft 1. januar 2003.

Siden de første nationale retningslinier for strålebehandling af brystkræft udkom i 1977, har den af DBCG anbefalede teknik til postmastektomi bestråling været baseret på elektronfelter mod thoraxvæg og parasternale lymfeknuder sammen-stykket med et forfra fotonfelt mod aksil/periklavikulær området (Fig. 5.1 + 5.2).

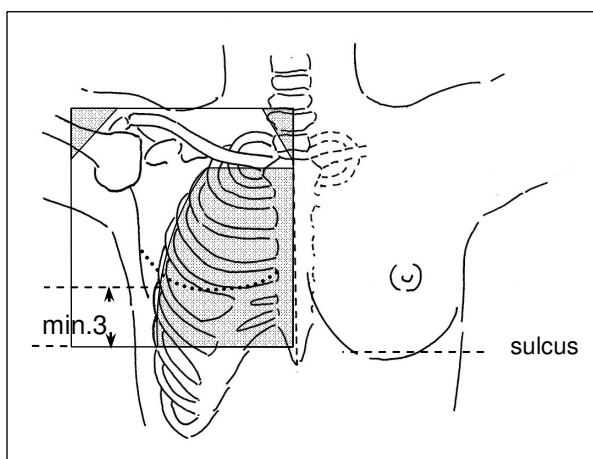


Fig. 5.1

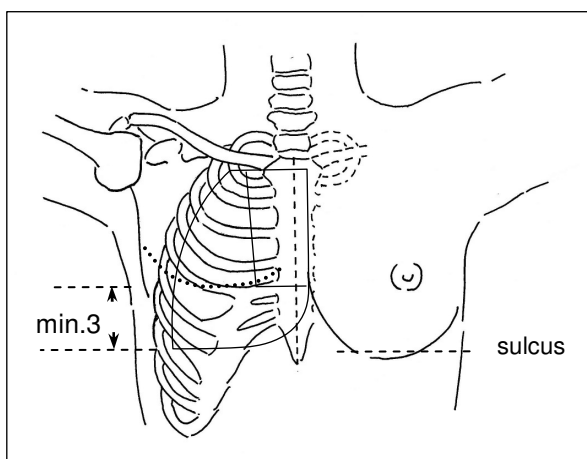


Fig. 5.2

I 2002 udkom et sammenlignende dosisplanlægningsstudie fra Ann Arbor(2), hvor DBCG teknikken blev sammenlignet med en række andre beskrevne teknikker til postmastektomi bestråling. Studiet konkluderede, at den såkaldte Partial Wide Tangent (PWT) teknik, bestående af to tangentielle foton-felter mod thoraxvæggen og de parasternale lymfeknuder sammenstykket med et fotonfelt mod aksil/periklavikulær regionen, var det mest fordelagtige kompromis mht. sandsynlighed for tumorkontrol og risiko for komplikationer. Efterfølgende analyser i DBCGs radioterapiudvalg har vist, at CT-baseret targetdefinition og dosisplanlægning giver mulighed for bedre dækning af de parasternale lymfeknuder, mere homogen dosisfordeling, acceptabel bestråling af hjerte og lunger, færre sammenstyknings og lettere arbejdsgange end ved anvendelse af konventionelt simuleret DBCG teknik(3). Ved behandling på en accelerator med Multi Leaf Collimator (MLC), vil

behandlingstiden endvidere være kortere med PWT-teknik sammenlignet med den nuværende.

I perioden 2010 -2012 har der været afholdt en række workshops med det formål at opnå national konsensus omkring target- og risikoorgan indtegning. Der var deltagelse fra alle centre hvor der på en standard patient med højresidig brystbevarende operation blev indtegnet targets og risikoorganer således at der nu foreligger en samlet national retningslinje for postoperativ strålebehandling med tilhørende CT atlas indeholdende konsensus indtegninger(4). Denne retningslinje indeholder en gennemgang af disse definitioner.

5.2.1.1 Definitioner i ICRU 62

International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) har i ICRU 62(5), ud over de i ICRU 50 definerede begreber, defineret begreberne Intern Margin (IM) og Set-up Margin (SM). Samtidig gives mulighed for ikke-lineær addition af marginer omkring det kliniske target volumen. Størrelsen af den sammensatte margin og det resulterende planlægningsvolumen vil involvere et kompromis mellem sandsynlighed for tumor kontrol og risikoen for normalvævs komplikation.

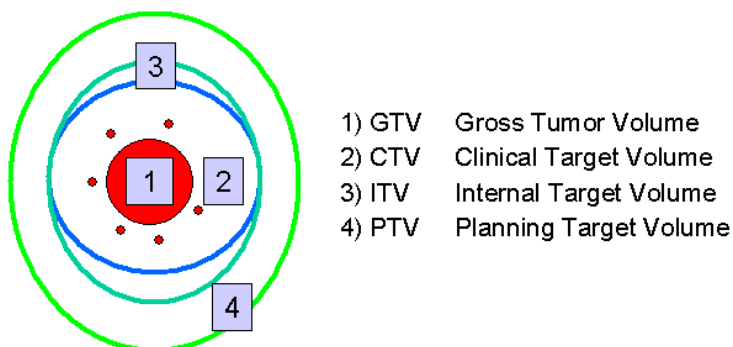


Fig. 5.3 Definitioner ifølge ICRU 62

Definitioner ifølge ICRU 62 (fig. 5.3)

1. GTV (Gross Tumor Volume): makroskopisk tumor volumen omfatter alt verificeret tumorvæv fra kliniske undersøgelser og billedediagnostiske procedurer.
2. CTV (Clinical Target Volume): klinisk target volumen omfatter det makroskopiske tumor volumen, når dette findes, og volumener med suspect (subklinisk) tumor (f.eks. margin omkring GTV og regionale lymfeknuder, når det skønnes, at de skal behandles).
3. ITV (Internal Target Volume): internt target volumen omfatter CTV med en intern margin (IM), der tager hensyn til den interne bevægelse af CTV i forhold til anatomiske referencepunkter.

4. PTV(Planning Target Volume): planlægnings target volumen omfatter ITV plus set-up margin (SM), som adderes for at tage højde for opstillingsusikkerhed. IM og SM skal ikke nødvendigvis adderes lineært, da det ofte vil resultere i for stort PTV.
5. OR (Organ at Risk): risikoorgan, dvs. kritiske normalvæv i den bestrålede region.

5.2.1.2 Kompatibilitet med tidligere retningslinier

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

Der skelnes mellem nedenstående behandlingstyper afhængig af det kliniske targetvolumen CTV:

Mastektomerede patienter

Type A sin. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level I, II, III samt periklavikulært (inkluderer laterale, mediale supraklavikulære og infraklavikulære lymfeknuder)

Type A dxt. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type B sin. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level II, III samt periklavikulært.

Type B dxt. Regio mammae inklusiv cicatricen, samsidige lymfeknuder i level II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type C. Regio mammae inklusiv cicatricen.

Lumpektomerede patienter

Type D sin. Residuale mammae, samsidige lymfeknuder i level I, II, III samt periklavikulært

Type D dxt. Residuale mammae, samsidige lymfeknuder i level I, II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type E sin. Residuale mammae, samsidige supra lymfeknuder i level II, III samt periklavikulært.

Type E dxt. Residuale mammae, samsidige lymfeknuder i level II, III, periklavikulært samt parasternalt.

Type F Residuale mammae.

5.2.2 Lejring og CT-skanning

Patienten anbringes i rygleje med fiksatoren. Det tilstræbes at hovedet er drejet ca. 15° mod raske side. Forud for CT-skanningen foretages opmærkning af residualbrystets placering (lumpektomi) eller af det tidligere brysts placering (mastektomi); for sidstnævnte patientgruppe foretages opmærkningen med begge arme i samme position. Opmærkningen foretages med kobbertråd eller lignende, der kan ses på CT-skanningen. Ved selve skanningen behøver kun armen på den syge side at være over hovedet, men hvor det er muligt, bør begge arme være anbragt symmetrisk over hovedet. Bolus-effekt af hudfolder i samsidige supraklavikulærregion skal dog undgås. Hele den raske side bør så vidt muligt inkluderes i "field of view", så mammas placering på den raske side kan vurderes i forbindelse med indtegnning.

Lumpektomi- eller mastektomicikatricen markeres med kobbertråd. Ved post-mastektomi strålebehandling skal der altid være bolus med en tykkelse på 3 - 5 mm omkring cikatricen. Bolus skal strække sig 3 cm vinkelret på cikatricen kranielt og kaudalt. Medialt og lateral skal bolus strække sig 1 cm ud over den del af cikatricen, som ligger indenfor regio mammae under hensyntagen til primær tumors beliggenhed.

Skanning foretages fra midt-cervikalt til mindst 4 cm inferiort for markeringerne og inklusive hele samsidige lunge. Scannes med max 3 mm s tykkelse.

5.2.3 Respirationstilpasset behandling (Gating)

Patienter med venstresidig sygdom tilbydes åndedrætstilpasset strålebehandling (gating). Yderligere tilbydes gating patienter med bilateral sygdom samt patienter med historie af hjerte og/eller lunge problemer. Kontraindikation er manglende compliance med teknikken.

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

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

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

Inspiration breath hold, herunder dyb inspiration breath hold (DIBH) hvor patienten trækker vejret ind og holder det, imens behandling gives. Ved dyb inspiration breath hold opfordres patienten til at trække vejret meget dybt ind og holde det (ca 80 % af max.).

Der findes forskellige systemer, som bruges til respirationstilpasset strålebehandling. De typisk anvendte systemer kan deles op i to grupper: Systemer, som bruger et signal fra patientens thorax eller abdomen til at måle respirationen. Disse systemer kan bruges både til Inspiration gating og breath hold.

Systemer, som måler respirations flow og lunge volumen, mens patienten trækker vejret igennem et mundstykke. Disse systemer kan bruges primært til breath hold behandling.

Status på åndedrætstilpasset strålebehandling i DK primo 2013:

RH: DIBH (eksternt respirations signal),

Herlev: DIBH (eksternt respirations signal),

Næstved: enhanced inspiration gating, DIBH under implementering (eksternt respirations-signal)

Odense: DIBH (internt signal),

Vejle: DIBH (internt signal),

Århus: DIBH (eksternt respirations signal),

Herning: DIBH (eksternt respirations signal)

Aalborg: enhanced inspiration gating

5.2.3.1 Kvalitetssikring af teknikken

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

5.2.4 Targetdefinitioner i DBCG

Strålevolumen skal nøje vurderes hos hver enkelt patient, og i nogle tilfælde kan fuld dosis til PTV ikke sikres på grund af stor dosis til det bestrålede volumen eller til kritisk normalvæv. CT-baseret dosisplanlægning kombineret med åndedrætsvejledt behandling, inten-sitetsmoduleret feltteknik eller arc terapi kan bidrage til at optimere dosisfordeling i target og/eller reducere dosis i kritisk normalvæv.

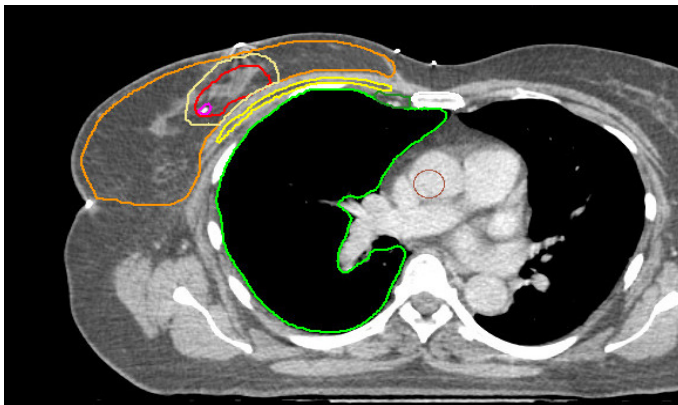
Ved planlægningen af behandlingen skal man generelt tilstræbe, at de med * markerede volumina som minimum defineres. For detaljeret definitioner henvises til Tabel I og CT atlas:

5.2.4.1 GTV

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

5.2.4.2 CTV-boost *

Ved postoperativ strålebehandling omfatter dette volumen selve tumorlejet defineret ud fra synlig kavitet og eventuelle klips. Cikatricen er ikke target og operationskanalen er som hovedregel heller ikke target men hvis der er usikkerhed om tumorlejet udbredning 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 feks. fascie, knogle (se fig. 5.4).



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

Figur 5.4

CTV-boost ved standardbehandling består af følgende volumina under hensyntagen til kirurgisk teknik:

Konventionel kirurgi:

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

Onkoplastisk kirurgi:

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

CTV-PBI: der henvises til PBI protokollen (www.DBCG.dk)

Dosis og fraktionering

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

5.2.4.3 CTV- regio mammae

CTV-mamma (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, mediant og profund dog max. til sternal kanten. Lateralt / posterior til de

små aksillærkar og herefter vinkelret ind til thoraxvæg. Kranielt maksimalt til underkanten af sterno-klavikulærleddet. Klips og tumorleje skal være inkluderet (se *fig. 5.4*).

Dosis og fraktionering for CTV-mamma

- For kvinder over 40 år (uden brystimplantater eller komorbiditet, som kan øge følsomhed for strålebehandling) 40 Gy på 15 fraktioner med 5 fraktioner per uge.
- For kvinder 40 år eller yngre er den anbefalede dosis 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner per uge.

CTV-thoraxvæg (postmastektomi) *

Skal indeholde vævet sv.t. regio mammaria fra 5 mm under hudoverfladen til ydersiden af pectoralisfascien, dvs svarende til et CTV-mamma. Udstrækningen af dette område kan visualiseres på CT-skanning med pålagt kobbertråd, der anbringes vejledt af det kontralaterale brysts placering. CTV omfatter desuden huden omkring cikatricen i 3 cm afstand vinkelret på denne og 0,5 cm ud over enderne af cikatricen, som ligger indenfor regio mammaria.

Dosis og fraktionering for CTV-thoraxvæg

- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner per uge.

5.2.4.4 Lymfeknuderegioner

CTV-interpectoralis (N+ sygdom) *

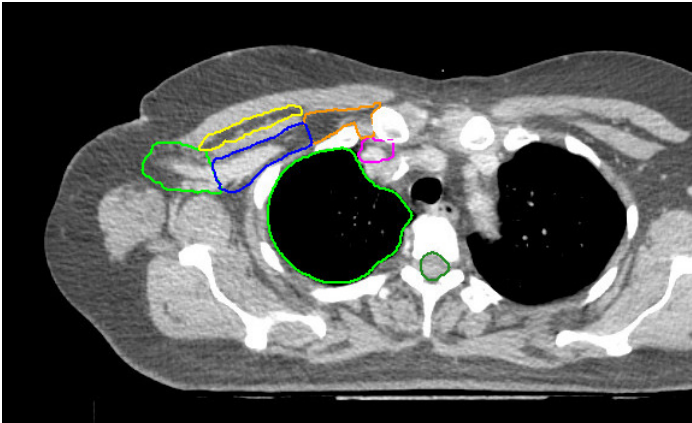
Skal indeholde de interpectorale lymfeknuder beliggende mellem pectoralis minor og major. Ventralt/ dorsalt er rummet beliggende bag pectoralis major og foran pectoralis minor, lateralt, og caudalt svt. pectoralis minors udstrækning. Medialt indtegnes til sternalrand hvis muligt. Kranielt til de thoraco-acromiale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

CTV-parasternal (højresidig) *

Skal indeholde de ipsilaterale parasternale lymfeknuderegioner i IC 1 - 4. Beliggenheden af de parasternale lymfeknuder er undersøgt på CT skanningsbilleder(6). CTV-parasternal defineres medialt af sternums laterale afgrænsning, lateralt 2 cm fra sternums laterale afgrænsning, dorsalt af lungehinden, ventralt svarende til costa forkant, kaudalt overkanten af costa V (kan markeres med kobbertråd), kranielt umiddelbart under sternoklavikulærleddet. Hvis der er behov for kompromis på grund af hjerte- eller lungedosis kan IC 4, eller ultimativt alle IC, udelades.

CTV-aksil/periklav *

Skal indeholde de ipsilaterale periklavikulære lymfeknuder og aksil level II,III + evt. level I (type A og D). Hvis der er efterladt tumorvæv i aksillen ved operationen, inkluderes det suspekterede område i aksilfeltet. Level I er beliggende lateralt for pectoralis minor, level II posterior for pectoralis minor og level III medialt for pectoralis minor (*Fig. 5.5*) (7-9). Level II-indtegningen benyttes til fastlæggelse af aksilområdets laterale afgrænsning samt til dosering af feltet.



Level I: lysegrøn
Level II: blå
Level III: orange
Periklavikulær LN: pink
Interpectoral LN: gul

Figur 5.5

Hvis der benyttes et standard forrafelt, er feltafgrænsninger: mediant m. sternokleidomastoideus' mediale afgrænsning og 1 cm over midt-linien, kranielt ud i fri luft eller underkant af 6. halshvirvel, kaudalt sammenstykket med de tangentielle felter mod thoraxvæggen, ventralt 5 mm under hudoverfladen.

Dosis og fraktionering for alle lymfeknuderegioner

- 50 Gy på 25 fraktioner med 5 fraktioner per uge

Tabel I Targetdefinition ved postoperativ strålebehandling efter brystkræft

Definition af CTV mammae, CTV- boost og CTV for regionale lymfeknude regioner						
CTV	Cranial	Caudal	ventral	dorsal	lateral	medial
Mamma: Residual Bryst inklusiv tumorbed + klips	Max. til underkant af sternoklavikulærledet	Til sulcus intermammaria	5 mm under hudoverflade	Til fascien af m. pect. major	Til de små aksil vener og 90° ind til thoraxvæg	Max. til samsidige sternalkant
Regio Mammaria	Svt. et ctv- mamma af modsidige bryst					
CTV-boost	Klips og synlig operationskavitet samt evt. relevant serom + 5 mm					
Level I	1 cm caudalt for caput humeri	Den fri kant af m. pect. major inklusiv operationskavitet	5 mm under hudoverflade	M. latissimus dorsi, 5 mm bag v. axillaris	Max. til 5 mm under hudoverflade	Lateral del af CTV-mamma, lateral kant af m. pect. minor, m. biceps brachii
Level II	5 mm cranielt for v. axillaris	Caudale afgrænsning af m. pect. minor	Bag m. pect. minor	Caudal fra: thoraxvæg, 5 mm bag v. axillaris	Laterale kant af m. pect. minor	Mediale kant af m. pect. minor
Level III	5 mm cranielt for v. axillaris, samme niveau som level II	1 cm caudalt for v. axillaris	Bag m. pect. major	Caudal fra: thoraxvæg, 5 mm bag v. axillaris	Mediale kant af m. pect. minor	Klavikel
Periclavicularis	Caudal afgrænsning af cartilago cricoidea	Lateralt: Cranielle afgrænsning af level II og III. Medialt: caudale afgrænsning af stercloavikulærled	Bag m. sternocleidomastoideus, bag klaviklen, 5 mm under hudoverflade	Foran klavikel , bag a. carotis interna, foran m. scalenus ant, scalenus med, m. omohyoideus, m. levator scapulae	Mediale kant af m. pect. minor, klavikel	Medial kant af a. carotis interna og v. jugularis interna
Interpectoralis	Cranielle afgrænsning af m. pect. minor	Caudale afgrænsning af m. pect. minor	Bag m. pect. major	Foran m. pect. minor	Laterale kant af m. pect. minor	Mediale kant af m. pect. minor , gerne til samsidige sternalkant
IMN	Craniel afgrænsning af costa 1	Craniel afgrænsning af costa 5	Bag m. pect. major, bag sternun	Pleura	5 mm lateralt for v. mamma interna, eller 2 cm lateralt for sternalkant	Til sternalkant

Pect. = pectorialis

5.2.4.5 PTV

Indeholder CTV med den specifikke IM og SM, som kan variere med feltlokalisering og patient fiksering. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. IM for CTV-mamma/thoraxvæg/parasternal ved thorakalt fikserede og ryglejrede patienter med roligt åndedræt udgør kun 1 - 4 mm anteroposteriort (10). IM for CTV-periklav/aksil er ubetydeligt. Derimod udgør IM for hjertet og lungebasis 10 - 25 mm superoinferiort (11). Bemærk at den globale margin mellem CTV og PTV ikke kun skal fastlægges ud fra vurderinger af IM og op-stillingsmargin. Den globale margin skal fastlægges ud fra vurderinger af forholdet mellem sandsynligheden for tumor kontrol og risikoen for normalvævs komplikationer. Den globale margin er ligeledes afhængig af det valgte feltarrangement.

PTV-boost er defineret ved CTV-boost + 0,5 cm

Der kan være praktiske problemer med indtegningen af PTV. Specielt hvis margin byder, at PTV skal tegnes i fri luft uden for patientkonturen. ICRU forskriver, at dosis for PTV skal rapporteres som den dosis, der er givet til de kliniske målvolumina. Dette kan også være praktisk besværligt, da mange dosisplanlægningssystemer ikke er i stand til at beregne dosis uden for patientkonturen. PTV kan komme til at indeholde zoner tæt ved patientkonturen med dosis build-up. Det kan derfor diskuteres, hvor relevant dosis til PTV er for rapportering af dosis til de kliniske målvolumina.

DBCG's radioterapiudvalg har valgt at dosis specificeres til CTV.

5.2.5 Risikoorganer (OARs)

I brystregionen omfatter disse altid hjertet og venstre koronararterie (Left Anterior Descending Coronary Artery =LADCA), samsidig lunge samt modsidig mamma. I visse tilfælde kan medulla spinalis og samsidig plexus brachialis være relevante at definere. De relevante organer indtegnes i dosisplanlægningssystemet og feltteknik afpasses herefter. Dosisbegrænsninger er vist i Tabel II og indtegningerne i CT atlas.

Tabel II: Dosisbegrænsninger (Constrains)

Risikoorgan	Constrains	
	Normofraktionering 2 Gy/ fraktion 5 fraktioner per uge	Hypofraktionering 2,67 Gy/ fraktion 5 fraktioner per uge
LADCA	$V_{20Gy} = 0\%$	$V_{20Gy} = 0\%$
Hjerte	$V_{40Gy} = 5\%$ $V_{20Gy} = 10\%$	$V_{35Gy} = 5\%$ $V_{17Gy} = 10\%$
Ipsilaterale lunge	$V_{20Gy} = 25\%$ (eksl. periklav), $V_{20Gy} = 35\%$ (inkl. periklav), mean < 18 Gy	$V_{17Gy} = 25\%$ (eksl. periklav), - mean < 16 Gy
Medulla spinalis	Max. 45 Gy	Max. 45 Gy
Plexus brachialis	Max. 54 Gy	-
Dosis max for CTV	107%= 53,5 Gy	105% = 42 Gy

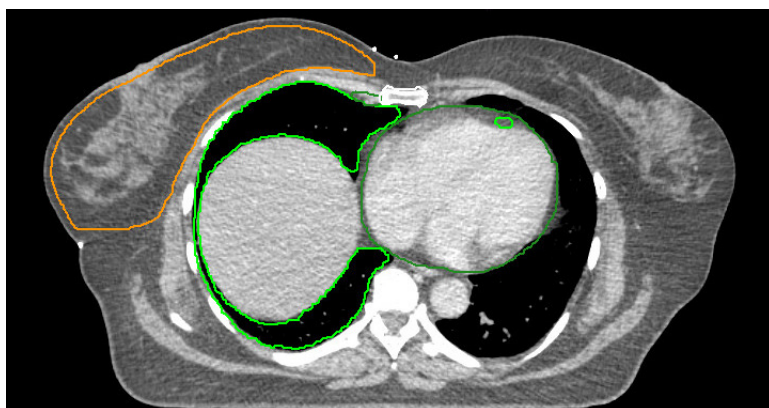
5.2.5.1 Hjerte * og LADCA (Fig. 5.6).

Hjerte og LADCA indtegning er defineret efter at opnå en klinisk relevant samt konsistent indtegning og er baseret på publikation af Mary Feng og Ebbe Lorenzen(12;13).

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

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

LADCA indtegnes fra sit udspring (bemærk at den ind imellem ses kranielt for truncus) og til apex cordis ved at følge sulcus atrioventricularis. Som hjælp til indtegning kan nævnes at LADCA ligger altid indenfor perikardiet, jo mere kaudalt jo mere lateralt/posteriort ligger LADCA. Kaudalt ender den i små forgreninger – når den ikke kan ses længere estimeres kvalificeret ned til apex (se CT atlas).



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

Figur 5.6

Der er påvist en direkte sammenhæng mellem procentvis bestrålet hjertevolumen og kardiell morbiditet (14-19) og data tyder på, at medbestråling af koronarkarene og især LADCA er af afgørende betydning. LADCA bør derfor ikke medbestråles overhovedet. Hvis medbestråling af øvrige hjerte ikke kan undgås, gælder, ud fra bl.a. Gagliardi's tal, følgende absolutte dosis/volumen restriktioner for at give mindre end 1,5 % risiko for hjerteoverdødelighed: max 5 % af volumen må modtage 40 Gy eller derover ($40/50 \text{ Gy} = 80 \%$), og max 10% af volumen må modtage 20 Gy eller derover ($20/50 \text{ Gy} = 40 \%$). Man skal være opmærksom på, hvis der er lavet en decideret boostskanning, så kan DVH'erne for primær og boost ikke sammenlignes, da en given dosis ikke nødvendigvis er givet til samme punkt i hjertet i begge planer, hvis der ikke laves boostscanning vurderes DVH'er efter sumplanen.

Anbefaling

- Det skal tilstræbes at intet (0 %) af LADCA modtager mere end 20 Gy ($V_{20\text{Gy}} = 0 \%$).

- For hjerte tilstræbes at højst 5 % af hjertet modtager 40 Gy eller derover ($V_{40Gy} = 5\%$), og at højst 10 % af hjertet modtager 20 Gy eller derover ($V_{20Gy} = 10\%$).

5.2.5.2 Lunge (Figur 5.6) *

Kan visualiseres direkte på en CT-skanning. Hvis bestrålet lungevolumen holdes under 15 % og 18 % for henholdsvis højre og venstre lunge (bestrålingen er ens på de to sider, men da venstre lunge er mindre end højre, vil den procentvise andel af bestrålet lunge være større) svarende til en 'central lung distance' på 3 cm, vil der ikke være risiko for stråleinduceret pneumonitis(20). Hvis den apikale del af lungen med-bestråles, som det er tilfældet hos højrisiko patienter, vil yderligere ca. 12 % lungevolumen blive bestrålet. Hvis middeldosis til den samsidige lungedosis holdes under 18 Gy er risikoen for pneumonitis under 5 %(21).

Anbefaling

- Det skal tilstræbes, at middeldosis til samsidig lunge (inkl. bidrag fra periklavikulær felt) holdes under en fysisk middeldosis på 18 Gy
- Højst 35 % af lungens volumen må få 20 Gy eller derover ($V_{20Gy} = 35\%$).
- Hvis de regionale lymfeknuder ikke er inkluderet tilstræbes at max. 25 % af lungens volumen får 20 Gy eller derover ($V_{20Gy} = 25\%$).
- Ved bilateral mammacancer anbefales, at højst 20 % det samlede lungevolumen får 35 Gy eller derover.

5.2.5.3 Modsidige mamma

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

5.2.5.4 Øvrige risikoorganer

Plexus brachialis

På CT-skanningssnit fra vertebra C7 til TH1 er plexus brachialis beliggende mellem m. scalenius anterior og m. scalenius medius. Udfør vertebra TH2 danner plexus brachialis en veldefineret struktur posterior/lateralt for karrene. Sv.t. TH3-4 kan der ses en mindre struktur lige bag de store halskar. Da data tyder på at plexus brachialis er mere sårbar over for en høj dosis pr fraktion bør dosis pr fraktion ikke overstige 2 Gy især hvis patienten også behandles med kemoterapi(22).

Larynx

Larynxbrusken ses let på en CT-scanning og bør afdækkes

Thyreoidea

Kan ses på CT- scanning men er som regel lidt svær at afgrænse, er placeret omkring den nedre del af larynx.

Der tilstræbes så lav dosis som muligt afdækning kan overvejes.

Esophagus

Esophagus er beliggende i midtlinien bag luftrøret. Det er ofte vanskeligt at se strukturen. I daglig praksis kan man undlade indtegning af denne region.

Medulla spinalis

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, og man kan derfor undlade indtegning af denne region.

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

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

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

5.2.5.5 Prioriteringer

GTV > CTV-boost > LAD > hjerte > lunge > CTV-mamma/thoraxvæg > CTV-aksil/periklav > CTV-parasternal > modsidige bryst.

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

Hvis dosisbegrænsningerne til normalvæv ikke kan overholdes med konventionel teknik (se nedenfor) uden, at CTV dækningen kompromiteres, bør man overveje anvendelse af IMRT, ARC terapi eller gating og det må vurderes om det er klinisk acceptabelt at undlade f.eks. strålebehandling af de parasternale lymfeknuder.

5.2.6 Dosis og fraktionering

Der skal altid tilstræbes homogen dosis. Standardbehandling er 2 Gy per fraktion med 5 fraktioner per uge for alle patienter. Ved hver fraktion skal alle felter behandles. Såfremt der sker en utilsigtet afbrydelse af behandlingen forlænges den samlede behandlingstid tilsvarende. Der skal ikke anvendes pausekorrektion. Dosispecificationer er nævnt under beskrivelsen af de forskellige targets.

5.2.6.1 Beregning af dosis

Alle specificerede doser relaterer til CTV. Det tilstræbes, at den minimale absorberede target dosis i CTV-mamma/thoraxvæg er mindst 95 % af den specificerede dosis, og den maksimale absorberede dosis er maksimalt 107 % af den specificerede dosis.

For CTV aksil/periklav tilstræbes, at den minimale absorberede target dosis er mindst 90 % af den specificerede dosis, og den maksimale absorberede dosis er 107 % af den specificerede dosis, dog således at den minimale dosis til dette target bestemmes alene ud fra minimumsdosis i level II. *Vurdering af dosis bygger på sumplanen, såfremt planen inkluderer boost.*

5.2.6.2 Bolus under behandling

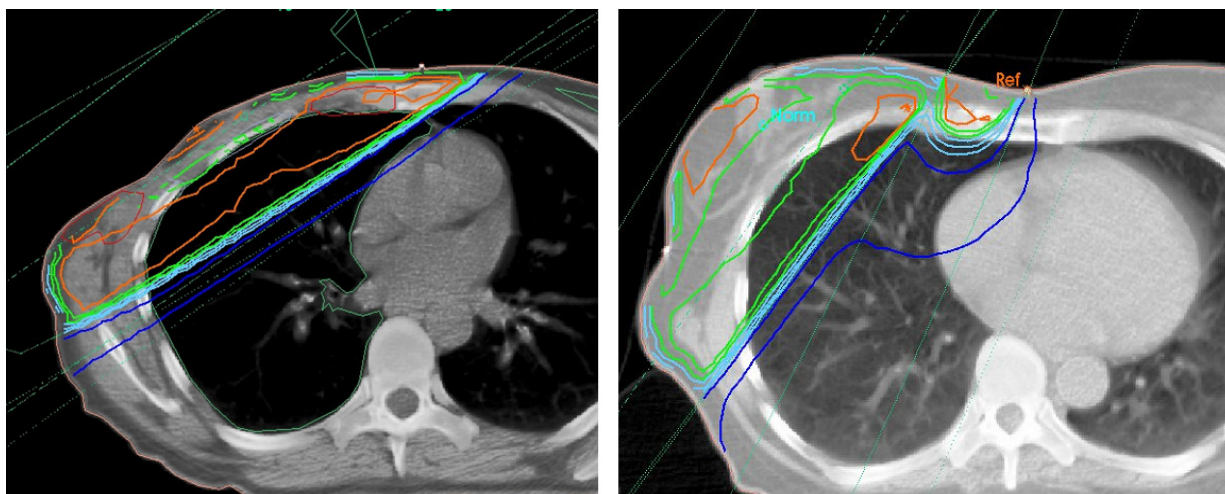
Ved postmastektomi strålebehandling skal der altid være en bolus med tykkelsen 3 - 5 mm omkring cikatricen. Bolus lægges på huden omkring cikatricen i 3 cm afstand vinkelret på denne. Medialt og lateral skal bolus kun strække sig 1 cm ud over den del af cikatricen,

som ligger indenfor regio mammaria. Bolus skal så vidt muligt fremstilles inden skanningen og være placeret på patienten under skanningen. Der behandles principielt med bolus i hele behandlingsforløbet, men hvis der undervejs kommer udtalt hudreaktion, fjernes bolus under resten af behandlingen.

Såfremt patienten ikke er skannet med bolus, skal der genereres en relevant bolus i forbindelse med dosisplanlægningen.

5.2.7 Forslag til klasseløsning af feltopsætning

5.2.7.1 Partial Wide Tangent teknik (PWT)



Figur 5.7

Med PWT-teknik behandles thoraxvæggen med tangentielle fotonfelter med mindst ét felt fra hver side. Evt. suppleres med et mediant elektron-felt (se fig. 5.7) for at mindske hjerte- og/eller lungedosis.

Eventuelle periklav-/aksilområder, som skal medbestråles, dækkes med et forfracfelt vinklet 10 -15 grader mod raske side. Efter behov kan suppleres med posterioirt felt. Felterne kan eventuelt gives som half-beams, så der kun er ét isocenter. Såfremt thoraxvæggen i kranio-kaudal retning overstiger den halve maksimale feltstørrelse, kan det accepteres, at isocentret ligger 1- 2 cm kaudalt for de tangentielle felters kraniele feltgrænse, på trods af et lille overlap med periklavfeltet.

Isocenterplacering: Den longitudinelle placering af sammenstyknings mellem aksilfeltet og de tangentielle felter vælges under hensyntagen til, at lungedosis bliver så lav som muligt. Det skal sikres, at de tangentielle felter indeholder den kaudale del af periklav-/aksilområdet. Isocentret bør placeres således, at de tangentielle felter netop går fri af caput humerus.

Grænser for tangentielle felter:

Ventralt Ventralt skal de tangentielle felter gå 2 cm ud i fri luft

Kranielt:	Kranielt sammenstykket med aksilfeltet. Den longitudinale placering af sammenstykkningen mellem aksilfeltet og de tangentielle felter vælges under hensyntagen til, at lungedosis bliver så lav som muligt.
Medialt:	Såfremt de parasternale lymfeknuder skal medbestråles, skal lymfeknuderne i IC1-4 inkluderes i felterne. Hvis dette fører til problemer med hjerte eller lungedosis, kan man vælge at begrænse felterne, så kun IC1-3 inkluderes med fuld dosis, eller man kan helt undlade behandling af de parasternale lymfeknuder.
Lateralt:	Lateralt skal brystvæggen, hvor brystet sidder/har siddet, inkluderes med fuld dosis.
Kaudalt:	1 cm kaudalt for sulcus inframammaria (lumpektomi) hhv. 1 cm kaudalt for modsatte sulcus inframammaria (mastektomi).
<i>Medialt elektronfelt:</i>	Vinklen for dette felt vælges så vinkelforskellen mellem feltet og det ventrale-mediøle er ca. 10°.
Kranielt:	Skal være sammenfaldende på huden med aksil- og supra-/infraklavikulærfeltets kaudale grænse.
Medialt:	PTV skal inkludere lymfeknuderne i IC1-4.
Lateralt:	Skal være sammenfaldende med det mediøle fotonfelts grænse på huden.
Kaudalt:	Skal være 1 cm kaudalt for sulcus inframammalis (kaudalt for costa 5 ved dens tilhæftning på sternum kan feltet begrænses til at følge konturen af corpus mammae i en afstand af mindst 1 cm).

Feltarrangement for Boostfelt:

Enten et vinkelret på thoraxvæggen rettet elektronfelt eller, hvis dette ikke er hensigtsmæssigt eller muligt, to mod hinanden rettede fotonfelter tangentielt på thoraxvæggen.

Elektronfelt:	CTV-boost = PTV- boost
Tangentielle felter:	Må gerne vinkles anderledes end de oprindelige felter skal blot inkludere PTV-boost.

5.2.8 Rapportering af strålebehandlingsoplysninger

For alle patienter indberettes middeldosis i CTV-mamma hhv. CTV-thoraxvæg web-baseret/elektronisk til DBCG sekretariatet.

Reference List

- (1) Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CPJ, Lagendijk JJ, Battermann JJ, Hillen B. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 2004; 71(3):287-95.

- (2) Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, Normolle DP, Koelling T, Marsh RB, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1220-30.
- (3) Thomsen MS, Berg M, Nielsen HM, Pedersen AN, Overgaard M, Ewertz M, et al. Postmastectomy radiotherapy in Denmark: From 2D to 3D treatment planning guidelines of The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008; 47(4):654-61.
- (4) 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
- (5) ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62). *Journal of ICRU* 1999: lx +52. Bethesda, ICRU.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CPJ, Lagendijk JJ, Battermann JJ, Hillen B. Locoregional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 2004; 71(3):287-95.
- (10) Pedersen AN, Korreman S, Nyström H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 2004;72(1):53-60.
- (11) Langen KM, Jones DTL. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(1):265-78.
- (12) 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.
- (13) Lorenzen EL, Taylor CW, Maraldo M, Nielsen MH, Offersen BV, Andersen MR, et al. Interobserver variation in delineation of the heart in radiotherapy for breast cancer: a multi-centre study from Denmark and the UK. *Radiother Oncol* 2013: .
- (14) Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer--application of the relative seriality model. *B J Radiol* 1996;69: 839-846.
- (15) 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:S77-S85.

- (16) 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;100:167-75.
- (17) Paszat LF, Vallis KA, Benk VMA, 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;82:294-300.
- (18) Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:987-98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
- (19) Taylor CW, Brønnum D, Darby SC, Gagliardi G, Hall P, Jensen MB, et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977-2001. *Radiother Oncol* 2011;100(2):176-83.
- (20) Das IJ, Cheng EC, Freedman G, Fowble B. Lung and heart dose volume analyses with CT simulator in radiation treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(1):11-9.
- (21) Kwa SLS, Lebesque JV, Theuws JCM, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):1-9.
- (22) Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen L, Schrøder 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): 43-49.